

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 518**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 305/12 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61K 31/38 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.11.2012** **PCT/US2012/066421**
87 Fecha y número de publicación internacional: **30.05.2013** **WO13078430**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2012** **E 12851203 (5)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017** **EP 2782567**

54 Título: **Beta-lactonas disustituidas como inhibidores de amidasa de ácido N-aciletanolamina (NAAA)**

30 Prioridad:

22.11.2011 US 201161562862 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.07.2017

73 Titular/es:

THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA (25.0%)
1111 Franklin Street, 12th Floor
Oakland, CA 94607, US;
FONDAZIONE ISTITUTO ITALIANO DI TECNOLOGIA (25.0%);
UNIVERSITA DEGLI STUDI DI URBINO (25.0%) y
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PARMA (25.0%)

72 Inventor/es:

PIOMELLI, DANIELE;
BANDIERA, TIZIANO;
MOR, MARCO;
TARZIA, GIORGIO;
BERTOZZI, FABIO y
PONZANO, STEFANO

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 625 518 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

Beta-lactonas disustituidas como inhibidores de amidasa de ácido N-aciletanolamina (NAAA)

La presente solicitud de patente reivindica el beneficio de la solicitud de patente estadounidense provisional núm. 61/562,862, presentada el 22 de noviembre de 2011.

5 Declaración sobre los derechos de las invenciones efectuadas de conformidad con

La investigación y el desarrollo patrocinados a nivel federal

La presente invención se realizó con el apoyo del gobierno de conformidad con la subvención núm. DAO12413, otorgada por los Institutos Nacionales de Salud. El gobierno posee ciertos derechos en la presente invención.

Campo de la invención

- 10 La presente invención se refiere a composiciones y métodos para inhibir la amidasa del ácido N-aciletanolamina (NAAA) y para el tratamiento y la prevención del dolor, la inflamación y otros trastornos en los que la modulación de las etanolamidas de ácido graso es clínicamente relevante. La presente invención también da a conocer métodos para preparar estos compuestos y composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

Antecedentes de la invención

- 15 Si bien se conocen en la técnica numerosas composiciones y métodos para tratar el dolor y la inflamación, siguen existiendo numerosas dificultades. Principalmente, los efectos secundarios de la administración a largo plazo y/o de dosis altas a menudo limitan el uso de dichos fármacos. Por ejemplo, recientemente se ha implicado a ciertos inhibidores de la COX-2 en eventos cardiovasculares adversos, mientras que los analgésicos de tipo aspirina con frecuencia aumentan el riesgo de hemorragia intestinal. En otros ejemplos, el ibuprofeno y el acetaminofeno tienden a impactar negativamente en la función hepática, especialmente en dosis altas.

- 20 Las etanolamidas de ácidos grasos de cadena larga, usualmente denominadas N-aciletanolaminas (NAE), están presentes en numerosos organismos inferiores y superiores, y en mamíferos con una amplia variedad de funciones. Por ejemplo, se demostró que la anandamida, una NAE de tipo ácido graso poliinsaturado, tiene actividad similar al cannabis y se describió que actúa como un ligando de TRPV1 (receptor de potencial transitorio vanilloide de tipo 1).
25 En contraste, las NAE saturadas e insaturadas son inactivas como ligandos de receptores cannabinoides. No obstante, se ha descrito que dichos compuestos poseen una diversidad de otras actividades biológicas. Por ejemplo, N-oleoiletanolamina (OEA), una NAE de tipo ácido graso monoinsaturado, demostró ser anorexígena y antiinflamatoria mediante el receptor activado por el proliferador de peroxisoma α (PPAR- α) y la N-estearoiletanolamina, una NAE de tipo ácido graso saturado, demostró ser pro-apoptótica y anorexígena.

- 30 N-palmitoiletanolamina (PEA), la amida natural de ácido palmítico y etanolamina, es un miembro de la familia de NAE de tipo ácido graso saturado. PEA demostró inhibir la inflamación periférica y la desgranulación de los mastocitos (Mazzari et al., European Journal of Pharmacology 1996, 300, 227-36; Berdishev et al., Life Science 1998, 63, 125-129; D'Agostino et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2007, 322, 1137-1143), además de ejercer efectos antinociceptivos en ratas y ratones (Calignano et al., Nature 1998, 394, 277-281; Calignano et al., European Journal of Pharmacology 2001, 419, 191-198).

Estas propiedades demostraron ser dependientes de la expresión de PPAR- α , y PEA activa este receptor nuclear con una potencia comparable al agonista sintético WY14,643 (Lo Verme et al., Molecular Pharmacology 2005, 67, 15-19; Lo Verme et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2006, 319, 1051-1061).

- 40 En los modelos de edema de pata inducido por carragenina y de edema de oreja inducido por forbol éster, la PEA aplicada como fármaco atenúa la inflamación en ratones de tipo salvaje, pero no tiene ningún efecto sobre ratones que carecen de PPAR- α (véase LoVerme et al., Molecular Pharmacology 2005, 67, 15-19). También se descubrió que la PEA suprime las conductas de dolor en ratones inducidas por lesión química del tejido, daño nervioso o inflamación (véase LoVerme et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2006, 319, 1051-1061).

- 45 Además de las actividades farmacológicas demostradas en modelos animales, se ha descrito que la PEA atenúa la inflamación de la piel en seres humanos (Kemeny et al., Skin Pharmacology and Physiology 2007, 20, 155-161).

- La activación de PPAR- α por agonistas de los receptores selectivos podría contemplarse como un planteamiento viable para el tratamiento de estados inflamatorios y de dolor. No obstante, el uso clínico prolongado de los agonistas de PPAR- α se ha asociado con eventos adversos graves, que incluyen oncogénesis, disfunción renal y toxicidad cardiovascular (Nissen et al., JAMA 2007, 297, 1362-1373). Sostener la señalización de PEA y OEA en PPAR- α protegiendo estas amidas de lípidos contra la degradación se contempla como una alternativa a la
50 activación directa de PPAR- α por los agonistas de los receptores.

Las NAE son un sustrato de la amidasa de ácido N-aciletanolamina (NAAA), una enzima que hidroliza en forma catalítica la NAE a etanolamina y el correspondiente ácido graso. NAAA es una cisteína hidrolasa que pertenece a la

familia de enzimas de nucleófilos N-terminales (Ntn) (Tsuboi et al., Journal of Biological Chemistry 2005, 280, 11082-11092; Tsuboi et al., Chemistry and Biodiversity 2007, 4, 1914-1925). NAAA exhibe una preferencia sustancial para PEA y OEA frente a otras NAE. Por lo tanto, se espera que la inhibición de NAAA reduzca la inactivación y restaure los niveles de PEA y OEA en estados patológicos caracterizados por concentraciones notablemente reducidas de estas moléculas de señalización.

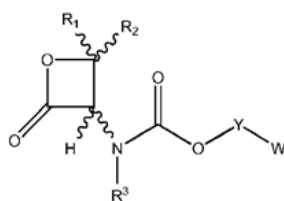
Ciertos métodos para tratar el dolor y la inflamación inhibiendo la NAAA se han descrito en la solicitud de patente WO2009/049238. Algunos compuestos descritos en el documento WO2009/049238 han demostrado prevenir la reducción de los niveles de PEA inducidos por carragenina y LPS en leucocitos y macrófagos RAW264,7, respectivamente, y atenuar la inflamación y el daño al tejido producido en ratones con lesión traumática de la médula espinal (Solorzano et al., Proceedings of the National Academy of Science USA 2009, 106, 20966-20971; Solorzano et al., Journal of Medicinal Chemistry 2010, 53, 5770-5781).

Los estudios previamente descritos respaldan la noción de que la inhibición de NAAA puede producir efectos terapéuticamente útiles. Por lo tanto, es necesaria la identificación de nuevos y potentes inhibidores de NAAA con el fin de proveer nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento del dolor y la inflamación.

Breve compendio de la invención

Se describen en este documento composiciones y métodos para inhibir la NAAA usando compuestos orgánicos pequeños. Sorprendentemente, hemos descubierto ahora que los compuestos representados por la Fórmula I poseen mejor potencia y estabilidad que los inhibidores de NAAA previamente descritos.

1.- En un primer aspecto, la presente invención da a conocer un compuesto de la Fórmula I:



Fórmula

en donde:

R₁ es H y R₂ es alquilo inferior, en donde el alquilo inferior es un radical alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada de 1 a 6 átomos de carbono;

R₃ es H;

Y representa un enlace, un alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, trifluorometoxi, amino, monoalquilamino y dialquilamino, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquino opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido o un grupo $-(CR_aR_b)_n-Q-(CR_cR_d)_m-$, en donde Q es O, S o NR₆;

W representa H, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo $-C(O)-R_5$ o un grupo $-(CR_cR_d)_p-CR_eR_fR_g$;

R₅ representa un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido o un heterociclilo opcionalmente sustituido;

R₆ representa H, un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heterociclilo opcionalmente sustituido;

R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f y R_g se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido;

n es un número entero de 2 a 5;

m es un número entero de 0 a 4;

p es un número entero de 0 a 4;

en donde Y-W no es terc-butilo cuando R₁ es H, y R₂ es metilo; y

en donde W no es fenilo insustituido cuando Y es CH₂, R₁ es H, y R₂ es metilo o isopropilo;

o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otras realizaciones del primer aspecto de la invención expuesto en la cláusula 1 anterior incluyen:

2.- Un compuesto según la cláusula 1, en donde R_2 es metilo.

3.- Un compuesto según la cláusula 1, en donde:

5 (i) R_2 es etilo; o

(ii) R_2 es iso-propilo; o

(iii) R_2 es t-butilo.

10 4.- Un compuesto según una cualquiera de las cláusulas 1 - 3, en donde W es ciclohexilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido o bifenilo opcionalmente sustituido; opcionalmente en donde W es fenilo opcionalmente sustituido o bifenilo opcionalmente sustituido.

5.- Un compuesto según una cualquiera de las cláusulas 1 - 3, en donde W es ciclohexilo insustituido, fenilo insustituido o bifenilo insustituido.

15 6.- Un compuesto según una cualquiera de las cláusulas 1 - 3, en donde W es fenilo opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, fenilo, fluoro, cloro, bromo, benciloxi, fenoxi, ciclohexilo, tiazol, CF_3 y ciclohexiloxi.

7.- Un compuesto según una de las cláusulas 1 - 6, en donde Y es un enlace, un alquilo, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido o un grupo $-(CR_aR_b)_n-Q-(CR_cR_d)_m-$.

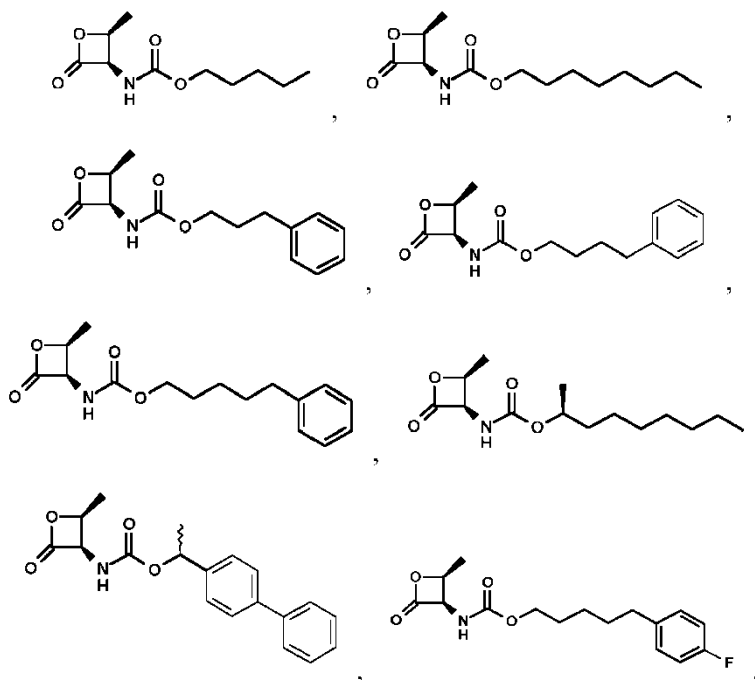
20 8.- Un compuesto según una de las cláusulas 1 - 6, en donde Y es un enlace, un alquilo, un alquenilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido o un grupo $-(CR_aR_b)_n-Q-(CR_cR_d)_m-$.

9.- Un compuesto según una de las cláusulas 1 - 6, en donde Y es metilo, etilo, propilo, n-propilo, i-propilo, butilo, t-butilo, n-butilo, pentilo, i-pentilo, n-pentilo, hexilo o heptilo

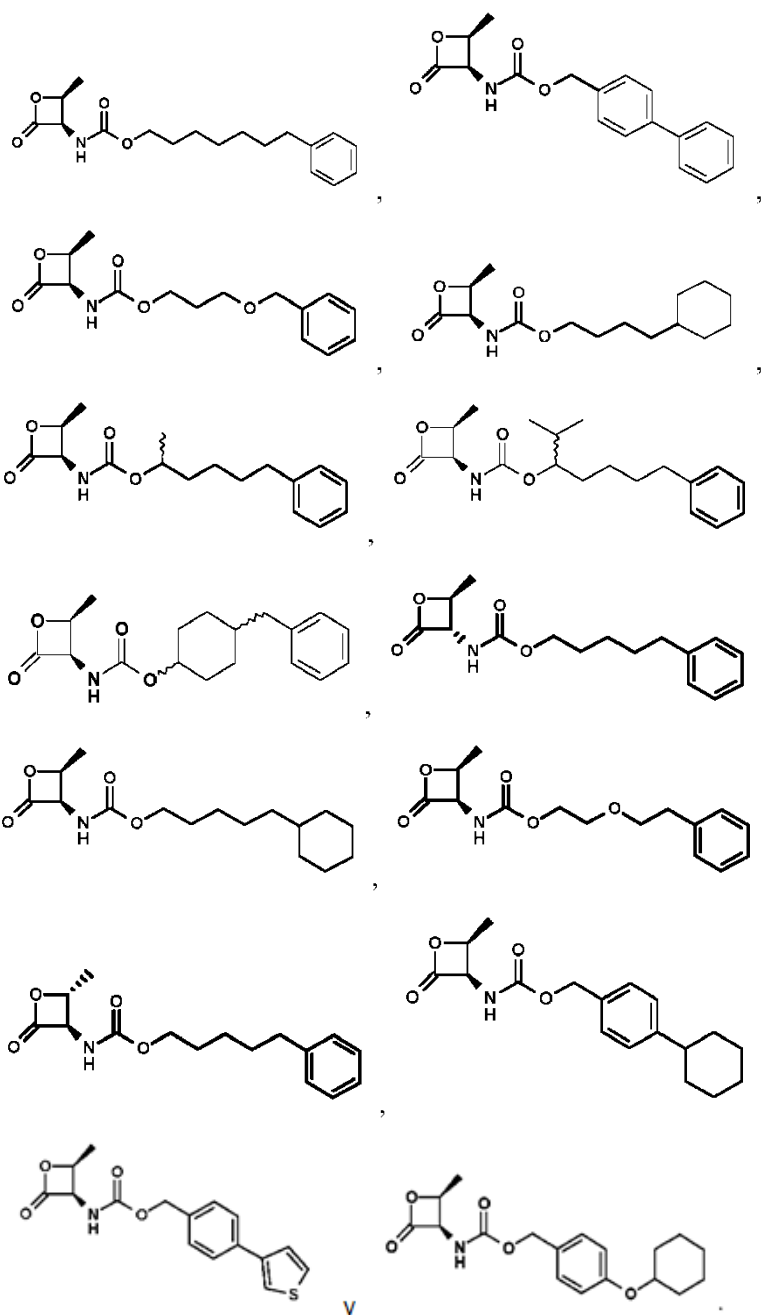
10.- Un compuesto según una de las cláusulas 1 - 9, en donde Y es pentilo.

25 11.- Un compuesto según una cualquiera de las cláusulas 1 - 9, en donde Q es O.

12.- Un compuesto según la cláusula 1, seleccionado del grupo que consiste en



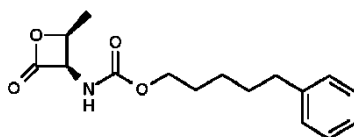
30



5

o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

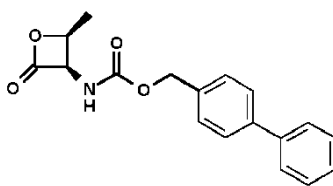
13. El compuesto según la cláusula 12, en donde el compuesto es



10

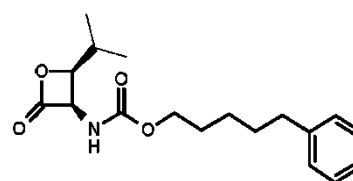
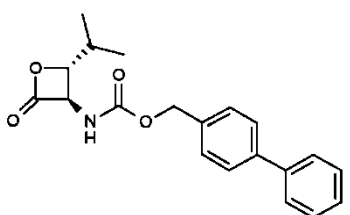
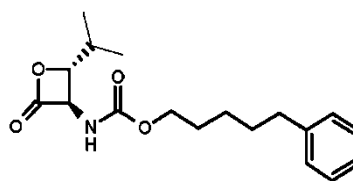
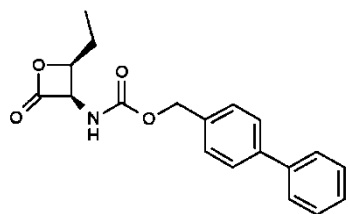
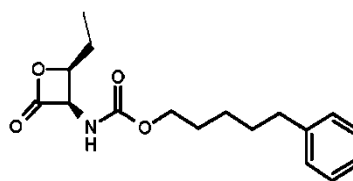
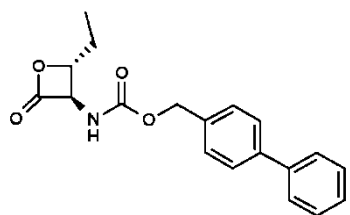
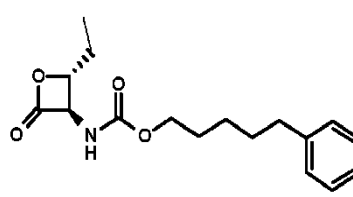
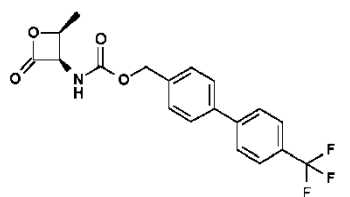
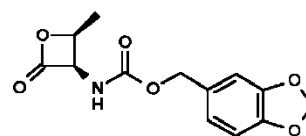
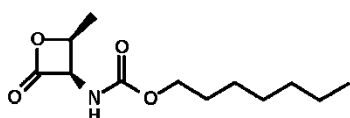
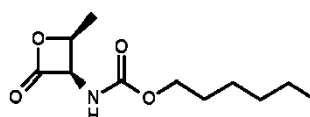
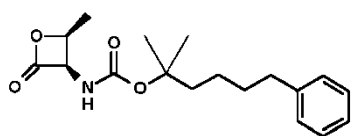
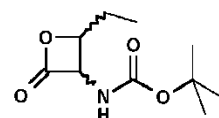
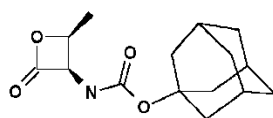
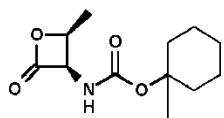
o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

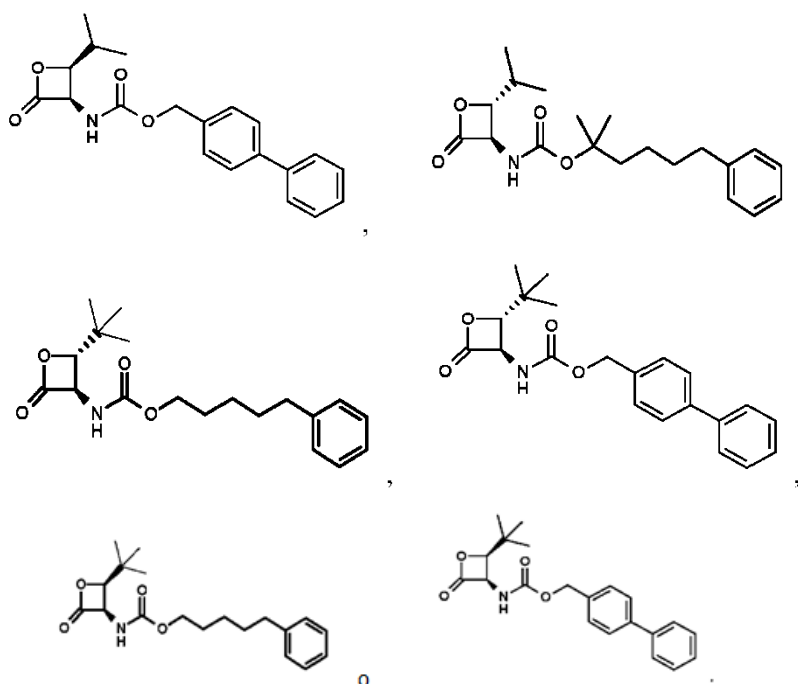
14. El compuesto según la cláusula 12, en donde el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

15. Un compuesto según la cláusula 1, seleccionado del grupo que consiste en





5 En un segundo aspecto, la presente invención da a conocer una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de Fórmula I, como se definió anteriormente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y excipientes, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

En un tercer aspecto, la presente invención da a conocer un compuesto de la invención o un éster o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de una afección inflamatoria, un estado patológico o una enfermedad, trastorno o afección dérmica;

10 opcionalmente en donde:

(i) la afección inflamatoria es inflamación aguda, inflamación crónica, artritis, artritis reumatoidea, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad respiratoria del adulto, bronquitis crónica, enfisema, tos, enfermedad inflamatoria de los intestinos, colitis ulcerosa, lupus, reacción injerto contra hospedante (es decir, enfermedad injerto contra hospedante), rechazo de aloinjerto agudo y crónico, síndrome de dificultad respiratoria aguda, artrosis, esclerosis múltiple, restenosis, fibrosis quística, artritis inducida por cristales, inflamación ocular, inflamación inducida por hiperoxia, dislipidemia, miofasciitis, túnel carpiano, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson; o

(ii) el estado patológico es migraña, dolores de cabeza sinusales, enfermedad trigeminal, dolor dental, sarcoidosis, polimiositis, gingivitis, inflamación que ocurre después de una lesión, esguinces, contusiones, medicamentos pre-quirúrgicos, traumatismo post-quirúrgico, daño óseo o cáncer; o

(iii) el estado patológico es neuralgia post-herpética, neuralgia trigeminal, neuropatía diabética, lumbalgia neuropática, dolor periférico o polineuropático, neuropatía tóxica, neuropatía crónica causada por agentes quimioterapéuticos, retinopatía de prematuridad, retinopatía diabética, degeneración macular en donde se prefiere el tipo húmedo, neovascularización de la córnea, polimiositis, vasculitis o periodontitis; o

(iv) la enfermedad, trastorno o afección dérmica es dermatitis de contacto, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, eczema, urticaria, rosácea, acné, psoriasis, prurito, liquen, acné por artritis psoriásica, cicatrización, cicatrización de heridas en la piel, quemaduras en la piel de diversos orígenes, tales como quemaduras solares o radioterapia, y de diversas gravedades (quemaduras de primer grado, quemaduras de segundo grado, quemaduras de tercer grado, quemaduras de cuarto grado), esclerodermia, queratosis actínica, carcinoma de células escamosas o melanoma.

30 En este documento se describen métodos para modular los niveles de PEA y OEA en un sujeto, administrando una composición de acuerdo con la invención. También se describen métodos para tratar afecciones asociadas con niveles reducidos de PEA y OEA, incluidos inflamación y dolor, administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención.

35 También se describen métodos para preparar los compuestos de Fórmula I, como se definió anteriormente, a través de un procedimiento que consiste en transformaciones sintéticas adecuadas.

También se describen métodos para tratar trastornos de la piel o dermatitis atópica.

Descripción breve de los dibujos

La Figura 1 muestra el efecto de un compuesto de acuerdo con la invención en un modelo animal de irradiación UV-B en ratas.

- 5 La Figura 2 muestra el efecto de un compuesto de acuerdo con la invención en un modelo de ratón de dermatitis de contacto (modelo DNFB).

La Figura 3 muestra el efecto del compuesto 6 en edema de la pata inducido por carragenina. Se incluye además un curso de tiempo del efecto. El compuesto 6 se administró noventa minutos después que la carragenina.

- 10 La Figura 4 demuestra que una administración tópica del compuesto 6 dependiente de la dosis reduce la hiperalgesia inducida por carragenina. Se incluye además un curso de tiempo del efecto. El compuesto 6 se administró noventa minutos después que la carragenina.

La Figura 5 demuestra que los efectos antiinflamatorios en el edema de la pata y la hiperalgesia cutánea de una administración tópica del compuesto 6 están ausentes en ratones que carecen de PPAR- α . El compuesto 6 se administró noventa minutos después que la carragenina.

- 15 La Figura 6 demuestra que el efecto antiinflamatorio de una administración tópica del compuesto 6 en el edema de la pata es bloqueado por los antagonistas de PPAR- α , pero no por los antagonistas de los receptores cannabinoides CB₁ o CB₂. Los antagonistas (1 μ g/pata) se administraron por vía intraplantar 60 minutos después que la carragenina; el compuesto 6 (30%) se administró en forma tópica 90 minutos después que la carragenina.

- 20 La Figura 7 demuestra que el efecto antiinflamatorio de una administración tópica del compuesto 6 en hiperalgesia cutánea es bloqueado por los antagonistas de PPAR- α , pero no por los antagonistas de los receptores CB₁ o CB₂. Los antagonistas (1 μ g/pata) se administraron por vía intraplantar 60 minutos después que la carragenina; el compuesto 6 (30%) se administró en forma tópica 90 minutos después que la carragenina.

La Figura 8 demuestra que la administración repetida de dexametasona, pero no del compuesto 6, causa atrofia de la piel (reducción del espesor de la oreja). Los compuestos se administraron una vez al día durante catorce días.

- 25 La Figura 9 demuestra que la administración repetida de dexametasona, pero no del compuesto 6, alteró la arquitectura celular. El análisis histopatológico se realizó el día 14.

La Figura 10 muestra el análisis morfométrico del espesor epidérmico después de la administración repetida del compuesto 6 o dexametasona.

- 30 La Figura 11 muestra el protocolo experimental utilizado para ensayar el efecto terapéutico del compuesto 6 en síntomas inducidos por DNFB establecido en ratones (administración repetida).

La Figura 12 demuestra que la administración repetida del compuesto 6 revierte el incremento del espesor de la oreja en el modelo DNFB de dermatitis en ratones. El tiempo del inicio del efecto depende de la dosis.

La Figura 13 muestra el protocolo experimental utilizado para ensayar el efecto terapéutico del compuesto 6 en síntomas inducidos por DNFB establecido en ratones (una sola dosis).

- 35 La Figura 14 demuestra que una sola administración del compuesto 6 revierte el incremento del espesor de la oreja en el modelo DNFB de dermatitis en ratones.

La Figura 15 muestra el protocolo experimental utilizado para ensayar el efecto profiláctico del compuesto 6 en síntomas inducidos por DNFB en ratones (administración repetida).

- 40 La Figura 16 demuestra que la administración repetida del compuesto 6 previene el desarrollo de síntomas inducidos por DNFB en ratones.

La Figura 17 muestra el protocolo experimental utilizado para ensayar el efecto terapéutico del compuesto 6 en desregulación de la respuesta inmune inducida por DNFB en ratones (una sola dosis).

La Figura 18 demuestra que la administración tópica del compuesto 6 revierte el incremento de IL-4 inducido por DNFB a través de un efecto mediado por PPAR- α .

- 45 La Figura 19 demuestra que la administración tópica del compuesto 6 revierte el incremento de IL-5 inducido por DNFB a través de un efecto mediado por PPAR- α .

La Figura 20 demuestra que la administración tópica del compuesto 6 revierte la reducción de IFN- γ inducida por DNFB a través de un efecto mediado por PPAR- α .

La Figura 21 demuestra que la administración tópica del compuesto 6 revierte el incremento de IgE inducido por DNFB a través de un efecto mediado por PPAR- α .

La Figura 22 muestra el protocolo experimental utilizado para ensayar el efecto terapéutico del compuesto 6 (es decir, TSN1077) en rascado inducido por DNFB (una sola dosis).

- 5 La Figura 23 demuestra que la administración tópica del compuesto 6 previene el rascado inducido por DNFB. La dexametasona y el clobetasol aumentaron el rascado, mientras que la prometazina no tuvo ningún efecto.

La Figura 24 muestra el protocolo experimental utilizado para ensayar el efecto terapéutico del compuesto 6 (es decir, TSN1077) en el rascado inducido por el compuesto 48/80 en ratones (una sola dosis).

- 10 La Figura 25 demuestra que la administración tópica del compuesto 6 previene el rascado inducido por 48/80, La prometazina fue efectiva mientras que la dexametasona y el clobetasol no tuvieron ningún efecto.

La Figura 26 demuestra que la aplicación de (S)-OOPP (0,1-10% p/v) no inhibió la respuesta de sensibilidad al contacto, mientras que 0,1% del compuesto 6 produjo una reducción importante de inflamación de la oreja.

Descripción detallada de la invención

- 15 La presente invención se refiere al descubrimiento del solicitante de que los compuestos representados por la Fórmula I tienen mejor potencia como inhibidores de NAAA junto con mayor estabilidad química en comparación con aquellos descritos en el documento WO2009/049238. Por consiguiente, dichos compuestos pueden ser utilizados más ventajosamente para el tratamiento de diversas enfermedades asociadas con niveles reducidos de PEA u OEA en un órgano o compartimiento corporal. Dichos compuestos pueden también utilizarse para el tratamiento de diversas enfermedades que se benefician con niveles superiores de PEA u OEA.

20 Definiciones

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto normal en la técnica.

Los siguientes términos y expresiones que se emplean en esta memoria y en las reivindicaciones de la presente solicitud tienen el significado que se indica aquí, a menos que se defina otra cosa.

- 25 El término "alquilo", tal como se emplea en este documento, indica un radical hidrocarbonado alifático saturado, incluidos radicales de cadena lineal o de cadena ramificada de 1 a 16 átomos de carbono. Más preferiblemente, un grupo alquilo tiene 1 a 12 átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior", tal como se emplea en este documento, se refiere a radicales de cadena lineal o de cadena ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitativos de alquilo son, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-amilo, iso-
- 30 amilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares. Cualquier grupo alquilo puede estar insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, trifluorometoxi, amino, monoalquilamino y dialquilamino.

- 35 El término "alqueno", tal como se emplea en este documento, indica un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, que consiste en por lo menos dos átomos de carbono y que contiene por lo menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos incluyen, aunque sin limitarse a ello, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1- o 2-butenilo y similares. Cualquier grupo alqueno puede estar insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, trifluorometoxi, amino, monoalquilamino o dialquilamino.

- 40 El término "alquino", tal como se emplea en este documento, indica un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, que consiste en por lo menos dos átomos de carbono y que contiene por lo menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos incluyen, aunque sin limitarse a ello, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1- o 2-butinilo y similares. Cualquier grupo alquino puede estar insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, trifluorometoxi, amino, monoalquilamino o dialquilamino.

- 45 El término "cicloalquilo", tal como se emplea en este documento, indica un anillo monocíclico de carbono de 3 a 7 miembros, que puede contener uno o más dobles enlaces pero que no posee un sistema de electrones π completamente conjugado. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, aunque sin limitación, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexadieno y cicloheptano. Un grupo cicloalquilo puede estar insustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, trifluorometoxi, amino, monoalquilamino o dialquilamino.
- 50

El término "arilo", tal como se emplea en este documento, indica un hidrocarburo que consiste en un sistema de anillos mono-, bi- o tricíclico, en donde los anillos están condensados entre sí o enlazados entre sí y por lo menos uno de los anillos carbocíclicos es aromático. Los ejemplos no limitativos de grupos arilo incluyen, aunque sin

limitarse a ello, fenilo, alfa- o beta-naftilo, 9,10-dihidroantraceno, indanilo, fluorenilo, bifenilo y similares. Un grupo arilo puede estar insustituido o sustituido con uno o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, trifluorometoxi, amino, monoalquilamino o dialquilamino.

5 El término "heteroarilo", tal como se emplea en este documento, indica un sistema de anillos mono-, bi- o tríclico que contiene entre uno y tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde los anillos están condensados entre sí o enlazados entre sí en forma covalente y por lo menos uno de los anillos es aromático. Los ejemplos no limitativos de grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, furoilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzopirazolilo, 10 benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo y similares. Un grupo heteroarilo puede estar insustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, trifluorometoxi, amino, monoalquilamino o dialquilamino.

15 El término "heterociclilo" o la expresión "anillo heterocíclico", tal como se emplean en este documento, significan un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros en donde uno o más átomos de carbono se reemplazan independientemente con nitrógeno, oxígeno y azufre. El nitrógeno y el azufre del heteroátomo están opcionalmente oxidados, y el átomo(s) de nitrógeno está opcionalmente cuaternizado. Los ejemplos no limitativos de grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, radicales derivados de oxirano, aziridina, oxetano, azetidina, tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidrotiofeno, dihidrotiofeno, pirrolidina, dihidropirrol, pirano, dihidropirano, 20 tetrahidropirano, tetrahidropirano, piperidina, pirazolina, isoxazolidina, isoxazolina, tiazolidina, tiazolina, isotiazolina, dioxano, piperazina, morfolina, tiomorfolina, exametilenimina, homopiperazina y similares. Un grupo heterociclilo o un anillo heterocíclico puede estar insustituido o sustituido con uno o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, trifluorometoxi, amino, monoalquilamino o dialquilamino.

25 El término "aromático" se refiere a un resto en el que los átomos constituyentes componen un sistema de anillos insaturados, en donde todos los átomos del sistema de anillos son hibridados sp^2 y el número total de electrones π es igual a $4n+2$, en donde n es un número entero.

El término "alcoxi", tal como se emplea en este documento, significa una cadena de alquilo insustituida o sustituida enlazada al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos de alcoxi incluyen, aunque sin limitarse a ello, metoxi, etoxi, propiloxi, isopropiloxi, benciloxi y similares.

30 El término "amino" significa un radical $-NH_2$.

El término "halógeno", tal como se emplea en este documento, indica flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

El término "hidroxilo" significa un radical $-OH$.

35 El término "monoalquilamino", tal como se emplea en este documento, representa un grupo amino en el que uno de los átomos de hidrógeno está sustituido con una cadena de alquilo. Los ejemplos no limitativos de monoalquilamino incluyen metilamino, etilamino, propilamino, butilamino y similares.

El término "dialquilamino", tal como se emplea en este documento, representa un grupo amino en el que ambos átomos de hidrógeno están sustituidos con una cadena de alquilo. Las dos cadenas de alquilo pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos no limitativos de dialquilamino incluyen dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, 40 metiletilamino, metilisopropilamino y similares.

El término "trifluorometilo" significa un radical $-CF_3$.

El término "trifluorometoxi" significa un radical $-OCF_3$.

45 En determinadas realizaciones, los grupos químicos y los sustituyentes químicos que se describen en esta memoria como sustituidos u opcionalmente sustituidos se pueden sustituir con, aunque sin limitarse a dicha sustitución, metilo, etilo, propilo, butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-amilo, iso-amilo n-heptilo o n-octilo. En algunas realizaciones, los grupos químicos y los sustituyentes químicos que se describen en esta memoria como sustituidos u opcionalmente sustituidos se pueden sustituir con, aunque sin limitarse a dicha sustitución, metilo, bencilo, fenilo, bifenilo, benzaldehído, adamantilo, terc-butilo, uno a cuatro átomos de halógeno, fluoro, cloro, yodo, bromo, fenoxi, benciloxi, 50 dimetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo, oxetanilo, isopropilo, ciclohexiloxi, benzo[d][1,3]dioxolilo, 4-ciclohexil-fenilo, 1,1'-bifenilo, 4-fluoro-1,1'-bifenilo, tiofenilo, 3-feniltiofeno o ciclohexiloxibenceno.

En algunas realizaciones, los grupos químicos y los sustituyentes químicos que se describen en esta memoria como sustituidos u opcionalmente sustituidos se pueden sustituir con bifenilo, aunque sin limitarse a dicha sustitución. En otras realizaciones, los grupos químicos y los sustituyentes químicos que se describen en esta memoria como sustituidos u opcionalmente sustituidos se pueden sustituir con bifenilo, aunque sin limitarse a dicha sustitución. En 55 algunas realizaciones, los grupos químicos y los sustituyentes químicos que se describen en esta memoria como

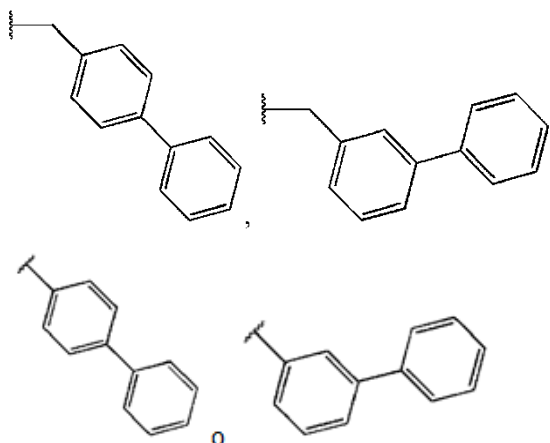
sustituidos u opcionalmente sustituidos se pueden sustituir con ciclohexilo, aunque sin limitarse a dicha sustitución. En algunas realizaciones, los grupos químicos y los sustituyentes químicos que se describen en esta memoria como sustituidos u opcionalmente sustituidos se pueden sustituir con terc-butilo, aunque sin limitarse a dicha sustitución. En algunas realizaciones, los grupos químicos y los sustituyentes químicos que se describen en esta memoria como sustituidos u opcionalmente sustituidos se pueden sustituir con fenilo, aunque sin limitarse a dicha sustitución. En algunas realizaciones, los grupos químicos y los sustituyentes químicos que se describen en esta memoria como sustituidos u opcionalmente sustituidos se pueden sustituir con, aunque sin limitarse a dicha sustitución, fluoro, cloro, bromo o yodo.

En algunas realizaciones, los grupos químicos y los sustituyentes químicos que se describen en esta memoria como sustituidos u opcionalmente sustituidos se pueden sustituir con fluoro, aunque sin limitarse a dicha sustitución. En algunas realizaciones, los grupos químicos y los sustituyentes químicos que se describen en esta memoria como sustituidos u opcionalmente sustituidos se pueden sustituir con cloro, aunque sin limitarse a dicha sustitución. En algunas realizaciones, los grupos químicos y los sustituyentes químicos que se describen en esta memoria como sustituidos u opcionalmente sustituidos se pueden sustituir con bromo, aunque sin limitarse a dicha sustitución. En algunas realizaciones, los grupos químicos y los sustituyentes químicos que se describen en esta memoria como sustituidos u opcionalmente sustituidos se pueden sustituir con yodo, aunque sin limitarse a dicha sustitución.

Los compuestos de la presente invención pueden también incluir, u opcionalmente estar sustituidos por, grupos policíclicos. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden incluir o estar sustituidos por, un grupo bicíclico tal como, aunque sin limitarse a ello, bifenilo, naftilo o benzo[d][1,3]dioxolilo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden incluir o estar sustituidos por, un grupo tricíclico tal como, aunque sin limitarse a ello, antraceno, fenantraceno, adamantilo.

Compuestos de la invención

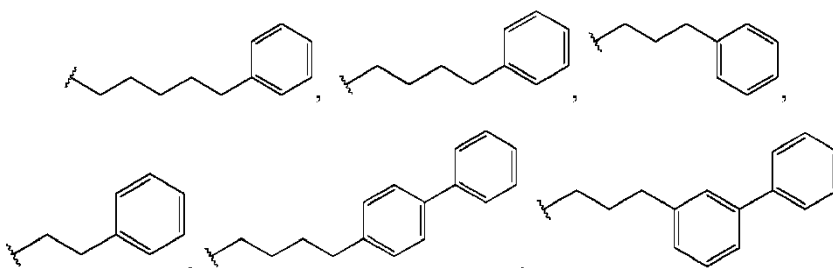
Los compuestos de la presente invención incluyen aquellos abarcados por la Fórmula I anterior, con la salvedad de que W sea

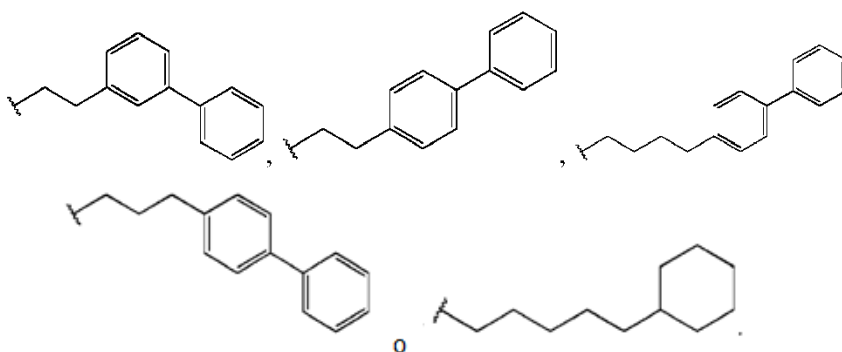


cuando Y es metilo o etilo.

Ciertos compuestos de la presente invención incluyen aquellos abarcados por la Fórmula I anterior, en donde W es fenilo. Ciertos compuestos de la presente invención incluyen aquellos abarcados por la Fórmula I anterior, en donde W es bifenilo. Ciertos compuestos de la presente invención incluyen aquellos abarcados por la Fórmula I anterior, en donde W es 4-ciclohexilfenilo.

Ciertos compuestos de la presente invención incluyen aquellos abarcados por la Fórmula I anterior, en donde Y-W es





En algunas realizaciones, el grupo arilo en Y-W puede estar sustituido con 1-5 halógenos seleccionados entre fluoro, cloro, bromo o yodo.

- 5 Los compuestos de la presente invención incluyen aquellos abarcados por la Fórmula I anterior, con la salvedad de que W sea fenilo o bencilo cuando Y es metilo o etilo.

Los compuestos de la presente invención incluyen aquellos de la Fórmula I anterior, en donde Y es un enlazador de cinco carbonos.

- 10 Los compuestos de la presente invención incluyen aquellos de la Fórmula I anterior, en donde W es fenilo sustituido con metilo, etilo, propilo, fenilo, bifenilo, ciclohexilo, fluoro, cloro, bromo, yodo, bencilo, benciloxi, un anillo 1,3-dioxolano condensado, un tiazol, tiofeno, fenilo sustituido con CF_3 , ciclohexiloxi o fenoxi.

Los compuestos de Fórmula I que contienen un doble enlace carbono-carbono pueden existir como isómeros geométricos E y Z. Los isómeros geométricos de los compuestos de Fórmula (I) que contienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono están dentro del alcance de la presente invención.

- 15 Los compuestos de Fórmula I pueden contener uno o más centros quirales. Los compuestos que contienen un centro quiral pueden ocurrir como enantiómeros sencillos o como mezclas de los dos enantiómeros. Dichas mezclas ocurren como racematos o mezclas racémicas. Los compuestos que contienen más de un centro quiral pueden ocurrir como enantiómeros sencillos y pares de enantiómeros, y como estereoisómeros que no son enantiómeros, denominados diastereoisómeros. Los compuestos de Fórmula I tienen como fin abarcar todos los estereoisómeros posibles y sus mezclas.

Algunos de los compuestos descritos en este documento pueden existir con distintos puntos de sujeción de un átomo de hidrógeno, denominados tautómeros. Un ejemplo puede ser una cetona y su forma de enol, que se conoce como tautómeros ceto-enol. Los tautómeros individuales, así como sus mezclas, se abarcan en la Fórmula I.

- 25 Los compuestos de Fórmula I pueden tener relaciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de sus átomos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos tales como tritio o carbono-14. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, sean radiactivos o no, están dentro del alcance de la presente invención.

- 30 Los compuestos de Fórmula I pueden aislarse en la forma de sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, tales como las sales derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluidos ácidos inorgánicos u orgánicos. Dichos ácidos incluyen ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, glicólico, málico, maleico, tartárico, succínico, cítrico, malónico y similares.

Se describen en este documento metabolitos activos de los compuestos de Fórmula I. Ciertos compuestos de Fórmula I se prefieren para uso de acuerdo con la invención, tal como se señala a continuación.

- 35 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula I, **m** es 0, y **n** es, 2, 3 o 4; o **m** es 1 y **n** es 2, 3 o 4; o **m** es 2 y **n** es 2, 3 o 4. En otras realizaciones preferidas, **p** es 0, 1, 2 o 3. Incluso en otras realizaciones de cada una de estas realizaciones, **Q** es O o NR_6 .

- 40 Incluso en otras realizaciones de cualquiera de las anteriores, **W** es un cicloalquilo opcionalmente sustituido (p. ej., ciclohexilo, ciclopentilo, cicloheptilo opcionalmente sustituido). En otras realizaciones, W es un fenilo o bifenilo opcionalmente sustituido. Incluso en otras realizaciones, W es un cicloalquilo (p. ej., ciclohexilo, ciclopentilo, cicloheptilo), fenilo o bifenilo que está insustituido.

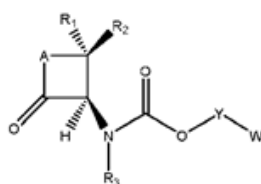
Los compuestos particularmente preferidos de Fórmula I son los siguientes:

1.- Pencil-[(2*S*,3*R*)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato;

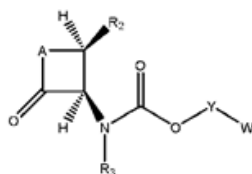
- 2.- Octil-[(2S,3R)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato;
- 3.- 3-Fenilpropil-[(2S,3R)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato;
- 4.- 4-Fenilbutil-[(2S,3R)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato;
- 5.- 5-Fenilpentil-[(2S,3R)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato;
- 5 6. 7-Fenilheptil-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
7. 3-Benciloxipropil-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
8. 4-Ciclohexilbutil-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
9. (4-Fenilfenil)metil-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
- 10, [(1S)-1-Metilooctil]-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
- 10 11. (1S) y (1R)-1-(4-Fenilfenil)-etil-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
12. (1R) y [(1S)-1-Metil-5-fenil-pentil]-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
13. (1,1-Dimetil-5-fenil-pentil)-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
14. (4-Benciloxifenil)-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
15. [3-(4-Fenilbutil)oxetan-3-il]-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
- 15 16. (1-Metilciclohexil)-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
17. 2-(4-Metilfenil)etil-[(2S,3R)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato;
18. (1-Benzoil-4-piperidil)-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
19. 4-Metiltetrahidropiran-4-il)-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
20. Triciclo[3,3,1,^{3,7}]dec-1-il[(2S,3R)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato;
- 20 21. (3-Fenilfenil)-metil-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
22. 5-(4-Fluorofenil)-pentil-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
23. (2,2-Dimetil-4-fenil-butil)-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
24. (1-Bencil-4-piperidil)-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
25. (1-Metilciclopentil) N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
- 25 26. *terc*-Butil-N-[(2S*,3R*)-2-etil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
27. *terc*-Butil-N-[(2S*,3S*)-2-etil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
28. (3-Butiloxetan-3-il)-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
29. 5-Ciclohexilpentil-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
30. 6-fenilhexil-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
- 30 31. Fenetil-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
32. 5-Fenilpentil-N-[(2S,3S)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato;
33. (R,Z) y (S,E)-(4-Bencilidenociclohexil)-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato;
34. (1s,4S) y (1r,4R)-(4-Bencilciclohexil)-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato;
35. Ciclohexil-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato;
- 35 36. (1-Isopropil-5-fenil-pentil)-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
37. 2-Fenetiloxietil N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]carbamato;
38. 5-Fenilpentil-N-[(2R,3S)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;

39. 5-Fenilpentil-N-[(2R,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
40. Hexil-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
41. Heptil-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
42. (4-Ciclohexilfenil)-metil-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
- 5 43. 1,3-Benzodioxol-5-il-metil-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
44. [4-[4-(Trifluorometil)-fenil]-fenil]-metil-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
45. [4-(3-Tienil)-fenil]-metil-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
46. [4-(Ciclohexoxi)-fenil]-metil-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
47. 5-Fenilpentil-N-[(2R*,3R*)-2-etil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
- 10 48. (4-Fenilfenil)-metil-N-[(2R*,3R*)-2-etil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
49. 5-Fenilpentil-N-[(2S*,3R*)-2-etil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
50. (4-Fenilfenil)-metil-N-[(2S*,3R*)-2-etil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
51. 5-Fenilpentil-N-[(2R*,3R*)-2-isopropil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
52. (4-Fenilfenil)-metil-N-[(2R*,3R*)-2-isopropil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
- 15 53. 5-Fenilpentil-N-[(2S*,3R*)-2-isopropil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
54. (4-Fenilfenil)-metil-N-[(2S*,3R*)-2-isopropil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
55. (1,1-Dimetil-5-fenil-pentil)-N-[(2R*,3R*)-2-isopropil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
56. 5-Fenilpentil-N-[(2R*,3R*)-2-terc-butil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
57. (4-Fenilfenil)-metil-N-[(2R*,3R*)-2-terc-butil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato;
- 20 58. 5-Fenilpentil-N-[(2S*,3R*)-2-terc-butil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato; y
59. (4-Fenilfenil)-metil-N-[(2S*,3R*)-2-terc-butil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato.

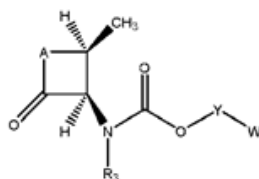
Los compuestos preferidos de Fórmula I también incluyen compuestos abarcados por la siguiente Fórmula X - LX, en donde los sustituyentes en esta Fórmula son como se definen en esta solicitud, y en donde A es O y R₃ es H



Fórmula X

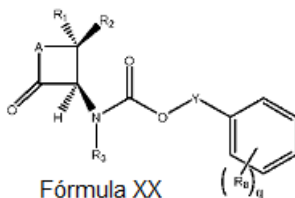


Fórmula XIII

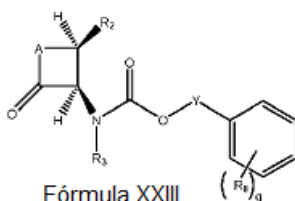


Fórmula XVI

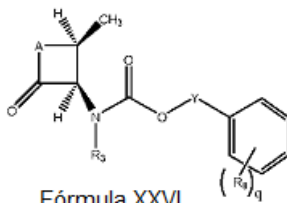
- 5 Los compuestos preferidos también incluyen los siguientes en los que q es un número entero entre 0 y 5, y R_8 es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, acilo, halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi, ariloxi, arilalcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, haloalquilo, alquilheterociclilo, alquilocicloalquilo, alquilarilo y alquilheteroarilo. R_8 puede también seleccionarse del grupo que consiste en H, metilo, etilo, propilo, n-propilo, i-propilo, butilo, n-butilo, t-butilo, bencilo, fenilo, flúor, cloro, bromo, yodo, ciclohexilo, CF_3 , CCl_3 , CBr_3 , Cl_3 , OH, NH_2 , NO_2 , $C(O)-F$, $C(O)-Cl$, $C(O)-Br$ y $C(O)-I$. Los compuestos preferidos también incluyen los siguientes, en donde q es un número entero entre 1 y 3, y R_8 es como se definió anteriormente; en donde A es O y R_3 es H.



Fórmula XX



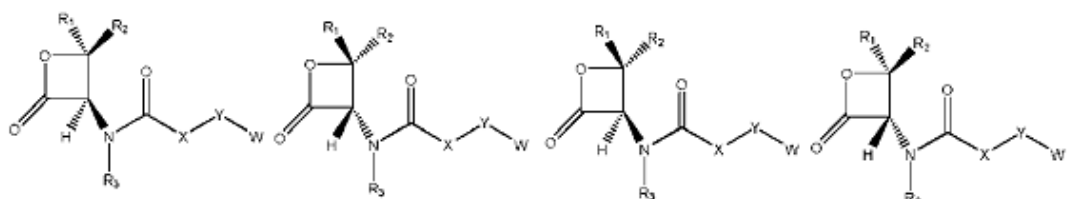
Fórmula XXIII



Fórmula XXVI

- 10 Cuando q es distinto de 0 o 1, cada sustituyente R_8 puede o bien ser igual o ser diferente de los otros grupos R_8 presentes. Incluso en otras realizaciones, cuando q es 1, R_8 está en la posición para. Incluso en otras realizaciones, cuando q es 1, R_8 está en la posición meta. Incluso en otras realizaciones, cuando q es 1, R_8 está en la posición orto.
- 15 En cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente memoria, Y puede incluir metilo. En cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente memoria, Y puede incluir etilo. En cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente memoria, Y puede incluir propilo. En cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente memoria, Y puede incluir n-propilo. En cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente memoria, Y puede incluir i-propilo. En cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente memoria, Y puede incluir butilo. En cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente memoria, Y puede incluir t-butilo. En cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente memoria, Y puede incluir n-butilo. En cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente memoria, Y puede incluir pentilo. En cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente memoria, Y puede incluir i-pentilo. En cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente memoria, Y puede incluir n-pentilo. En cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente memoria, Y puede incluir hexilo. En cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente memoria, Y puede incluir heptilo.
- 20
- 25

Los compuestos preferidos también incluyen aquellos abarcados por la siguiente Fórmula en donde X es O y R_3 es H:

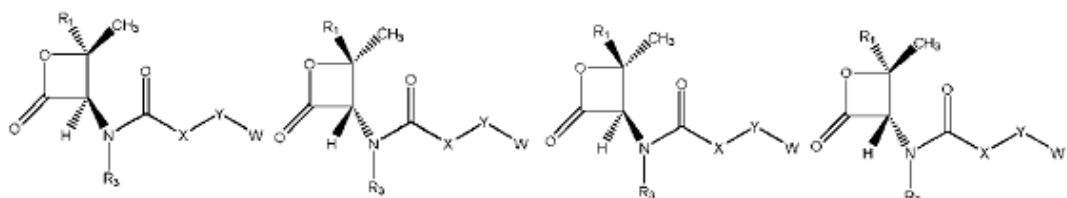


Fórmula XXVIII

Fórmula XXIX

Fórmula XXX

Fórmula XXXI

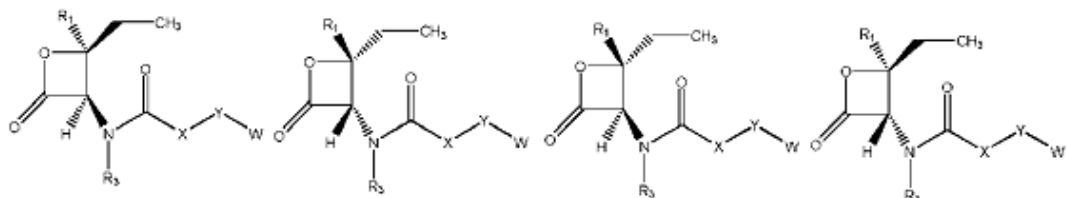


Fórmula XXXII

Fórmula XXXIII

Fórmula XXXIV

Fórmula XXXV

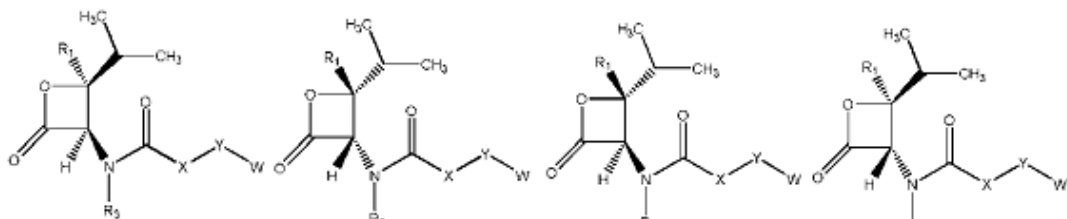


Fórmula XXXVI

Fórmula XXXVII

Fórmula XXXVIII

Fórmula XXXIX

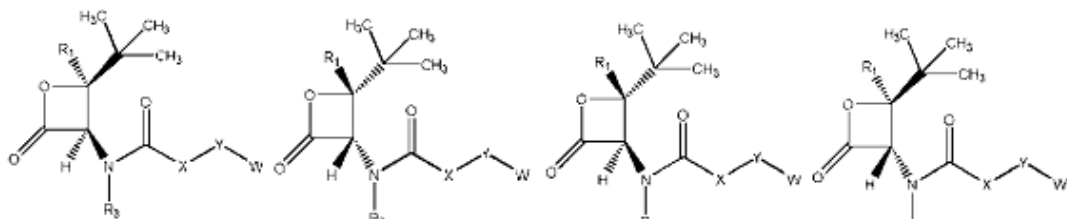


Fórmula XXXX

Fórmula XXXXI

Fórmula XXXXII

Fórmula XXXXIII



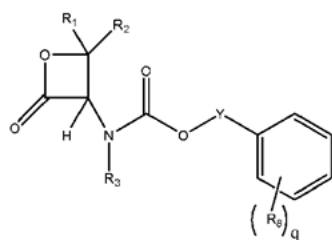
Fórmula XXXXIV

Fórmula XXXXV

Fórmula XXXXVI

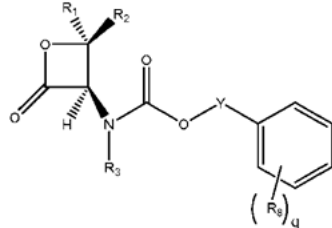
Fórmula XXXXVII

La presente invención también incluye compuestos de Fórmula I que tienen las estructuras que se exponen a continuación de acuerdo con los sustituyentes anteriormente definidos, en donde R_3 es H

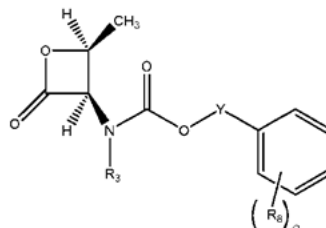


Fórmula II

I



Fórmula L



Fórmula LI

En algunas realizaciones de las Fórmulas IL, L y LI, Y es propilo.

En algunas de las realizaciones de las Fórmulas IL, L y LI, Y es butilo.

En algunas de las realizaciones de las Fórmulas IL, L y LI, Y es pentilo. En ciertas realizaciones, Y es n-pentilo.

- 5 En algunas de las realizaciones de las Fórmulas IL, L y LI, Y es un enlazador, incluidos un grupo alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4-6 carbonos.

En algunas de las realizaciones de las Fórmulas IL, L y LI, Y es etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo. En otras realizaciones de cualquiera de las anteriores, q es 0, 1, 2 o 3. En otras realizaciones de cualquiera de las anteriores, q es 0,

- 10 En algunas de las realizaciones de las Fórmulas IL, L y LI, Y es propilo, butilo, pentilo o hexilo. En otras realizaciones de cualquiera de las anteriores, q es 0, 1, 2 o 3. En otras realizaciones de cualquiera de las anteriores, q es 0,

En algunas de las realizaciones de las Fórmulas IL, L y LI, Y es butilo, pentilo o hexilo. En otras realizaciones de cualquiera de las anteriores, q es 0, 1, 2 o 3. En otras realizaciones de cualquiera de las anteriores, q es 0,

- 15 En algunas de las realizaciones de las Fórmulas IL, L y LI, Y es pentilo o hexilo. En otras realizaciones de cualquiera de las anteriores, q es 0, 1, 2 o 3. En otras realizaciones de cualquiera de las anteriores, q es 0,

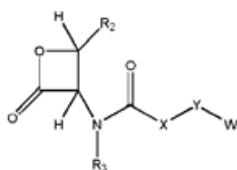
En algunas de las realizaciones de las Fórmulas IL, L y LI, Y es hexilo. En determinadas realizaciones, q es 0, 1, 2 o 3. En determinadas otras realizaciones, q es 0,

- 20 En algunas de las realizaciones de las Fórmulas IL, L y LI, Y es heptilo. En determinadas realizaciones, q es 0, 1, 2 o 3. En determinadas otras realizaciones, q es 0,

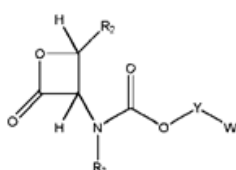
En otras realizaciones de cualquiera de las anteriores, q es 0, 1, 2 o 3. En otras de estas realizaciones, R₈ se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo, propilo, OH, NH₂, F, Cl, Br o I.

En otras realizaciones de cualquiera de las anteriores, Y es un miembro enlazador de 4-6 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, q es 0, 1, 2 o 3. En determinadas otras realizaciones, q es 0,

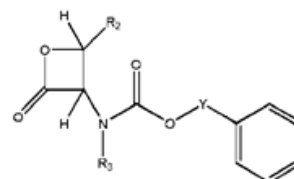
- 25 Los compuestos de la presente invención pueden incluir aquellos compuestos abarcados por las fórmulas que siguen, en donde X es O y R₃ es H



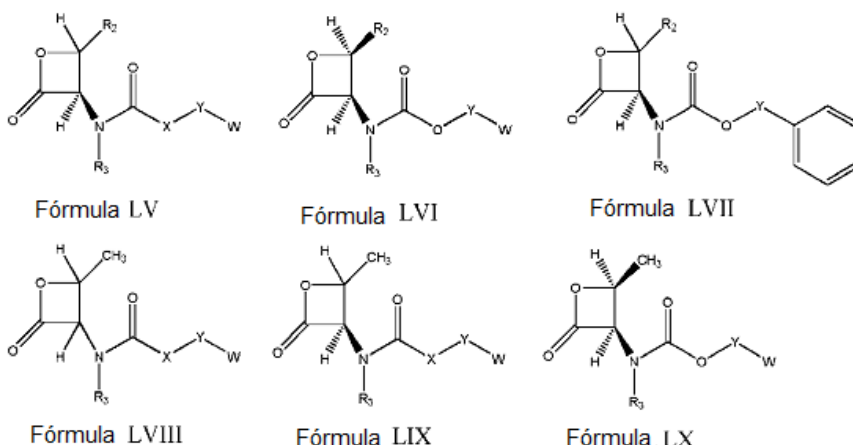
Fórmula LII



Fórmula LIII



Fórmula LIV



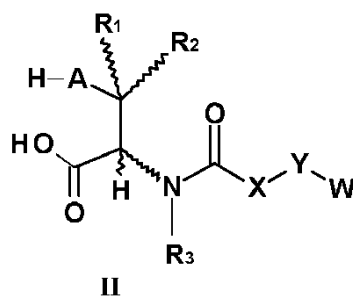
Los compuestos de la presente invención, y las fórmulas genéticas que describen y abarcan estos compuestos, pueden ser adecuados para uso con cualquiera de los métodos expuestos en la presente memoria.

Métodos para preparar los compuestos

- 5 Se describen en la presente memoria métodos para preparar los compuestos de Fórmula I.

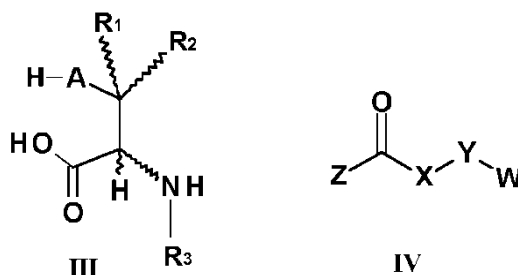
Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar a través de un procedimiento que consiste en transformaciones sintéticas descritas, por ejemplo, en Michael Smith, Jarry March - March's Advanced Organic Chemistry: reactions mechanisms and structure - 6ta Edición, John Wiley & Sons Inc., 2007. El experto en la técnica sabe que la transformación de una función química en otra puede requerir que uno o más de los centros reactivos en el compuesto que contienen esta función sean protegidos con el fin de evitar reacciones secundarias indeseables. La protección de dichos centros reactivos, y la subsiguiente desprotección al final de las transformaciones sintéticas, se puede lograr siguiendo los procedimientos estándar descritos, por ejemplo, en Theodora W. Green and Peter G.M. Wuts-Protective Groups in Organic Synthesis, cuarta edición, John Wiley & Sons Inc., 2006.

En una realización, un compuesto de Fórmula I se puede obtener por ciclización de un compuesto de Fórmula II,



en donde A, R₁, R₂, R₃, X, Y y W son como se definieron anteriormente.

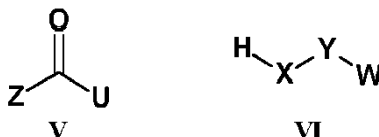
Un compuesto de Fórmula II, en donde X representa O, y A, R₁, R₂, R₃, Y y W son como se definieron anteriormente, se puede obtener por reacción de un compuesto de Fórmula III, en donde A, R₁, R₂ y R₃ son como se definieron anteriormente, con un compuesto de Fórmula IV,



en donde Z representa cloro, azido o un residuo seleccionado entre, aunque sin limitarse a ello, 1-imidazolilo, *p*-nitrofenoxi o 2-piridiloxi, X representa O, e Y y W son como se definieron anteriormente.

Los aminoácidos de Fórmula III o bien se comercializan o se pueden obtener de acuerdo con métodos sintéticos estándar para la preparación de aminoácidos como se describe, por ejemplo, en Blaskovich M.A., Handbook on Syntheses of Amino Acids - General Routes to Amino Acids Oxford University Press, EE. UU. 2010, y referencias allí citadas.

- 5 Un compuesto de Fórmula IV se puede obtener por reacción de un compuesto de Fórmula V, en donde Z es como se definió anteriormente, y U representa un residuo seleccionado entre cloro, OCH_2CH_3 , 1-imidazolilo, *p*-nitrofenoxi, 2-piridiloxi, o el compuesto de Fórmula V representa trifosgeno, con un compuesto de Fórmula VI



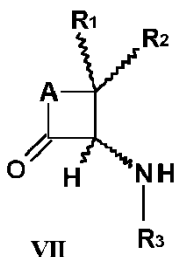
en donde X representa O o S, e Y y W son como se definieron anteriormente.

- 10 Un compuesto de Fórmula V en general es un compuesto comercialmente disponible utilizado en la activación de alcoholes y tioles.

Un compuesto de Fórmula VI, en donde X representa O, es o bien un alcohol o tiol comercializado, o se puede preparar a partir de precursores adecuados, como sabrá el experto en la técnica, tales como los correspondientes haluros, de acuerdo con métodos sintéticos estándar descritos, por ejemplo, en Michael Smith, Jerry March - March's Advanced Organic Chemistry: reactions mechanisms and structure - 6ta edición, John Wiley & Sons Inc., 2007, y referencias allí citadas.

- 15

En otra realización, un compuesto de Fórmula I, en donde X es O o S, se puede obtener por la reacción de un compuesto de Fórmula VII, o su sal,



- 20 en donde A, R_1 , R_2 y R_3 son como se definieron anteriormente, con un compuesto de Fórmula IV, como se definió anteriormente.

En otra realización, un compuesto de referencia, en donde A, R_1 , R_2 , R_3 , Y y W son como se definieron anteriormente, y X es NR_4 , en donde R_4 es H, se puede obtener por reacción de un compuesto de Fórmula VII, o su sal, con un isocianato de Fórmula VIII



en donde Y y W son como se definieron anteriormente.

Un compuesto de Fórmula VII se puede obtener a partir de un compuesto de Fórmula I, en donde A, R_1 , R_2 y R_3 son como se definieron anteriormente, X es O, Y es un enlace y W es un grupo $-(\text{CR}_e\text{R}_d)_p-\text{CR}_e\text{R}_f\text{R}_g$ en donde $p=0$ y cada uno de R_e , R_f y R_g es metilo, por tratamiento con un ácido adecuado.

- 30 Un compuesto de Fórmula I, en donde A, R_1 , R_2 y R_3 son como se definieron anteriormente, X es O, Y es un enlace y W es un grupo $-(\text{CR}_e\text{R}_d)_p-\text{CR}_e\text{R}_f\text{R}_g$ en donde $p=0$ y cada uno de R_e , R_f y R_g es metilo, se puede obtener por ciclización de un compuesto de Fórmula II en donde A, R_1 , R_2 y R_3 son como se definieron anteriormente, X es O, Y es un enlace y W es un grupo $-(\text{CR}_e\text{R}_d)_p-\text{CR}_e\text{R}_f\text{R}_g$ en donde $p=0$ y cada uno de R_e , R_f y R_g es metilo.

- 35 Un compuesto de Fórmula II, en donde A, R_1 , R_2 y R_3 son como se definieron anteriormente, X es O, Y es un enlace y W es un grupo $-(\text{CR}_e\text{R}_d)_p-\text{CR}_e\text{R}_f\text{R}_g$ en donde $p=0$ y cada uno de R_e , R_f y R_g es metilo, se puede obtener por reacción de un compuesto de Fórmula III, como se definió anteriormente, con dicarbonato de di-terc-butilo.

Un isocianato de Fórmula VIII o bien se comercializa o se puede preparar por métodos sintéticos descritos, por ejemplo, en Molina P., Tarraga A., Arques A. en Katritzky A.R., Tailor R.J.K., Comprehensive Organic Functional Group Transformations II, Elsevier, 2004, Vol. 5, pág. 949-973; o en Michael Smith, Jerry March - March's Advanced Organic Chemistry: reactions mechanisms and structure - 6ta edición, John Wiley & Sons Inc., 2007, y referencias allí citadas.

- 40

La síntesis de un compuesto de Fórmula I, de acuerdo con los procedimientos sintéticos anteriormente descritos, se puede llevar a cabo en etapas, en donde cada intermedio se aísla y purifica por técnicas de purificación estándar, como por ejemplo cromatografía en columna, antes de llevar a cabo la reacción subsiguiente. Alternativamente, se pueden efectuar dos o más etapas de la secuencia sintética en un procedimiento llamado "one-pot" (en un solo tubo) como se conoce en la técnica, mediante lo cual se aísla y purifica solamente el compuesto resultante de las dos o más etapas.

Los compuestos descritos anteriormente se pueden preparar como se ejemplifica en los siguientes procedimientos.

Un compuesto de Fórmula I, como se definió anteriormente, se puede obtener separando los diastereoisómeros o enantiómeros de Fórmula I. En un procedimiento típico, los diastereoisómeros se pueden separar por cristalización fraccionada a partir de un disolvente adecuado o por técnicas cromatográficas estándar. El par de enantiómeros así obtenido se puede separar en estereoisómeros individuales por técnicas estándar descritas, por ejemplo, en J. Jacques, A. Collet, S.H. Wilen - Enantiomers, Racemates, and Resolutions, John Wiley & Sons Inc., Nueva York (NY), 1981 y en G. Subramanian (Ed.), Chiral Separation Techniques: a practical approach-Wiley, Weinheim 2007. Alternativamente, un enantiómero de un compuesto de Fórmula I se puede obtener por síntesis estereoespecífica usando materiales de partida ópticamente puros de configuración conocida.

Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I, que contiene un grupo básico, se puede obtener disolviendo dicho compuesto en un disolvente como, por ejemplo, acetonitrilo, dioxano, tetrahydrofurano o diclorometano, o sus mezclas, y añadiendo la cantidad correcta de un ácido inorgánico u orgánico, disuelto en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo, dioxano, tetrahydrofurano o diclorometano, o sus mezclas, a una temperatura en el intervalo de -20°C a temperatura ambiente. La sal por lo general se aísla por filtración del precipitado obtenido a) enfriamiento; o b) adición de un disolvente de precipitación, usualmente éter dietílico o éter diisopropílico; o c) evaporación parcial del disolvente.

Un compuesto de Fórmula I se puede obtener por ciclización de un compuesto de Fórmula II, como se definió anteriormente. Dicha reacción se puede llevar a cabo sometiendo a reacción un compuesto de Fórmula II con un agente de condensación seleccionado entre, aunque sin limitarse a ello, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio, 1-hidroxibenzotriazol, 1,1'-carbonildiimidazol y similares, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, tetrahydrofurano o sus mezclas, en presencia de una base orgánica, tal como diisopropiletilamina o trietilamina, a una temperatura que oscila entre -10°C y 40°C, y por un periodo de tiempo de 1 hora a 24 horas.

Un compuesto de Fórmula II, en donde X es O o S, se puede obtener por reacción de un compuesto de Fórmula III, como se definió anteriormente, con un compuesto de Fórmula IV, como se definió anteriormente. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado, tal como dioxano, tetrahydrofurano, dimetoxietano, acetonitrilo, agua o sus mezclas, en presencia de una base orgánica o inorgánica adecuada, tal como trietilamina, diisopropiletilamina o hidrógeno carbonato sódico, y a una temperatura que oscila entre -10°C y 60°C, y por un periodo de tiempo de 1 hora a 24 horas.

Un compuesto de Fórmula IV, como se definió anteriormente, se puede preparar por reacción de un compuesto de Fórmula VI, como se definió anteriormente, con un compuesto representado por la Fórmula V, como se definió anteriormente, tal como fosgeno, cloroformiato de etilo, *p*-nitrofenilcloroformiato, 1,1'-carbonildiimidazol, carbonato de di-2-piridilo, trifosgeno y similares. Dicha reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, cloroformio, acetonitrilo, tetrahydrofurano o sus mezclas, en presencia de una base orgánica o inorgánica adecuada, tal como trietilamina, diisopropiletilamina o piridina, a una temperatura que oscila entre -10°C y 40°C, y por un periodo de tiempo de 1 hora a 72 horas.

Un compuesto de Fórmula VII, como se definió anteriormente, o su sal, se puede obtener por reacción de un compuesto de Fórmula I, en donde A, R₁, R₂ y R₃ son como se definieron anteriormente, X es O, Y es un enlace y W es un grupo -(CR_cR_d)_p-CR_eR_fR_g en donde p=0 y cada uno de R_e, R_f y R_g es metilo, por tratamiento con ácido trifluoroacético, ácido benzenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico y similares, en un disolvente adecuado tal como diclorometano o tetrahydrofurano, a una temperatura que oscila entre -10°C y temperatura ambiente, y por un periodo de tiempo de 10 minutos a 2 horas. Un compuesto de Fórmula VII por lo general se aísla como la sal de ácido orgánico, tal como ácido trifluoroacético, benzenosulfónico o *p*-toluenosulfónico, o similar.

Un compuesto de Fórmula I, en donde A, R₁, R₂ y R₃ son como se definieron anteriormente, X es O, Y es un enlace y W es un grupo -(CR_cR_d)_p-CR_eR_fR_g en donde p=0 y cada uno de R_e, R_f y R_g es metilo, se puede obtener por ciclización de un compuesto de Fórmula II en donde A, R₁, R₂ y R₃ son como se definieron anteriormente, X es oxígeno, Y es un enlace y W es un grupo -(CR_cR_d)_p-CR_eR_fR_g en donde p=0 y cada uno de R_e, R_f y R_g es metilo, de acuerdo con el procedimiento general indicado anteriormente para la preparación de los compuestos de Fórmula I.

Un compuesto de Fórmula II, en donde A, R₁, R₂ y R₃ son como se definieron anteriormente, X es O, Y es un enlace y W es un grupo -(CR_cR_d)_p-CR_eR_fR_g en donde p=0 y cada uno de R_e, R_f y R_g es metilo, se puede obtener por

reacción de un compuesto de Fórmula III, como se definió anteriormente, con dicarbonato de di-terc-butilo de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente para la preparación de los compuestos de Fórmula II.

- 5 Un compuesto de Fórmula I, en donde A, R₁, R₂ y R₃, Y y W son como se definieron anteriormente, y X es O o S, se puede obtener por reacción de un compuesto de Fórmula VII, o su sal, con un compuesto de Fórmula IV, como se definió anteriormente, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, piridina o sus mezclas, a una temperatura que oscila entre temperatura ambiente y 60°C, y por un periodo de tiempo de 1 a 24 horas.

- 10 Un compuesto de Fórmula I, en donde A, R₁, R₂ y R₃, Y y W son como se definieron anteriormente, y X es NR₄, en donde R₄ es H, se puede obtener por reacción de un compuesto de Fórmula VII, o su sal, con un isocianato de Fórmula VIII en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, piridina o sus mezclas, a una temperatura que oscila entre temperatura ambiente y 60°C, y por un periodo de tiempo de 1 a 48 horas. Ocasionalmente, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de aminas terciarias tales como 4-dimetilaminopiridina, di-isopropil etil amina y similares.

Composiciones farmacéuticas

- 15 La invención da a conocer composiciones farmacéuticas de los compuestos de Fórmula I para modulación de los niveles de PEA y OEA en un sujeto. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición elaborada mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo y/o excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones son adecuadas para uso farmacéutico en un animal (p. ej., un mamífero, rata, ratón, primate) o ser humano.

- 20 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como ingrediente activo y un vehículo y/o excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. Una composición farmacéutica puede opcionalmente contener otros ingredientes terapéuticos.

- 25 Los compuestos de la presente invención se pueden combinar como el ingrediente activo en mezcla íntima con un vehículo y/o excipiente farmacéutico adecuado de acuerdo con técnicas convencionales para preparaciones farmacéuticas. Se contempla para uso con los compuestos descritos en esta memoria, cualquier vehículo y/o excipiente adecuado para la forma de preparación deseada para administración.

Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración tópica, parenteral, pulmonar, nasal, rectal u oral. La ruta más adecuada de administración en cualquier caso dado dependerá en parte de la naturaleza y gravedad de las afecciones que se están tratando y de la naturaleza del ingrediente activo.

- 30 Las composiciones de la presente invención son adecuadas para estrategias de aplicación local. Por ejemplo, las composiciones descritas en la presente memoria son útiles, por ejemplo, aunque sin limitarse a ello, para administración tópica a la piel; como aerosol/polvo para la nariz los bronquios y/o los pulmones; un ungüento o supositorio para el recto y/o el colon; o una formación para infiltración en las articulaciones.

- 35 Las composiciones preferidas incluyen composiciones adecuadas para administración tópica, subcutánea o pulmonar, en la forma de administración para inhalación nasal o bucal.

Las composiciones se pueden preparar por cualquiera de los métodos conocidos en la técnica de farmacia.

Las composiciones para administración tópica incluyen, aunque sin limitarse a ello, ungüentos, cremas, lociones, disoluciones, pastas, geles, barras, liposomas, nanopartículas, parches, vendas y apósitos para heridas. En determinadas realizaciones, la formulación tópica comprende un reforzador de penetración.

- 40 Las composiciones para administración pulmonar incluyen, aunque sin limitarse a ello, composiciones en polvo seco que consisten en el polvo de un compuesto de Fórmula I, o su sal, y el polvo de un vehículo y/o lubricante adecuado. Las composiciones para administración pulmonar se pueden inhalar desde cualquier dispositivo inhalador de polvo adecuado conocido por el experto en la técnica.

- 45 La administración de las composiciones se realiza bajo un protocolo y en una dosis suficiente para reducir la inflamación y el dolor en el sujeto.

Los compuestos descritos en este documento son útiles para tratar enfermedades o afecciones tales como, aunque sin limitarse a ello, dermatosis inflamatorias de la piel (p. ej., dermatitis atópica, dermatitis seborreica, psoriasis, dermatitis de contacto alérgica), rinitis alérgica, mucositis bucal, tos aguda y crónica, asma, trastorno pulmonar obstructivo crónico, proctitis y hemorroides.

- 50 En algunas realizaciones, en las composiciones farmacéuticas de la presente invención el principio activo o los principios activos en general se formulan en unidades de dosificación. La unidad de dosificación puede contener entre 0,1 y 1000 mg de un inhibidor de NAAA por unidad de dosificación para administración diaria.

En algunas realizaciones, las cantidades eficaces para formulación tópica dependerán de la gravedad de la enfermedad, el trastorno o la afección, la terapia previa, el estado de salud del individuo y la respuesta al fármaco. En algunas realizaciones, la dosis oscila entre 0,001% en peso y aproximadamente 60% en peso de la formulación.

5 Cuando se usan en combinación con uno o más de otros ingredientes activos, el compuesto de la presente invención y los otros ingredientes activos se pueden usar en dosis inferiores a aquellas que se usan cuando cada uno se emplea en forma individual. Con respecto a las formulaciones con respecto a cualquier variedad de rutas de administración, los métodos y las formulaciones para la administración de fármacos se describen en *The Science and Practice of Pharmacy*, 21era edición, Lippincott Williams & Wilkins Eds., 2005; y en *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 8va edición. Lippincott Williams & Wilkins Eds., 2005.

10 Otro aspecto de la presente invención da a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden uno o más compuestos de la presente invención como un ingrediente activo o su sal farmacéuticamente aceptable y pueden también contener un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. Las composiciones incluyen 15 composiciones adecuadas para administración tópica, rectal parenteral (incluida subcutánea, intramuscular e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación nasal o bucal), o intraarticular nasal (es decir, en las articulaciones) o administración oral, aunque la ruta más adecuada en cualquier caso particular dependerá en parte de la naturaleza y la gravedad de las afecciones que se han de tratar y de la naturaleza del ingrediente activo. Una ruta ilustrativa de administración es la ruta tópica. Otra ruta de administración ilustrativa es la ruta tópica. Las 20 composiciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualesquiera métodos bien conocidos en la especialidad de la farmacia.

En el uso práctico, los compuestos de la invención se pueden combinar como el ingrediente activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas convencionales para preparaciones farmacéuticas. El 25 vehículo puede adoptar una diversidad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, p. ej., oral o parenteral (incluida intravenosa). En la preparación de las composiciones para la forma de administración oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, saporíferos, conservantes, colorantes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y disoluciones; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes 30 disgregantes y similares en el caso de preparaciones sólidas orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos duros y blandos, prefiriéndose las preparaciones orales sólidas a las preparaciones líquidas.

Dada su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación más ventajosa en cuyo caso se emplean obviamente los vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos 35 pueden recubrirse por técnicas acuosas o no acuosas estándar. Dichas composiciones y preparaciones pueden contener por lo menos 0,1 por ciento de compuesto activo. El porcentaje de compuesto activo en estas composiciones puede, por supuesto, modificarse y puede ser convenientemente aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente 60 por ciento del peso de la unidad. La cantidad del compuesto activo en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtenga una dosificación terapéuticamente eficaz. Los compuestos activos pueden también administrarse por la vía intranasal como, por ejemplo, gotas de líquido o atomización.

40 Los comprimidos, pastillas, cápsulas y similares pueden además contener un aglutinante tal como goma tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, ésta puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso.

45 Otros materiales diversos pueden estar presentes como revestimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar recubiertos con laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del ingrediente activo, sacarosa como edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un tinte y un saporífero tal como cereza o naranja. Para prevenir la ruptura durante el tránsito a través de la porción superior del tubo digestivo, la composición puede ser una formulación recubierta entérica.

50 Con respecto a las formulaciones con respecto a cualquier variedad de rutas de administración, los métodos y formulaciones para la administración de fármacos se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17a edición, (Gennaro et al. Eds., Mack Publishing Co., 1985). *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Gennaro AR ed. 20 edición, 2000: Williams & Wilkins PA, EE. UU..

Administración

55 Los compuestos de la invención también se pueden administrar por la ruta parenteral. Las disoluciones o suspensiones de estos compuestos activos se pueden preparar en agua adecuadamente mezclando con un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. También pueden prepararse dispersiones en glicerol, polietilenglicoles

líquidos, y mezclas de éstos en aceites. En condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen disoluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el punto que se pueda manejar fácilmente con una jeringa. Debe ser estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento, y se debe conservar frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilen glicol líquido), mezclas adecuadas de éstos, y aceites vegetales.

Los compuestos de la invención pueden ser eficaces en un amplio intervalo de dosis. Por ejemplo, en el tratamiento de humanos adultos, pueden ser necesarias dosis de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg o aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg. Se pueden emplear dosis de 0,05 a aproximadamente 100 mg, y más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg, por día. La dosis más preferida es aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 70 mg por día. Al elegir un esquema para los pacientes, puede ser frecuentemente necesario comenzar con una dosis de aproximadamente 2 a aproximadamente 70 mg por día y cuando la afección esté bajo control reducir la dosis a tan solo aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg por día. Por ejemplo, en el tratamiento de humanos adultos, se pueden utilizar dosis de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg, preferiblemente aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg por día. La dosis exacta dependerá del modo de administración, el compuesto de la invención implicado, la terapia deseada, la forma en que se administra, el sujeto que se ha de tratar y el peso corporal del sujeto que se ha de tratar, y la preferencia y experiencia del médico o veterinario a cargo.

En general, los compuestos de la presente invención se pueden dispensar en forma de dosis unitaria que comprende preferiblemente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 100 mg de ingrediente activo junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable por dosis unitaria. Usualmente, las formas de administración adecuadas para administración oral, nasal, pulmonar o transdérmica comprenden entre aproximadamente 0,001 mg y aproximadamente 100 mg, preferiblemente entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 50 mg de los compuestos mezclados con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Para almacenamiento y uso, estas preparaciones preferiblemente contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

En general, los compuestos de la presente invención se pueden dispensar en forma de dosis unitaria que comprende preferiblemente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 100 mg de ingrediente activo junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable por dosis unitaria. Usualmente, las formas de administración adecuadas para administración oral, nasal, pulmonar o dérmica comprenden entre aproximadamente 0,001 mg y aproximadamente 100 mg, preferiblemente entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 50 mg de los compuestos mezclados con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Para almacenamiento y uso, estas preparaciones preferiblemente contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Los kits que proporcionan una dosis unitaria de los compuestos y las composiciones expuestos en este documento se contemplan como dentro de la presente invención. Los kits que proporcionan muchas dosis unitarias de los compuestos y las composiciones expuestos en este documento se contemplan como dentro de la presente invención. Incluso los kits que proporcionan diversas dosis unitarias de los compuestos y las composiciones expuestos en este documento se contemplan como dentro de la presente invención. En algunas realizaciones, los kits de la presente invención incluyen una dosis unitaria de una composición farmacéutica de un compuesto expuesto en este documento. En ciertas realizaciones, los kits de la presente invención incluyen muchas dosis unitarias de una composición farmacéutica de un compuesto expuesto en este documento. En ciertas otras realizaciones, los kits de la presente invención incluyen una dosis unitaria de una composición farmacéutica expuesta en este documento.

La administración de una cantidad apropiada del compuesto candidato se puede hacer mediante varios medios conocidos en la técnica, tales como por ejemplo oral o rectal, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, subdérmica, intranasal o intramuscular. En algunas realizaciones, la administración es transdérmica. En algunas otras realizaciones, la administración es transdérmica. Una cantidad o dosis adecuada del compuesto candidato se puede determinar en forma empírica como se conoce en la técnica. Una cantidad adecuada o terapéutica es una cantidad suficiente para efectuar una pérdida de grasa corporal o una pérdida de peso corporal en el animal con el transcurso del tiempo. El compuesto candidato se puede administrar con tanta frecuencia como se requiera para efectuar una pérdida de grasa corporal o de peso corporal, por ejemplo, por hora, cada seis, ocho, doce o dieciocho horas, por día o por semana.

Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden consistir en (a) disoluciones líquidas tal como una cantidad eficaz del ácido nucleico empaquetado suspendido en diluyentes, tales como agua, disolución salina o PEG 400; (b) cápsulas, sachets o comprimidos, en donde cada uno contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como líquidos, sólidos, gránulos o gelatina; (c) suspensiones en un líquido adecuado; y (d) emulsiones adecuadas. Las formas de comprimido pueden incluir uno o más de lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol, fosfatos cálcicos, almidón de maíz, almidón de patata, celulosa microcristalina, gelatina, dióxido de silicio coloidal, talco,

estearato de magnesio, ácido esteárico y otros excipientes, colorantes, filtros, aglutinantes, diluyentes, agentes tampón, humectantes, conservantes, saporíferos, tintes, disgregantes y vehículos farmacéuticamente compatibles. Las formas de pastillas para chupar pueden comprender el ingrediente activo en un saporífero, p. ej., sacarosa, además de pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y emulsiones de goma arábiga, geles y similares, que contienen, además del ingrediente activo, vehículos conocidos en la técnica.

Las disoluciones y suspensiones para inyección se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo previamente descrito. Las formulaciones adecuadas para administración parenteral, tales como por ejemplo, por rutas intraarticular (en las articulaciones), intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal y subcutánea, incluyen disoluciones para inyección acuosas y no acuosas estériles e isotónicas que pueden contener antioxidantes, tampones, bactericidas y solutos que tornan la formulación isotónica con la sangre del receptor, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, espesantes, estabilizantes y conservantes.

Con respecto a las rutas de administración transdérmica o dérmica, los métodos para la administración transdérmica de fármacos se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro AR ed. 20 edición, 2000: Williams & Wilkins PA, EE. UU.. Los parches para la piel o dérmicos son un medio preferido para la administración transdérmica de los compuestos de la invención. Los parches preferiblemente proporcionan un potenciador de la absorción tal como DMSO para aumentar la absorción de los compuestos. Otros métodos para la administración transdérmica de fármacos se describen en las patentes de EE. UU. núm. 5.962.012, 6.261.595 y 6.261.595.

Los parches preferidos incluyen aquellos que controlan la tasa de administración del fármaco a la piel. Los parches pueden proveer una diversidad de sistemas de administración que incluyen un sistema de depósito o un sistema monolítico, respectivamente. El diseño del depósito puede, por ejemplo, tener cuatro capas: la capa adhesiva que contacta directamente la piel, la membrana de control, que controla la difusión de las moléculas del fármaco, el depósito de las moléculas del fármaco y un soporte resistente al agua. Dicho diseño suministra cantidades uniformes del fármaco durante un período de tiempo especificado, la tasa de administración deberá ser menor que el límite de saturación de los distintos tipos de piel.

El diseño monolítico, por ejemplo, típicamente tiene solamente tres capas: la capa adhesiva, una matriz polimérica que contiene el compuesto y un soporte a prueba de agua. Este diseño lleva una cantidad saturadora de fármaco a la piel. En consecuencia, la administración es controlada por la piel. A medida que la cantidad de fármaco disminuye en el parche hasta debajo del nivel de saturación, la tasa de administración cae.

Los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con otros compuestos de la invención o con otros fármacos que pueden ser útiles en el tratamiento, la prevención, la supresión de un trastorno neurológico o psicológico. Dichos otros fármacos se pueden administrar mediante una ruta y en una cantidad comúnmente utilizada para ello, en forma contemporánea o secuencial con un compuesto de la invención. Cuando un compuesto de la invención se usa en forma contemporánea con uno o más de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica en forma de dosis unitaria que contiene dichos otros fármacos y el compuesto. Cuando se usa en combinación con uno o más de otros ingredientes activos, el compuesto de la presente invención y los otros ingredientes activos se pueden usar en dosis inferiores a aquellas que se usan cuando cada uno se emplea en forma individual.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, dérmica, local o rectal, el principio activo, por sí mismo o en asociación con otro principio activo, se puede administrar a animales y seres humanos en formas unitarias de administración mezcladas con vehículos farmacéuticos convencionales. Las formas unitarias adecuadas de administración incluyen formas orales tales como comprimidos, cápsulas de gelatina, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones para tomar por vía oral, formas de administración sublingual y bucal de administración, aerosoles, implantes, formas de administración subcutánea, intramuscular, intravenosa, intranasal o intraocular y formas de administración rectales.

En otras realizaciones, en las composiciones farmacéuticas de la presente invención el principio activo o los principios activos en general se formulan en unidades de dosificación. La unidad de dosificación puede contener entre 0,1 y 1000 mg, ventajosamente entre 1 y 500 mg y preferiblemente entre 2 y 200 mg por unidad de dosificación para administración oral.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención son adecuadas para administración dérmica.

Métodos de uso

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I, y sus composiciones y métodos farmacéuticos son para ser administrados para uso en el tratamiento de inflamación aguda, inflamación crónica, dolor (incluido dolor agudo, dolor inflamatorio agudo, dolor inflamatorio crónico y dolor neuropático), y otros trastornos en los que la disminución de los niveles de palmitoiletanolamina están asociados al trastorno. El tratamiento puede ser profiláctico o terapéutico. El sujeto que se ha de tratar puede ser un animal (p. ej., ratón, rata, mamífero) o ser humano.

Dolor

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I y sus composiciones farmacéuticas se pueden administrar en cantidades terapéuticamente eficaces para uso en el alivio o el tratamiento del dolor en un sujeto que lo necesita. El tratamiento puede ser profiláctico o terapéutico. El tratamiento se puede administrar en una combinación con otro analgésico o antiinflamatorio.

El dolor se asocia con estados de enfermedad que incluyen, aunque sin limitarse a ello, edema pulmonar, migraña, dolor de cabeza sinusal, enfermedad trigeminal, dolor dental, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, esclerosis múltiple, sarcoidosis, polimiositis, gingivitis, inflamación que ocurre después de una lesión, parto prematuro, esguinces, contusiones, medicamentos pre-quirúrgicos, traumatismo post-quirúrgico, daño óseo y cáncer.

El dolor se puede asociar con el túnel carpiano, dolor abdominal, dolor de cadera, dolor de rodilla crónico, dolor de espalda o dolor de hombro.

En otras realizaciones, el dolor puede ser un dolor neuropático seleccionado del grupo de, aunque sin limitarse a ello, neuralgia post-herpética, neuralgia post-trigeminal, neuropatía diabética, lumbalgia ga neuropática, dolor periférico o polineuropático, neuropatía tóxica, neuropatía crónica causada por agentes quimioterapéuticos, retinopatía de prematuridad, retinopatía diabética, degeneración macular en donde se prefiere el tipo húmedo, neovascularización de la córnea, polimiositis, vasculitis y periodontitis.

El dolor puede ser somático, visceral o neuropático. El dolor puede incluir dolor muscular o dolor nervioso. El dolor puede ser dolor incidental o dolor fantasma.

Enfermedades, trastornos o afecciones dérmicas

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención se pueden administrar en cantidades terapéuticamente eficaces para uso en el alivio o el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones dérmicas en un sujeto. El tratamiento puede ser profiláctico o terapéutico. El tratamiento puede servir para reducir el dolor o la inflamación. El tratamiento se puede administrar en una terapia combinada con otro agente en el tratamiento de dichas enfermedades, trastornos o afecciones dermatológicas. En algunas realizaciones, las enfermedades, trastornos o afecciones dérmicas incluyen, aunque sin limitarse a ello, dermatitis de contacto alérgica, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, eczema, urticaria, rosácea, acné, psoriasis, prurito, liquen, acné por artritis psoriásica, cicatrización, cicatrización de heridas en la piel, quemaduras en la piel de diversos orígenes, tales como quemaduras solares o radioterapia, y de diversas gravedades (quemaduras de primer grado, quemaduras de segundo grado, quemaduras de tercer grado, quemaduras de cuarto grado), esclerodermia, queratosis solar, carcinoma de células escamosas y melanoma.

En algunas realizaciones, los compuestos, composiciones, composiciones farmacéuticas y métodos para administrarlos son para uso en el tratamiento de la inflamación.

Los compuestos y composiciones descritos en este documento pueden ser para uso en el tratamiento de la artritis, en donde la artritis puede incluir artrosis, artritis reumatoidea, gota, fibromialgia, artritis general, artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico o artritis septicémica.

Los compuestos y composiciones descritos en este documento pueden ser para uso en el tratamiento del asma, en donde el asma puede incluir asma inducida por el ejercicio, asma debida a una alergia, asma variante con tos, asma ocupacional o asma nocturna.

Los compuestos y composiciones descritos en este documento pueden ser para uso en el tratamiento de inflamación neurodegenerativa, en donde la inflamación neurodegenerativa puede incluir enfermedad de Parkinson o esclerosis múltiple.

Los compuestos y composiciones descritos en este documento pueden ser para uso en el tratamiento de neurodermatitis.

El síndrome de intestino irritable (IBS) descrito en la presente memoria puede incluir, aunque sin limitarse a ello, IBS con constipación, IBS con diarrea o IBS con constipación y diarrea alternadas.

La enfermedad de Crohn descrita en la presente memoria puede incluir colitis ulcerosa, ileocolitis, ileítis, enfermedad de Crohn gastrointestinal o yeyunoileítis.

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención se pueden administrar en cantidades terapéuticamente eficaces para uso en el alivio o el tratamiento de enfermedades tales como, aunque sin limitarse a ello, dolor, inflamación, enfermedades neurodegenerativas, dolor neuropático, neuralgia trigeminal, neuralgia post-herpética, neuropatía diabética, dolor por cáncer, dolor por síndrome del miembro fantasma, síndrome de dolor regional complejo y fibromialgia; artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante, colitis ulcerosa, tendinitis, psoriasis, enfermedad de Faber, enfermedad de Crohn, rinitis, alergias de la piel, asma, enfermedades autoinmunes con componentes inflamatorios tales como esclerosis múltiple y otros trastornos desmielinizantes; enfermedad de

Alzheimer, lesión cerebral traumática, afecciones y enfermedades caracterizables por PEA y/o OEA anormal, trastornos metabólicos, regulación del apetito y obesidad

Inflamación y dolor inflamatorio

- En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I y sus composiciones farmacéuticas se pueden administrar en cantidades terapéuticamente eficaces para uso en el alivio o el tratamiento de inflamación en un sujeto. El tratamiento puede ser profiláctico o terapéutico. El tratamiento se puede administrar en una combinación con otro analgésico o antiinflamatorio. En algunas realizaciones, el dolor es un dolor causado por la inflamación o lesión de un tejido. El dolor inflamatorio se desarrolla en respuesta a daño al tejido que ocurre a partir de estímulos nocivos. La inflamación se asocia con estados de enfermedad que incluyen, aunque sin limitarse a ello, inflamación aguda, inflamación crónica, artritis, artritis reumatoidea, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad respiratoria del adulto, bronquitis crónica, enfisema, tos, artritis, enfermedad inflamatoria de los intestinos, colitis ulcerosa, lupus, reacción injerto contra hospedante (es decir, enfermedad injerto contra hospedante), rechazo de aloinjerto agudo y crónico, síndrome de dificultad respiratoria aguda, artrosis, esclerosis múltiple, restenosis, fibrosis quística, artritis inducida por cristales, inflamación ocular, inflamación inducida por hipoxia, dislipidemia, miofasciitis, túnel carpiano, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson.

Penetración mejorada de los compuestos y composiciones de la presente invención

- Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden tener propiedades de penetración sorprendentemente mejoradas, particularmente con respecto a ciertos compuestos conocidos, p. ej., (S)-OOPP. En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones de la presente invención penetran en las capas dérmicas, mucosas o tópicas a una tasa mejorada en comparación con ciertos compuestos conocidos, p. ej., (S)-OOPP. Por ejemplo, el compuesto 6, descrito en este documento, tiene mejores propiedades de potencia, estabilidad y selectividad con respecto a ciertos compuestos conocidos, p. ej., (S)-OOPP. Véase, por ejemplo, la Figura 26, que muestra la eficacia dérmica sorprendentemente muy mejorada del compuesto 6 con respecto a (S)-OOPP.

- En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones de la presente invención son selectivos y no interfieren con AC para producir un efecto que sería funcionalmente opuesto a aquel de inhibir la NAAA. Incluso en otras realizaciones de la invención, esta selectividad hace que los compuestos y composiciones de la presente invención tengan una mejor capacidad de penetrar en la piel u otras superficies tópicas, dérmicas o mucosas, por ejemplo, en un mamífero.

Poblaciones de pacientes

- Los compuestos y composiciones descritos en este documento pueden ser para uso en el tratamiento de enfermedades, afecciones y trastornos. La presente invención incluye los compuestos y composiciones para uso en métodos para tratar estas enfermedades, afecciones y trastornos.

- En algunas realizaciones, los métodos incluyen administrar los compuestos y composiciones de la presente invención a hombres. En otras realizaciones, los métodos incluyen administrar los compuestos y composiciones de la presente invención a mujeres. En ciertas realizaciones, los métodos incluyen administrar los compuestos y composiciones de la presente invención a mujeres fértiles. En algunas realizaciones, los métodos incluyen administrar los compuestos y composiciones a mujeres embarazadas. En ciertas realizaciones, los métodos incluyen administrar los compuestos y composiciones de la presente invención a niños.

- En ciertas realizaciones, los métodos incluyen administrar los compuestos y composiciones a niños menores de 18 años de edad. En otras realizaciones, los métodos incluyen administrar los compuestos y composiciones a niños menores de 16 años de edad. En ciertas realizaciones, los métodos incluyen administrar los compuestos y composiciones a niños menores de 14 años de edad. En otras realizaciones, los métodos incluyen administrar los compuestos y composiciones a niños menores de 12 años de edad. En otras realizaciones, los métodos incluyen administrar los compuestos y composiciones a niños menores de 10 años de edad.

- En algunas realizaciones, los métodos incluyen administrar los compuestos y composiciones a niños pre-adolescentes.

- En otras realizaciones, los métodos descritos en este documento son para uso en el tratamiento de un paciente que necesita tratamiento con un compuesto o composición expuesto en esta memoria. En otras realizaciones, los métodos incluyen tratar a un paciente que lo necesita. En algunas realizaciones, el paciente que lo necesita sufre de afecciones o enfermedades múltiples. En otra realización, el paciente que lo necesita incluye a un paciente que tiene dolor. En algunas realizaciones, el paciente que lo necesita incluye a un paciente que tiene dermatitis.

- En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones expuestos en la presente memoria se administran diariamente. En otras realizaciones, los compuestos y composiciones expuestos en la presente memoria se administran dos veces por día. En otras realizaciones, los compuestos y composiciones expuestos en la presente memoria se administran tres veces por día. En otras realizaciones, los compuestos y composiciones expuestos en la

presente memoria se administran cuatro veces por día. En otras realizaciones, los compuestos y composiciones expuestos en la presente memoria se administran cinco veces por día.

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones expuestos en la presente memoria se administran semanalmente. En otras realizaciones, los compuestos y composiciones expuestos en la presente memoria se administran mensualmente. En otras realizaciones, los compuestos y composiciones expuestos en la presente memoria se administran dos veces por semana. En otras realizaciones, los compuestos y composiciones expuestos en la presente memoria se administran tres veces por semana. En otras realizaciones, los compuestos y composiciones expuestos en la presente memoria se administran cuatro veces por semana. En otras realizaciones, los compuestos y composiciones expuestos en la presente memoria se administran cinco veces por semana. En otras realizaciones, los compuestos y composiciones expuestos en la presente memoria se administran seis veces por semana. En otras realizaciones, los compuestos y composiciones expuestos en la presente memoria se administran siete veces por semana. En otras realizaciones, los compuestos y composiciones expuestos en la presente memoria se administran ocho veces por semana. En otras realizaciones, los compuestos y composiciones expuestos en la presente memoria se administran nueve veces por semana. En otras realizaciones, los compuestos y composiciones expuestos en la presente memoria se administran diez veces por semana. En otras realizaciones, los compuestos y composiciones expuestos en la presente memoria se administran once veces por semana. En otras realizaciones, los compuestos y composiciones expuestos en la presente memoria se administran doce veces por semana. En otras realizaciones, los compuestos y composiciones expuestos en la presente memoria se administran trece veces por semana. En otras realizaciones, los compuestos y composiciones expuestos en la presente memoria se administran catorce veces por semana.

Ejemplos

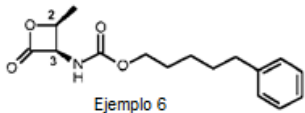
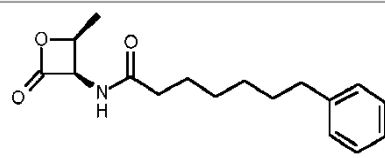
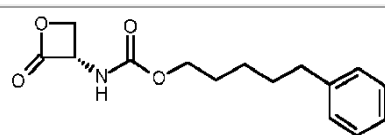
Método para ensayar la estabilidad de los compuestos en tampón

Se evaluó la estabilidad química de los compuestos seleccionados bajo condiciones de pH fisiológico (disolución salina tamponada con fosfato 0,01M, pH 7,4) por hasta 24 h. Se prepararon disoluciones madre frescas de cada compuesto (10 mM) en DMSO. Cada compuesto se incubó a una concentración final de 10 μ M (1% DMSO) en tampón pre-calentado (disolución salina tamponada con fosfato (PBS) 0,01M, pH 7,4 a 37°C). Las disoluciones de muestra se dividieron en alícuotas en viales de vidrio (pre-calentados a 37°C) por cada punto de tiempo. Las muestras se mantuvieron a 37°C en el automuestreador UPLC/MS durante el estudio (sin agitar). Se preparó una disolución de referencia de cada compuesto (concentración final: 10 μ M a 1% DMSO) en CH₃CN pre-calentado (37°C) a partir de las disoluciones madre (10 mM en DMSO). Las disoluciones de referencia se mantuvieron a 37°C en el automuestreador UPLC/MS durante el estudio (sin agitar). Se añadió un estándar interno (100 nM) a la muestra y a las disoluciones de referencia. Para cada punto de tiempo, las muestras se analizaron directamente por LC/MS sin ninguna preparación adicional de la muestra. Las muestras se analizaron (inyección por triplicado) monitoreando el trazo de MS por monitoreo de reacción múltiple (MRM). La concentración de compuesto (expresada como %) se calculó dividiendo el área del pico en cada punto de tiempo por el área del pico a t = 0 min. La disolución de referencia se analizó al comienzo (t = 0 min.) y al final del estudio (t = 24 h). Las semividas aparentes ($t_{1/2}$) de la desaparición del compuesto se calcularon por una ecuación de descenso de una fase usando una regresión no lineal de la concentración del compuesto frente a tiempo.

Los análisis se realizaron en un sistema Waters ACQUITY UPLC/MS TQD que consistió en un espectrómetro de masas TQD (detector de cuadrupolo triple) con una interfaz de ionización por electropulverización y un detector de estructuras de fotodiodeo. Los análisis se efectuaron en una columna ACQUITY UPLC BEH C₁₈ 1,7 μ m 2,1x50mm con una pre-columna VanGuard BEH C₁₈ 1,7 μ m a 40°C. La fase móvil fue 0,1% HCOOH en H₂O (A) y 0,1% HCOOH en CH₃CN (B) usando un gradiente lineal: 0-0,2 min.: 5%B, 0,2-2,2 min.: 5-95%B, 2,2-2,3min.: 95-5%B, 2,3-3min.: 5%B con caudal a 0,5 ml/min. La ionización por electropulverización (ESI) se aplicó en modo positivo usando los siguientes ajustes de sintonización MS genéricos para todos los compuestos: Voltaje del capilar: 3,00kV, voltaje del cono: 25kV, temperatura de la fuente de iones: 125°C y temperatura de desolvatación: 500°C. Se usó N₂ como gas del cono de secado a un caudal de 100 l/h y gas de desolvatación a 1000 l/h. Se usó argón como gas de colisión. Los parámetros dependientes del compuesto como transiciones de MRM y energía de colisión se optimizaron para cada compuesto.

La estabilidad química del ejemplo 6 de la presente invención y el correspondiente análogo de amida y el compuesto que carece del sustituyente metilo en la posición 2 se indican en la Tabla 1.

Tabla 1 Estabilidad química en PBS pH 7,4 del ejemplo 6 de la presente invención y el correspondiente análogo de amida y el compuesto que carece del sustituyente metilo en la posición 2 del anillo oxo-oxetano.

Compuesto	Estabilidad en tampón PBS, pH 7,4 $t_{1/2}$ (min)
 Ejemplo 6	102
	63
	23

- 5 El ejemplo 6 de la presente invención exhibe mayor estabilidad química ($t_{1/2}$ = 102 min) que el correspondiente análogo de amida ($t_{1/2}$ = 63 min) y el compuesto que carece del grupo metilo en la posición 2 del anillo oxo-oxetano ($t_{1/2}$ = 23 min).

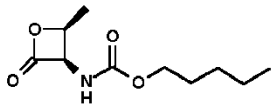
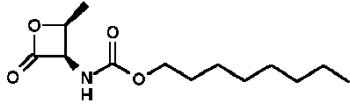
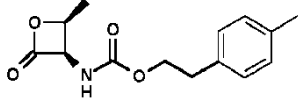
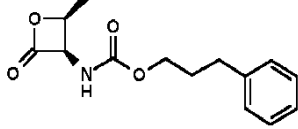
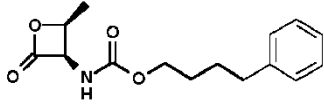
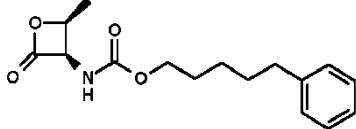
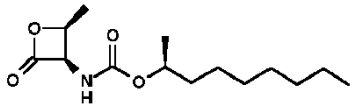
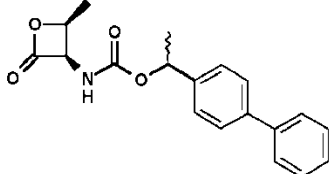
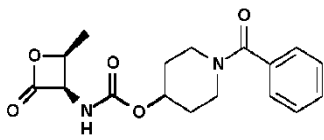
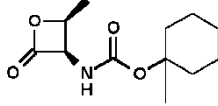
Métodos para ensayar los compuestos en NAAA

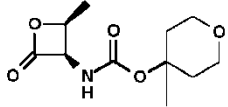
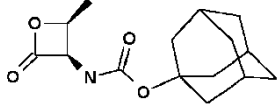
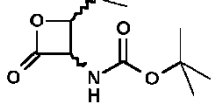
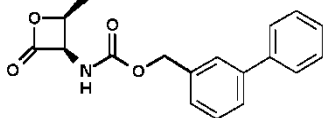
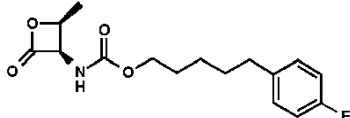
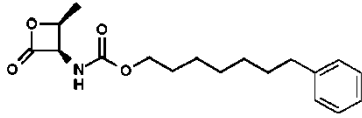
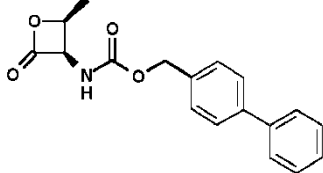
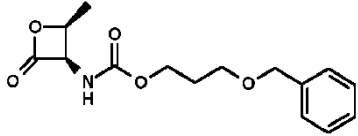
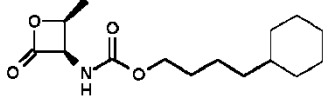
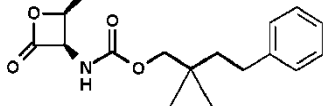
- 10 Se obtuvo proteína NAAA lisosómica homogeneizando pulmones de ratas macho Sprague-Dawley (Charles River) en tampón Tris-HCl 20mM pH 7,4 que contenía 0,32 M de sacarosa. Las muestras se centrifugaron a 800 xg durante 15 minutos a 4°C. Los sobrenadantes luego se centrifugaron a 12.000 g durante 30 minutos a 4°C. Los sedimentos luego se resuspendieron en PBS pH 7,4 y se sometieron a un ciclo de congelación/descongelación a -80°C. La suspensión finalmente se centrifugó a 105.000 xg durante 1 hora a 4°C. Se usó luego el sobrenadante en el ensayo enzimático.

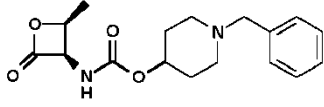
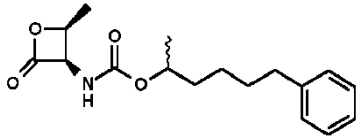
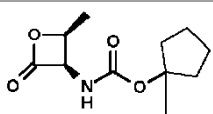
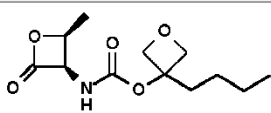
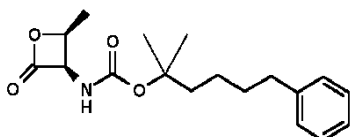
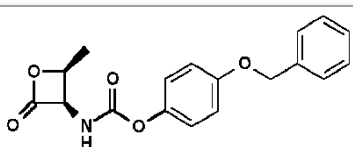
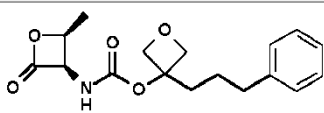
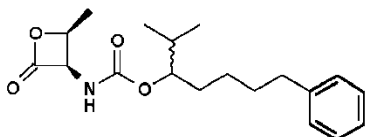
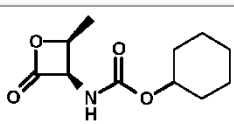
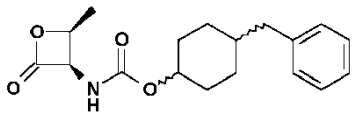
- 15 La preparación de la proteína NAAA se pre-incubó con diversas concentraciones de los compuestos de ensayo o vehículo control en NaH₂PO₄/tampón de citrato 100mM, 1% Triton-X, 3mM DTT (pH 4,5) durante 30 minutos a 37°C. Las muestras luego se incubaron con heptadecenoiletanolamida (50 μ M, Avanti Polar Lipids) a 37°C durante 30 min. La reacción se terminó por adición de metanol frío que contenía ácido heptadecanoico (NuCheck Prep) como estándar interno. Las muestras luego se analizaron por UPLC/MS (Acquity, Waters). Se eluyeron ácidos heptadecenoicos y heptadecanoicos en una columna Acquity UPLC BEH C18 (50 mm longitud, 2,1 mm i.d., 1,7 μ m tamaño de poro, Waters) en forma isocrática a 0,5 ml/min durante 1,5 min con una mezcla de disolvente de 95% metanol y 5% agua, en donde ambos contenían ácido acético al 0,25% y acetato de amonio 5 mM. La temperatura de la columna era 40°C. La ionización por electropulverización fue en modo negativo, el voltaje del capilar fue 0,5 kV, el voltaje del cono fue 25 kV, la temperatura de desolvatación fue 500 °C. Se usó N₂ como gas de secado a un caudal de 1000 l/hora y una temperatura de 500 °C. El ion [M-H]⁻ se monitoreó en el modo de monitoreo de iones seleccionado (valores m/z: ácido heptadecenoico 267,37, ácido heptadecanoico 269,37). Las curvas de calibración se generaron usando ácido heptadecenoico comercial (NuCheck Prep). La inhibición de la actividad de NAAA se calculó como una reducción de ácido heptadecenoico en las muestras en comparación con los vehículos control. Los valores CI₅₀ se calcularon por análisis de regresión no lineal de las curvas de [concentración]logarítmica/inhibición usando GraphPad Prism 5 (GraphPad Software Inc., CA-EE. UU) y aplicando un ajuste de curvas de pendiente estándar.

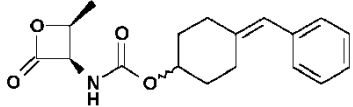
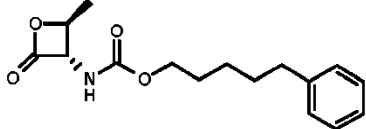
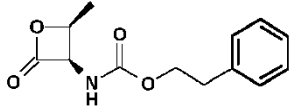
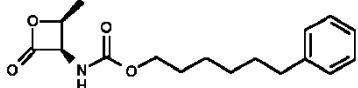
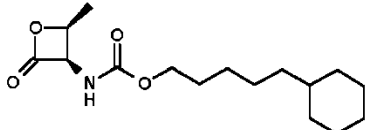
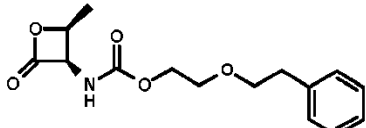
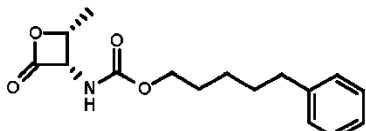
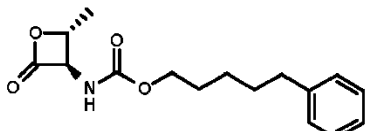
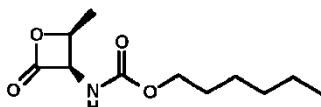
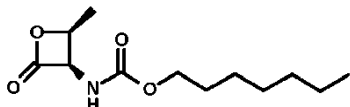
Los compuestos de la presente invención inhibieron la actividad de NAAA con CI₅₀ inferior a 50 μ M. Los valores CI₅₀ de los compuestos representativos de la invención se indican en la Tabla 2.

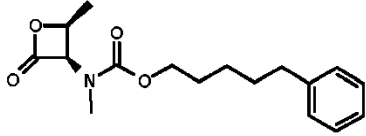
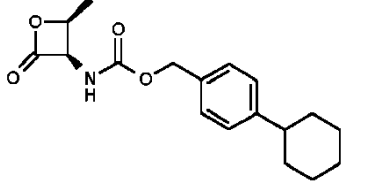
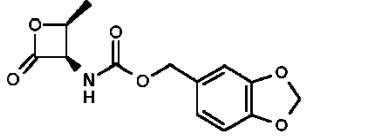
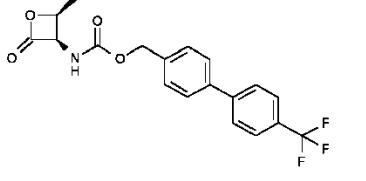
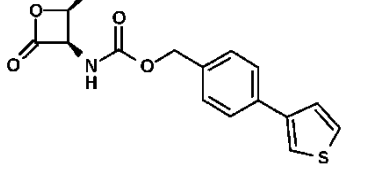
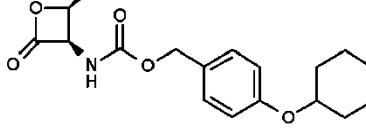
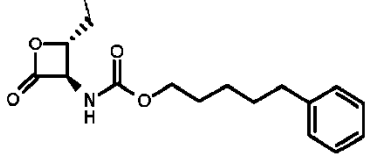
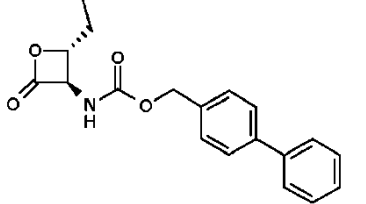
Tabla 2. NAAA y AC (ceramidasa ácida) Valores Cl_{50} de los compuestos representativos de la invención

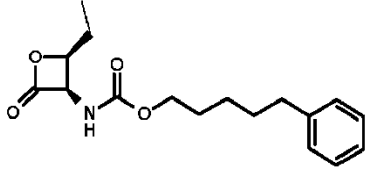
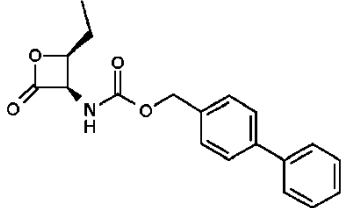
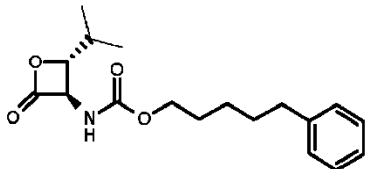
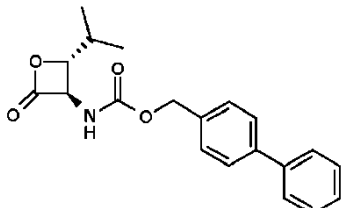
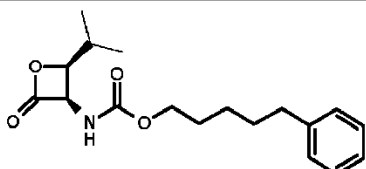
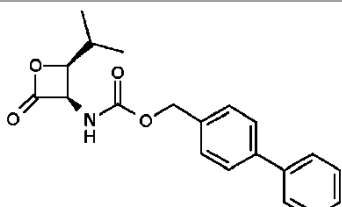
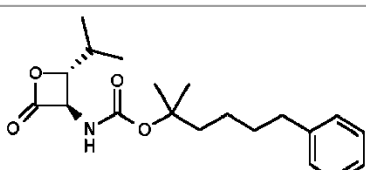
Ejemplo	Estructura	Cl_{50} (μ M) o % inhib. de <i>r</i> -NAAA	Cl_{50} (μ M) de UPLC/MS NAAA	Cl_{50} (μ M) de de <i>h</i> - <i>h</i> -NAAA fluorogénica	Cl_{50} (μ M) o % inhib. de <i>r</i> -AC
1		0,67			
2		0,03			<10% inhib. @ 0,3 μ M
3		1,21			
4		0,084			
5		0,39			<10% inhib. @ 0,3 μ M
6		0,05	0,007	0,014	<10% inhib. @ 10 μ M
7		0,016	0,005		45% inhib. @ 10 μ M
8		0,05	0,010		
9		1,31			
10		0,84			

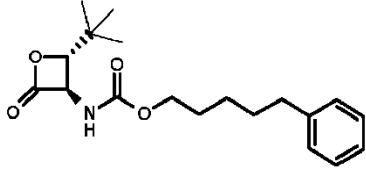
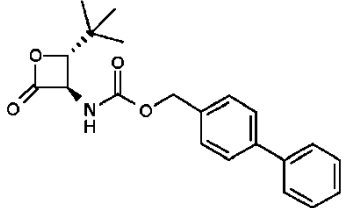
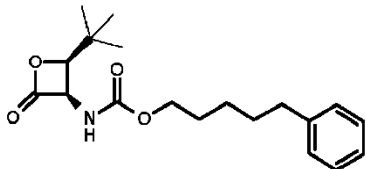
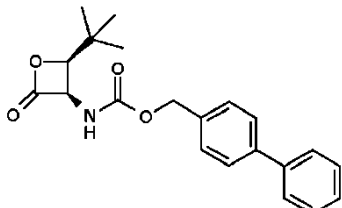
Ejemplo	Estructura	Cl ₅₀ (μM) o % inhib. de <i>r</i> -NAAA	Cl ₅₀ (μM) de UPLC/MS NAAA	Cl ₅₀ (μM) de <i>h</i> -NAAA fluorogénica	Cl ₅₀ (μM) o % inhib. de <i>r</i> -AC
11		40			
12		0,87	0,54		
13		48% inhib. @ 3μM			
14		28% inhib. @ 10μM			
15		0,24			
16		0,11			
17		0,007	0,007		30% inhib. @ 10 μM
18		0,05	0,018		<10% inhib. @ 10 μM
19		0,02	0,009	0,008	
20		3,43			

Ejemplo	Estructura	Cl ₅₀ (μM) o % inhib. de <i>r</i> -NAAA	Cl ₅₀ (μM) de UPLC/MS NAAA	Cl ₅₀ (μM) de <i>h</i> -NAAA fluorogénica	Cl ₅₀ (μM) o % inhib. de <i>r</i> -AC
21		21% inhib. @ 3μM			
22		0,03	0,014		<10% inhib. @ 0,3 μM
23		1,23			
24		3,76			
25		0,31			<10% inhib. @ 0,3 μM
26		0,29			
27		0,51			<10% inhib. @ 0,3 μM
28		0,10			
29		5,42			
30		0,31			

Ejemplo	Estructura	Cl ₅₀ (μM) o % inhib. de <i>r</i> -NAAA	Cl ₅₀ (μM) de UPLC/MS NAAA	Cl ₅₀ (μM) de <i>h</i> -NAAA fluorogénica	Cl ₅₀ (μM) o % inhib. de <i>r</i> -AC
31		0,75			
32		0,48			3,8
33		2,52			
34		1,17			
35		0,016	0,005		<10% inhib. @ 10 μM
36		0,14			
37		3,53			
38		0,018			
39		0,27			
40		0,04			

Ejemplo	Estructura	Cl ₅₀ (μM) o % inhib. de <i>r</i> -NAAA	Cl ₅₀ (μM) de UPLC/MS NAAA	Cl ₅₀ (μM) de <i>h</i> -NAAA fluorogénica	Cl ₅₀ (μM) o % inhib. de <i>r</i> -AC
(Ref.) 41		Sin inhib.			
42		0,007			
43		0,176			
44		0,024			
45		0,021			
46		0,023			
47		92% inhib. @ 3 μM		0,004	
48		100% inhib. @ 3 μM		0,006	

Ejemplo	Estructura	Cl ₅₀ (μM) o % inhib. de <i>r</i> -NAAA	Cl ₅₀ (μM) de UPLC/MS NAAA	Cl ₅₀ (μM) de <i>h</i> -NAAA fluorogénica	Cl ₅₀ (μM) o % inhib. de <i>r</i> -AC
49		89% inhib. @ 3 μM		0,009	
50		100% inhib. @ 3 μM		0,015	
51		92% inhib. @ 3 μM		0,019	
52		93% inhib. @ 3 μM		0,023	
53		55% inhib. @ 3 μM		0,068	
54		53% inhib. @ 3 μM		0,037	
55		98% inhib. @ 3 μM		0,012	

Ejemplo	Estructura	Cl ₅₀ (μM) o % inhib. de <i>r</i> -NAAA	Cl ₅₀ (μM) de UPLC/MS NAAA	Cl ₅₀ (μM) de <i>h</i> -NAAA fluorogénica	Cl ₅₀ (μM) o % inhib. de <i>r</i> -AC
56		75% inhib. @ 3 μM		0,267	
57		73% inhib. @ 3 μM		0,465	
58		67% inhib. @ 3 μM		0,278	
59		57% inhib. @ 3 μM		0,897	

Método para ensayar los compuestos en ceramidasa ácida

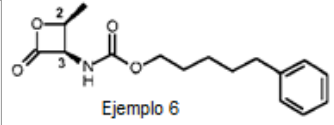
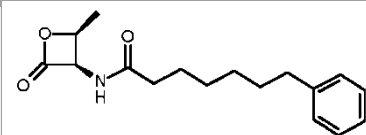
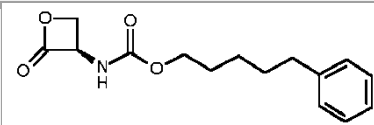
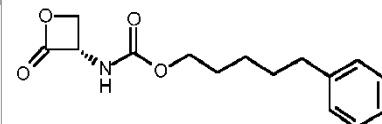
Se determinó la selectividad de compuestos selectos frente a ceramidasa ácida (AC). Se clonó AC de rata (*r*-AC) de una biblioteca de ADNc de cerebro usando cebadores basados en la secuencia obtenida de la base de datos de National Center for Biotechnology Information (NCBI): 5'rAC (5'-GACCATGCTGGGCCGTAGT-3') y 3'rAC (5'-CCAGCCTATACAAGGGTCT-3'). El producto de PCR (High Fidelity PCR Master, Roche) se subclonó en un vector pEF6-V5/His (Invitrogen) para construir un vector de expresión mamífero que codifica AC de rata marcada con V5/His. Se transfectaron células HEK293 con pEF6-rAC-V5/His usando el reactivo Super-Feet (Qiagen) y se estudiaron con G418 (0,3 mg/ml). Las células se suspendieron en Tris HCl 20 mM (pH 7,5) que contenía sacarosa 0,32 M, se sonicaron y centrifugaron a 800xg por 15 minutos a 4°C. Los sobrenadantes se centrifugaron nuevamente a 12.000 g durante 30 minutos a 4°C. Los sedimentos se suspendieron en disolución salina tamponada con fosfato (PBS) y se sometieron a 2 ciclos de congelación y descongelación a -80°C. Las suspensiones se centrifugaron a 105.000xg durante 1 hora a 4°C. Los sobrenadantes que contenían AC recombinante se mantuvieron a -80°C hasta el uso. La concentración de proteína se midió usando el ensayo de ácido bicinonínico (BCA) (Pierce). Se preincubó AC de rata recombinante (50 μg) con inhibidores (concentración de DMSO final 1%) en tampón de ensayo (fosfato sódico 100 mM, 0,1% Nonidet P-40, NaCl 150 mM, DTT 3 mM, citrato sódico 100 mM, pH 4,5) durante 30 minutos a 37 °C. Las reacciones comenzaron con la adición de N-lauroílceraida 100 μM (NuChek Prep, Elysian, MN) y continuaron por 30 minutos a 37 °C. Las reacciones se detuvieron con la adición de una mezcla de cloroformo/metanol (2:1, vol/vol) que contenía 1 nmol de ácido heptadecanoico (HDA; NuChek Prep). Las fases orgánicas se recogieron, se secaron bajo N₂ y se analizaron por LC-MS en el modo de ion negativo usando ácido heptadecenoico (HDA) como estándar interno (m/z = 199 para ácido láurico, m/z = 269 para HDA). Se eluyó HDA en una columna XDB Eclipse C18 de manera isocrática a 2,2 ml/min por 1 minuto con una mezcla de disolvente de 95% metanol y 5% agua, que contenía 0,25% ácido acético y acetato de amonio 5 mM. La temperatura de la columna fue 50°C. La ionización por electropulverización (ESI) fue en el modo negativo, el voltaje del capilar fue 4 kV y el voltaje del fragmentador fue 100 V. Se usó N₂ como gas de secado a un caudal de 13 l/min y una temperatura de 350 °C. La presión del nebulizador se ajustó a 60 psi. Monitoreamos [M - H]⁻ en el modo de

monitoreo de iones seleccionados (SIM) usando HDA como estándar interno. Las curvas de calibración se generaron usando ácido láurico (Nu-Check Prep. m/z = 199).

Los valores CI_{50} de los compuestos representativos de la invención en NAAA y AC se exponen en la Tabla 2.

- 5 Los compuestos de la presente invención demostraron mayor potencia en NAAA y mayor selectividad frente a AC con respecto a análogos de la serie de amida o análogos que carecen de un sustituyente metilo en la posición 2 del anillo oxo-oxetano. En la Tabla 3 se expone una comparación de potencia en NAAA y AC del ejemplo 6 de la presente invención y el correspondiente análogo de amida y los compuestos que carecen del sustituyente metilo en la posición 2 del anillo oxo-oxetano.

- 10 Tabla 3. Comparación de potencia en NAAA y AC del ejemplo 6 de la presente invención y el correspondiente análogo de amida y los compuestos que carecen del sustituyente metilo en la posición 2 del anillo oxo-oxetano.

Compuesto	CI_{50} (μ M) de <i>r</i> -NAAA	CI_{50} (μ M) o % inhib. de <i>r</i> -AC
 Ejemplo 6	0,05	<10% inhib. @ 10 μ M
	0,54	<10% inhib. @ 10 μ M
	0,51	30 $\pm$ 2,5
	6.85	1,53

La presente descripción da a conocer métodos para inhibir AC, que comprenden poner en contacto un compuesto expuesto en este documento con una AC. Estos métodos son útiles para tratar o aliviar los síntomas de senescencia celular e inflamación, los cuales son efectos de la ceramida en las células.

- 15 En un aspecto, la invención da a conocer inhibidores de NAAA que son selectivos para NAAA frente a AC. La presente invención también da a conocer compuestos que tienen un valor CI_{50} para inhibir NAAA que es por lo menos 10 veces menor que aquel para inhibir AC. Los compuestos y composiciones descritos en la presente invención son útiles para inducir o modular la apoptosis, la senescencia y la inflamación. Los compuestos y composiciones expuestos en este documento son útiles para evitar efectos secundarios debidos a la modulación de los niveles de ceramidas.

Métodos para estudiar la actividad terapéutica de los compuestos

- 25 Se puede utilizar una variedad de modelos animales para ensayar la eficacia terapéutica de los compuestos de la presente invención en el tratamiento de estados inflamatorios y de dolor. Con el objeto de ilustrar la presente invención, sin limitarla, se describen a continuación ciertos métodos para ensayar la eficacia terapéutica de los compuestos de la presente invención.

Irradiación UV-B

Se anestesiaron ratas macho Sprague Dawley (150-175 g, Charles River, Calco, Italia) con una mezcla de Tiletamina (15 mg/Kg) y Zolazepam (15 mg/Kg) administrada en una única inyección intra-peritoneal.

- 30 Las ratas fueron dispuestas boca arriba y cubiertas con un material opaco de UV solamente con la superficie relevante de la pata plantar trasera derecha expuesta, perpendicular a la fuente de luz UVB de banda angosta por encima del nivel de la extremidad.

La fuente de UVB utilizada para todos los experimentos consistió en un banco de cuatro tubos fluorescentes TL01 (Philips, Reino Unido, $\lambda_{\text{máx}}=312$ nm) con una separación de 2,5 cm produciendo un campo de irradiación uniforme. La irradiancia producida por las bombillas durante cada irradiación se determinó a la distancia de la extremidad de la fuente de luz usando un calibrador (IL1400A con filtro SEL240/UVB-1/TD, ABLE Instruments & Controls Ltd, Reino Unido). A partir de esto, se calcularon las dosis de UVB a las que se expusieron las ratas.

Pruebas de conducta

Después de la irradiación plantar, se ensayaron las respuestas de retirada nociceptivas a estímulos térmicos y mecánicos.

Se evaluó la hipersensibilidad al calor usando el equipo de ensayo plantar de ratas (Ugo Basile, Italia) siguiendo el método descrito por Hargreaves et al. (1988). En síntesis, cada animal se dispuso en un cubículo de acrílico claro (22x 16,5x14 cm) en la parte superior de un piso de vidrio en una sala controlada por temperatura (22 °C) y se permitió que se aclimatara durante 15 min antes del ensayo. Se aplicó una fuente de calor infrarroja móvil a la superficie plantar de las patas traseras. La latencia de retirada de la pata (PWL) se definió como el tiempo (en segundos) que demoró la rata en quitar su pata trasera de la fuente de calor. La fuente de calor se calibró para dar una respuesta en 14-16 seg en la pata no lesionada. Se aplicó un valor de corte automático de 20 segundos para prevenir daño al tejido. Se evaluó siempre primero la pata no lastimada.

Los umbrales de retirada mecánicos se ensayaron usando un anesthesiómetro plantar dinámico (Ugo Basile, Italia). En síntesis, cada animal se dispuso en un cubículo de acrílico claro (22x 16,5x14 cm) en la parte superior de una rejilla de metal en una sala controlada por temperatura (22 °C) y se permitió que se aclimatara durante 15 min antes del ensayo. El estímulo se aplicó mediante un filamento accionador (0,5 mm de diámetro), que bajo control de ordenador, aplicó una rampa de fuerza lineal de 2,5 g/s a la superficie plantar de la pata. La retirada de la pata detiene la estimulación y registra el umbral. El umbral de retirada se calcula como el promedio de tres pruebas consecutivas con por lo menos 5 minutos entre cada una. Se impuso un valor de corte de 50 g para prevenir cualquier daño importante a los tejidos.

Se prepararon suspensiones de fármaco nuevas del compuesto 6 inmediatamente antes del uso en un vehículo de aceite de vaselina más 5% ácido láurico y se administraron en un volumen de 50 μ l/rata. El compuesto 6 dependiente de la dosis redujo la inflamación inducida por UVB como se muestra en la Figura 1. La hiperalgesia térmica inducida por irradiación con 250 mJ/cm² de UVB se redujo significativamente con las dos dosis más altas del compuesto 6 (10 y 30% p/p) en comparación con los animales tratados con vehículo (*p<0,05 y ***p<0,001 frente pre-ensayo; prueba de Bonferroni).

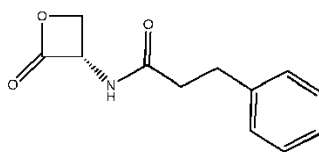
Dermatitis de contacto

Se disolvió 2,4-dinitrofluorobenceno (DNFB) (Sigma-Aldrich, Italia) en acetona. Los días 1 y 2, los ratones (CD1, 25-30 g, Charles River, Calco, Italia) fueron sensibilizados en la piel del abdomen con hapteno (20 μ l de 0,5% DNFB). Después de 5 días, el día 7, los ratones fueron expuestos a hapteno (20 μ l de 0,2% DNFB) en el lóbulo de la oreja y tratados con los fármacos a ensayar. El grupo control recibió el vehículo utilizado para disolver los fármacos. Los ratones (cinco por grupo) fueron dispuestos en una jaula de plástico. El día 8, se determinó el espesor de la oreja después de la exposición usando una pinza. Los resultados se expresan como el espesor de la oreja absoluto.

Se prepararon nuevas suspensiones del fármaco del compuesto 6 inmediatamente antes del uso en un vehículo que consistía en vaselina más 5% ácido láurico y se administraron en un volumen de 20 μ l/ratón. Los ratones se trataron con distintas concentraciones del compuesto 6 o vehículo junto con la exposición a DNFB el día 8. La aplicación del compuesto 6 (1-30% p/p suspensión) dependiente de la dosis inhibió la inflamación de la oreja 24 h después de la exposición, como se muestra en la Figura 2. El tratamiento con el vehículo no inhibió la respuesta de sensibilidad al contacto (***p<0,001 frente al grupo no tratado, y #p<0,05 ###p<0,001 frente al grupo tratado con vehículo; prueba de Bonferroni).

El compuesto 6 y el inhibidor de NAAA β -lactona descrito (S)-OOPP (Solorzano et al., Proceedings of the National Academy of Science EE. UU. 2009, 106, 20966-20971; Solorzano et al., Journal of Medicinal Chemistry 2010, 53, 5770-5781) se ensayaron en este modelo para su respuesta de sensibilidad al contacto. Se prepararon nuevas disoluciones del fármaco de (S)-OOPP y el compuesto 6 inmediatamente antes del uso en polietilenglicol 400 (PEG 400), y se administraron en un volumen de 20 μ l/oreja. Los ratones se trataron con concentraciones diferentes de (S)-OOPP, 0,1% compuesto 6 o vehículo cada día durante 7 días. Se determinó el espesor de la oreja el día 0 y cada día antes de la exposición usando una pinza. Los resultados se expresan como el espesor de la oreja absoluto. La aplicación de (S)-OOPP (0,1-10% p/v) no inhibió la respuesta de sensibilidad al contacto, mientras que 0,1% del compuesto 6 produjo una reducción significativa de la inflamación de la oreja, como se muestra en la Figura 26 (****p<0,001 frente al grupo no tratado, 2Way ANOVA seguido de la post-prueba de Bonferroni).

(S)-OOPP es N-[(3S)-2-oxo-3-oxetanil]-3-fenilpropanamida, p. ej.,



Purificación general y métodos analíticos

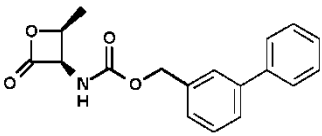
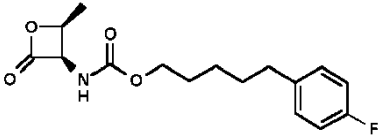
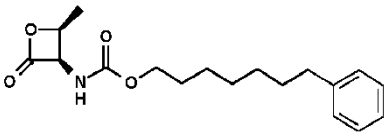
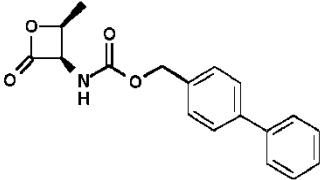
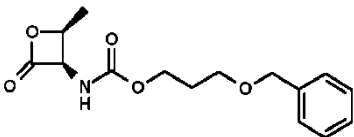
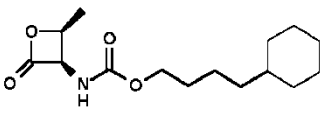
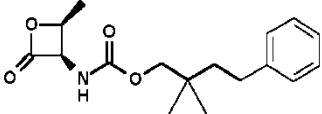
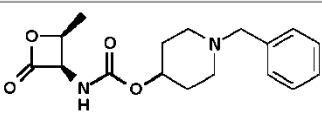
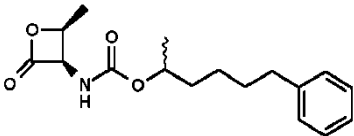
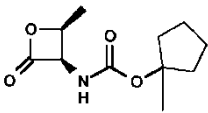
- Los análisis UPLC/MS se realizaron en un instrumento Waters ACQUITY UPLC/MS TQD que consistió en un espectrómetro de masas con un solo cuadrupolo SQD equipado con una interfaz de ionización por electropulverización y un detector de estructuras de fotiododo. Los análisis se efectuaron en una columna ACQUITY UPLC BEH C18 (50x2,1mmID, tamaño de partícula 1,7µm) con una pre-columna VanGuard BEH C18 (5x2,1mmID, tamaño de partícula 1,7µm). Las fases móviles fueron NH₄OAc 10 mM a pH 5 ajustado con AcOH (A) y NH₄OAc 10 mM en MeCN-H₂O (95:5) a pH 5 (B). La ionización por electropulverización en modo positivo y negativo se usó en el intervalo de barrido de masas 100-500Da.
- La purificación por cromatografía en columna automática se realizó usando un aparato Teledyne ISCO (CombiFlash® Rf) con columnas de gel de sílice pre-rellenadas de fase normal de distintos tamaños (de 4 g a 120 g). La cromatografía en columna de gel de sílice típica tiene como fin la purificación efectuada usando columnas de vidrio normales rellenas con gel de sílice Merck 60 (malla 230-400) como fase estacionaria. En ambos casos, se emplearon mezclas de polaridad en aumento de cichohexano y TBME o acetato de etilo como eluyentes.
- Las purificaciones por HPLC/MS preparativa se realizaron en un sistema de autopurificación Waters que consistió en un espectrómetro de masas con un solo cuadrupolo 3100 equipado con una interfaz de ionización por electropulverización y un detector de estructuras de fotiododo, 2998 El sistema de HPLC incluyó aparatos 2747 Sample Manager, 2545 Binary Gradient Module, System Fluidic Organizer y 515 HPLC Pump. Las purificaciones se realizaron en una columna XBridge™ Prep C₁₈ OBD (100x19mmID, tamaño de partícula 5 µm) con un cartucho XBridge™ Prep C₁₈ (10x19mmID, tamaño de partícula 5 µm) Guard. Las fases móviles fueron o bien 1) H₂O y MeCN (B) o 2) NH₄OAc 10mM a pH 5 ajustado con AcOH (A) y NH₄OAc 10mM en MeCN-H₂O (95:5) a pH 5 (B). La ionización por electropulverización en modo positivo y negativo se usó en el intervalo de barrido de masas 100-500Da.
- Las reacciones de hidrogenación se efectuaron usando equipos de hidrogenación continuos H-Cube® (versión de la línea de reacción SS), empleando cartuchos del catalizador desechables (CatCart®) precargados con el catalizador heterogéneo requerido.
- Se calentó en microondas usando un instrumento de 48 posiciones Explorer® (CEM).
- Se registraron las FTIR en un espectrofotómetro infrarrojo de transformada Fourier Jasco FT/IR-420,
- Los experimentos de RMN se llevaron a cabo en un sistema Bruker Avance III 400 (400,13 MHz para ¹H y 100,62 MHz para ¹³C), equipado con una sonda inversa BBI y gradientes Z. A menos que se indique otra cosa, los espectros se adquirieron a 300 K, usando dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d₆) y cloroformo deuterado (CDCl₃) como disolventes.

Con el objeto de ilustrar mejor la presente invención, sin limitarla, se exponen los ejemplos de la Tabla 4.

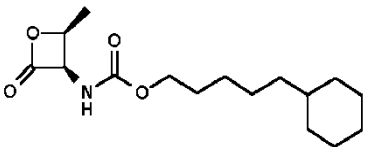
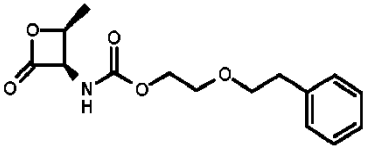
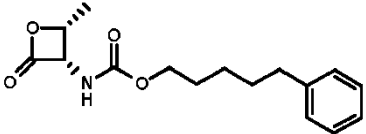
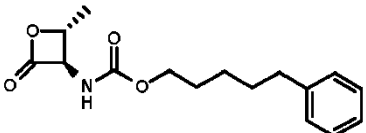
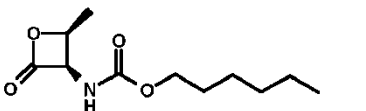
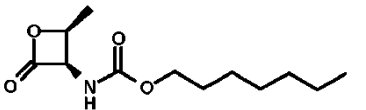
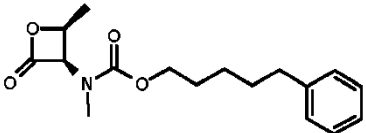
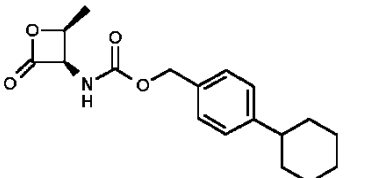
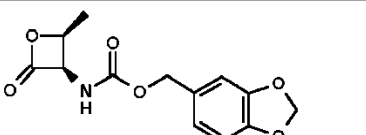
Tabla 4. Ejemplos de compuestos de la invención

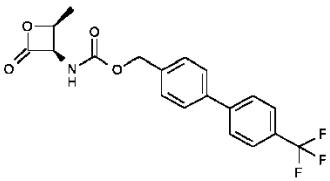
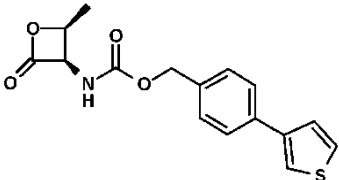
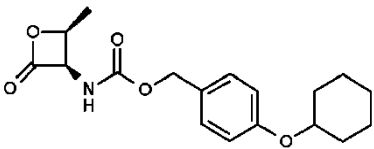
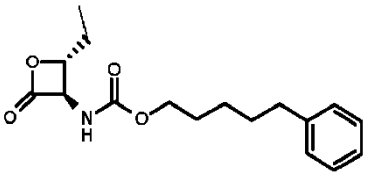
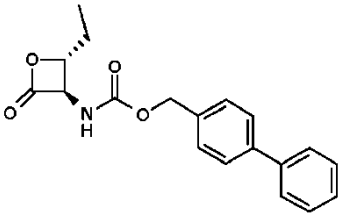
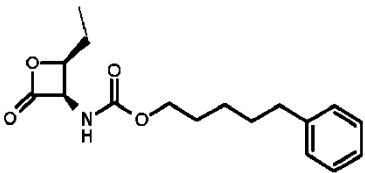
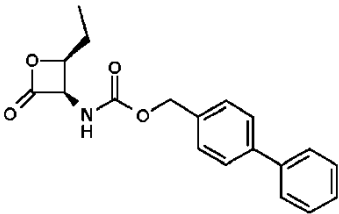
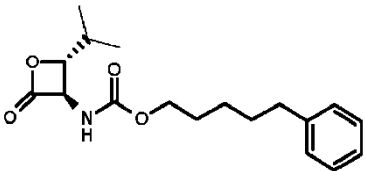
Ejemplo	Estructura	Fórmula	Nombre
1		C ₁₀ H ₁₇ NO ₄	Pentil-[(2S,3R)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato
2		C ₁₃ H ₂₃ NO ₄	Octil-[(2S,3R)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato
3		C ₁₄ H ₁₇ NO ₄	2-(4-metilfenil)-etil-[(2S,3R)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato

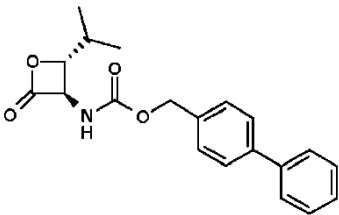
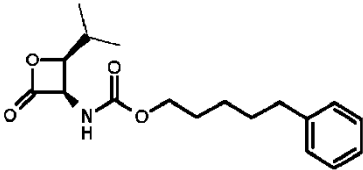
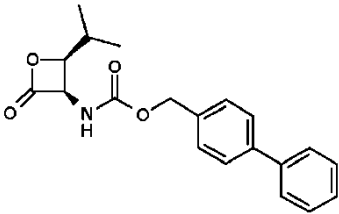
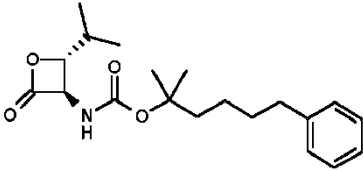
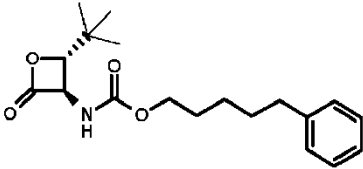
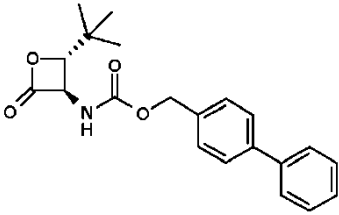
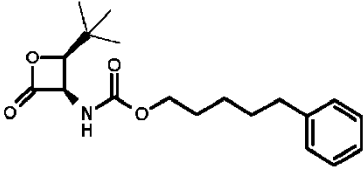
Ejemplo	Estructura	Fórmula	Nombre
4		C ₁₄ H ₁₇ NO ₄	3-fenilpropil-[(2S,3R)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato
5		C ₁₅ H ₁₉ NO ₄	4-fenilbutil-[(2S,3R)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato
6		C ₁₆ H ₂₁ NO ₄	5-fenilpentil-[(2S,3R)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato
7		C ₁₄ H ₂₅ NO ₄	[(1S)-1-metiloctil]-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato
8		C ₁₉ H ₁₉ NO ₄	(1S) y (1R)-1-(4-fenilfenil)-etil-N [(2S,3R)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato
9		C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₅	(1-benzoil-4-piperidil)-N[(2S,3R)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato
10		C ₁₂ H ₁₉ NO ₄	(1-metilciclohexil)-[(2S,3R)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato
11		C ₁₁ H ₁₇ NO ₅	4-metiltetrahidropiran-4-il)-N[(2S,3R)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato
12		C ₁₅ H ₂₁ NO ₄	Triciclo[3,3,1,1 ^{3,7}]dec-1-il [(2S,3R)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]carbamato
13		C ₁₀ H ₁₇ NO ₄	tert-Butil-N-[(2S*,3R*)-2-etil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato y tert-Butil-N-[(2S*,3S*)-2-etil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato

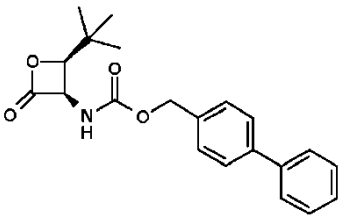
Ejemplo	Estructura	Fórmula	Nombre
14		$C_{18}H_{17}NO_4$	(3-fenilfenil)-metil- <i>N</i> -[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato
15		$C_{16}H_{20}FNO_4$	5-(4-fluorofenil)-pentil- <i>N</i> -[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato
16		$C_{18}H_{25}NO_4$	7-fenilheptil- <i>N</i> -[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato
17		$C_{18}H_{17}NO_4$	(4-fenilfenil)metil- <i>N</i> -[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato
18		$C_{15}H_{19}NO_5$	3-benciloxipropil- <i>N</i> [(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato
19		$C_{15}H_{25}NO_4$	4-ciclohexilbutil- <i>N</i> -[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato
20		$C_{17}H_{23}NO_4$	(2,2-dimetil-4-fenil-butil)- <i>N</i> [(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato
21		$C_{17}H_{22}N_2O_4$	(1-bencil-4-piperidil)- <i>N</i> -[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato
22		$C_{17}H_{23}NO_4$	[(1R) y (1S)-1-metil-5-fenilpentil]- <i>N</i> -[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato
23		$C_{11}H_{17}NO_4$	(1-metilciclopentil) <i>N</i> -[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Ejemplo	Estructura	Fórmula	Nombre
24		C ₁₂ H ₁₉ NO ₅	(3-butiloxetan-3-il)- <i>N</i> -[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato
25		C ₁₈ H ₂₅ NO ₄	(1,1-dimetil-5-fenil-pentil)- <i>N</i> -[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato
26		C ₁₈ H ₁₇ NO ₅	(4-benciloxifenil)- <i>N</i> -[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato
27		C ₁₇ H ₂₁ NO ₅	[3-(4-fenilbutil)oxetan-3-il]- <i>N</i> -[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato
28		C ₁₉ H ₂₇ NO ₄	(1-isopropil-5-fenilpentil)- <i>N</i> -[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato
29		C ₁₁ H ₁₇ NO ₄	Ciclohexil- <i>N</i> -[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato
30		C ₁₈ H ₂₃ NO ₄	(1s, 4S) y (1r, 4R)-(4-Bencilciclohexil)- <i>N</i> -[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato
31		C ₁₈ H ₂₁ NO ₄	(R,Z) y (S,E)-(4-Bencilideneciclohexil)- <i>N</i> -[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato
32		C ₁₆ H ₂₁ NO ₄	5-Fenilpentil- <i>N</i> -[(2S,3S)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato
33		C ₁₃ H ₁₅ NO ₄	Fenetil- <i>N</i> -[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato
34		C ₁₇ H ₂₃ NO ₄	6-fenilhexil- <i>N</i> -[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Ejemplo	Estructura	Fórmula	Nombre
35		$C_{16}H_{27}NO_4$	5-Ciclohexilpentil-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato
36		$C_{15}H_{19}NO_5$	2-feniloxietil-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato
37		$C_{16}H_{21}NO_4$	5-Fenilpentil-N-[(2R,3S)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato
38		$C_{16}H_{21}NO_4$	5-Fenilpentil-N-[(2R,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato
39		$C_{11}H_{19}NO_4$	Hexil-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato
40		$C_{12}H_{21}NO_4$	Heptil-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato
Compuesto de referencia 41		$C_{17}H_{23}NO_4$	5-Fenilpentil-N-metil-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato
42		$C_{18}H_{23}NO_4$	(4-Ciclohexilfenil)-metil-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato
43		$C_{13}H_{13}NO_6$	1,3-Benzodioxol-5-il-metil-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Ejemplo	Estructura	Fórmula	Nombre
44		$C_{19}H_{16}F_3NO_4$	[4-[4-(Trifluorometil)-fenil]-fenil]-metil-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato
45		$C_{16}H_{15}NO_4S$	[4-(3-Tienil)-fenil]-metil-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato
46		$C_{18}H_{23}NO_5$	[4-(Ciclohexoxi)-fenil]-metil-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato.
47		$C_{17}H_{23}NO_4$	5-Fenilpentil-N-[(2R*,3R*)-2-etil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato
48		$C_{19}H_{19}NO_4$	(4-Fenilfenil)-metil-N-[(2R*,3R*)-2-etil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato
49		$C_{17}H_{23}NO_4$	5-Fenilpentil-N-[(2S*,3R*)-2-etil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato
50		$C_{19}H_{19}NO_4$	(4-Fenilfenil)-metil-N-[(2S*,3R*)-2-etil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato
51		$C_{18}H_{25}NO_4$	5-Fenilpentil-N-[(2R*,3R*)-2-isopropil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Ejemplo	Estructura	Fórmula	Nombre
52		C ₂₀ H ₂₁ NO ₄	(4-Fenilfenil)-metil-N-[(2R*,3R*)-2-isopropil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato
53		C ₁₈ H ₂₅ NO ₄	5-Fenilpentil-N-[(2S*,3R*)-2-isopropil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato
54		C ₂₀ H ₂₁ NO ₄	(4-Fenilfenil)-metil-N-[(2S*,3R*)-2-isopropil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato
55		C ₂₀ H ₂₉ NO ₄	(1,1-Dimetil-5-fenil-pentil)-N-[(2R*,3R*)-2-isopropil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato
56		C ₁₉ H ₂₇ NO ₄	5-Fenilpentil-N-[(2R*,3R*)-2-terc-butil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato
57		C ₂₁ H ₂₃ NO ₄	(4-Fenilfenil)-metil-N-[(2R*,3R*)-2-terc-butil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato
58		C ₁₉ H ₂₇ NO ₄	5-Fenilpentil-N-[(2S*,3R*)-2-terc-butil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Ejemplo	Estructura	Fórmula	Nombre
59		C ₂₁ H ₂₃ NO ₄	(4-Fenilfenil)-metil-N-[(2S*,3R*)-2-terc-butil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Los compuestos descritos en la Tabla 4 se sintetizaron como se describe a continuación.

Los disolventes y reactivos se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin más purificación. Para simplicidad, los disolventes y reactivos se indicaron de la siguiente manera.

- 5 Tetrahidrofurano (THF), éter dietílico (Et₂O), acetato de etilo (AcOEt), diclorometano (CH₂Cl₂), dimetilsulfóxido (DMSO) ácido clorhídrico (HCl), ciclohexano (Cy), ácido acético (CH₃COOH), ácido trifluoroacético (TFA), *N,N*-dimetilformamida (DMF), trietilamina (Et₃N), metanol (MeOH), acetonitrilo (CH₃CN), éter metil *terc*-butílico (MTBE), etanol (EtOH), *N,N*-Diisopropiletilamina (DIPEA), bicarbonato de sodio (NaHCO₃), sulfato de sodio (Na₂SO₄), hidróxido de sodio (NaOH), cloruro de amonio (NH₄Cl), gel de sílice (SiO₂), nitrito de sodio (NaNO₂), carbonato sódico (Na₂CO₃), carbonato de potasio (K₂CO₃), hidrógeno sulfato de potasio (KHSO₄) 4-(dimetilamino)-piridina (DMAP), carbonato de di-2-piridilo (2-DPC), carbonil-diimidazol (CDI), *bis*-(trimetilsilil)-amida de litio (LHMDS), *n*-butil-litio (BuLi), hidruro de litio y aluminio (LiAlH₄), borohidruro de sodio (NaH₄), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de O-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametil-uronio (HBTU), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetra metiluronio (TBTU), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU).

Ejemplo 1. Pentil-[(2S,3R)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato

Etapas 1. Preparación de ácido (2R,3S)-3-hidroxi-2-[[pentiloxi]carbonil]amino}butanoico.

- En un matraz de fondo redondo se suspendieron NaHCO₃ (13,0 g, 155,3 mmol) en THF (35 ml) y agua (70 ml), luego se añadieron D-treonina (7,33 g, 61,6 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (0,733 g). Se añadió amil cloroformiato (10 ml, 68,4 mmol) y la reacción se agitó vigorosamente 18 h a TA. La mezcla se diluyó con agua, se lavó dos veces con Et₂O y se ajustó el pH hasta 2 con disolución de HCl 2M. La fase acuosa se extrajo con AcOEt, las fases orgánicas recogidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y el disolvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título (13,0 g, 90%) en forma de un aceite amarillo pálido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. R_f = 0,26 (Cy/AcOEt 2:8 + 1% CH₃COOH; detección: ninhidrina, verde de bromocresol). FTIR (cm⁻¹): 3344, 2959, 2932, 2873, 1724, 1529, 1468, 1415 1378, 1258, 1075.

Etapas 2. Preparación de pentil-[(2S,3R)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato

- En un matraz de fondo redondo de cuatro cuellos, se añadió Et₃N (3,75 ml, 26,9 mmol) a una disolución de ácido (2R,3S)-3-hidroxi-2-[[pentiloxi]carbonil]amino}butanoico (2 g, 8,96 mmol) en CH₂Cl₂ seco (100 ml) bajo argón. Después de enfriar a 0°C, se añadió PyBOP (6,1 g, 11,6 mmol) y la mezcla se agitó 3h a 0°C, luego 3,5 h a ta. El disolvente se eliminó al vacío y se purificó el bruto por cromatografía en columna de gel de sílice típica, eluyendo con Cy/AcOEt (de 95:5 a 60:40). El sólido blanco resultante (0,539 g) se trituró adicionalmente con ciclohexano, proporcionando un compuesto puro (0,434 g, 22,5%) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 214,21 [M-H]⁻. FTIR (cm⁻¹): 3323, 3074, 2958, 2931, 2871, 1854, 1692, 1545, 1471, 1391, 1334, 1270, 1150, 1126, 1087, 1025, 982, 844,823. RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,91 (t, 3H); 1,31-1,35 (m, 4H); 1,47 (d, 3H); 1,60-1,67 (m, 2H); 4,06-4,14 (m, 2H); 4,84-4,91 (m, 1H); 5,42-5,49 (m, 2H).

Ejemplo 2. Octil-[(2S,3R)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato

Etapas 1. Preparación de ácido (2R,3S)-3-hidroxi-2-[[octiloxi]carbonil]amino}butanoico

- En un matraz de fondo redondo, se suspendió NaHCO₃ (9,74 g, 116 mmol) en THF (25 ml) y agua (50 ml), luego se añadieron D-treonina (5,47 g, 46,0 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (0,547 g). Se añadió cloroformiato de *n*-octilo (10 ml, 51,1 mmol) gota a gota y la reacción se agitó vigorosamente 18 h a ta. La mezcla luego se diluyó con agua, se lavó dos veces con Et₂O y se ajustó el pH hasta 2 con disolución de HCl 2M. La fase acuosa se extrajo con AcOEt, las fases orgánicas recogidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y el disolvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título (3,37 g, 27%) en forma de un aceite amarillo pálido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. R_f = 0,26 (Cy/EtOAc 2:8 + 1% CH₃COOH; detección: ninhidrina, verde de bromocresol). FTIR (cm⁻¹): 3340 (br), 2928, 2856, 1724 (br), 1526, 1261, 1074.

Etapa 2. Preparación de Octil-[(2S,3R)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato

En un matraz de fondo redondo de cuatro cuellos, se añadió Et₃N (1,5 ml, 10,9 mmol) a una disolución de ácido (2R,3S)-3-hidroxi-2-[(octiloxi)carbonil]amino}butanoico (1 g, 3,63 mmol) en CH₂Cl₂ seco (40 ml) bajo argón. Después de enfriar a 0°C, se añadió HBTU (2,07 g, 5,45 mmol) y la mezcla se agitó 3 h a 0°C, luego 3,5 h a ta. El sólido obtenido se separó por filtración y el disolvente se eliminó al vacío. El bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice típica, eluyendo con Cy/AcOEt (de 95:5 a 60:40). El sólido blanco resultante (aprox. 0,19 g) se trituró adicionalmente con ciclohexano, para proporcionar un compuesto puro (0,165 g, 18%) en forma de un sólido blanco. S (ESI) *m/z*: 256,31 [M-H]⁺. FTIR (cm⁻¹): 3326, 2958, 2924, 2856, 1857, 1692, 1547, 1333, 1270, 1087, 1025, 845. RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,87-0,90 (t, 3H); 1,28-1,36 (m, 10H); 1,47 (t, 3H); 1,59-1,66 (m, 2H); 4,06-4,15 (m, 2H); 4,84-4,91 (m, 1H); 5,38-5,48 (m, 2H).

Ejemplo 3. 2-(4-metilfenil)etil-[(2S,3R)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato

Etapa 1: Preparación de ácido (2R,3S)-3-hidroxi-2-[(2-(4-metilfenil)etoxi)carbonil]amino} butanoico

En un matraz de fondo redondo con cuatro cuellos, se añadió CDI (9,32 g, 57,4 mmol) a una disolución de alcohol 4-metilfenetílico (4 ml, 28,7 mmol) en DMF anhidra (60 ml) bajo argón. Después de agitar 2 h a ta, se disolvió D-treonina (3,42 g, 28,7 mmol) en agua (60 ml) y se añadió Et₃N (6 ml, 43,1 mmol). La mezcla se calentó a 50°C durante 16 horas, luego se dejó enfriar. Se añadió agua (600 ml) y la mezcla se lavó con Et₂O (2x300 ml). La fase acuosa se acidificó con disolución de HCl 2M, luego se extrajo con AcOEt (3x500 ml). Las fases orgánicas recogidas se lavaron con salmuera y luego se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. El bruto se coevaporó adicionalmente con tolueno para dar un aceite amarillo pálido (3,72 g, 46%), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. R_f = 0,4 (Cy/AcOEt 2:8 + 1% CH₃COOH). FTIR (cm⁻¹): 3419(br), 2977, 2932, 1716, 1661, 1517, 1388, 1255, 1226, 1099, 1077, 665.

Etapa 2. Preparación de 2-(4-metilfenil)etil [(2S,3R)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato

En un matraz de fondo redondo con cuatro cuellos, se añadió Et₃N (7,3 ml, 52,5 mmol) a una disolución de ácido (2R,3S)-3-hidroxi-2-[(2-(4-metilfenil)etoxi)carbonil]amino} butanoico (4,85 g, 17,5 mmol) en CH₂Cl₂ seco (190 ml) bajo argón. Después de enfriar a 0°C, se añadió HBTU (9,87 g, 26,2 mmol) y la mezcla se agitó 3 h a 0°C, luego 3,5 h a ta. El sólido obtenido se separó por filtración y el disolvente se eliminó al vacío. El bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice típica, eluyendo con Cy/AcOEt (de 95:5 a 60:40). El sólido blanco resultante (0,658 g) se trituró adicionalmente con ciclohexano, para proporcionar el compuesto del título puro (0,450 g, 10%) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 262,21 [M-H]⁺. FTIR (cm⁻¹): 3299, 3050, 2966, 2924, 2854, 1827, 1690, 1540, 1355, 1270, 1121, 1095, 1021, 844, 817. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,42 (d, 3H); 2,33 (s, 3H); 2,90 (t, 2H); 4,31 (t, 2H); 4,81-4,88 (m, 1H); 5,39-5,46 (m, 2H); 7,08-7,13 (m, 4H).

Ejemplo 4 3-fenilpropil-[(2S,3R)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato

Etapa 1. Preparación de 3-fenilpropil-clorocarbonato

En un matraz de fondo redondo con cuatro cuellos, se disolvió trifosgeno (5,45 g, 55,1 mmol) en tolueno (80 ml) bajo argón. Después de enfriar a 0°C, se añadió piridina (4,8 g, 58,8 mmol) gota a gota durante 1 hora, y la suspensión resultante se agitó otra hora más a 0°C. Se añadió 3-fenil-1-propanol (5 ml, 36,8 mmol) gota a gota en 30 min. Después de agitar a ta durante 24 h, el sólido se separó por filtración y el disolvente se eliminó al vacío, proporcionando el compuesto del título (6,2 g, 85%) en forma de un aceite amarillo pálido, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. FTIR (cm⁻¹): 3086, 3065, 3027, 2995, 2932, 2862, 1776, 1743, 1603, 1496, 1454, 1262, 1148, 745, 699.

Etapa 2. Preparación de ácido (2R,3S)-3-hidroxi-2-[(3-fenilpropoxi)carbonil]amino}butanoico

En un matraz de fondo redondo se suspendió NaHCO₃ (5,94 g, 70,7 mmol) en THF (15 ml) y agua (30 ml), luego se añadió D-treonina (3,34 g, 28,0 mmol). Se añadió lentamente clorocarbonato de 3-fenilpropilo (6,2 g, 31,2 mmol), seguido de una cantidad catalítica (0,3 g) de bromuro de tetrabutilamonio. Después de agitar 18 h a ta., la mezcla se diluyó con agua (100 ml), se lavó dos veces con Et₂O (2x100 ml) y se ajustó el pH hasta 2 con disolución HCl 2M. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 150 ml), las fases orgánicas recogidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y el disolvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título (1,43 g, 18%) en forma de un aceite incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. R_f = 0,38 (Cy/AcOEt 2:8 + 1% CH₃COOH). FTIR (cm⁻¹): 3340 (br), 3064, 3030, 2982, 2939, 1730 (br), 1528, 1374, 1241, 1094, 1072, 1048, 781, 749, 703.

Etapa 3. Preparación de 3-fenilpropil-[(2S,3R)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato

En un matraz de fondo redondo de cuatro cuellos, se añadió Et₃N (1,4 ml, 10,1 mmol) a una disolución de ácido (2R,3S)-3-hidroxi-2-[(3-fenilpropoxi)carbonil]amino}butanoico (0,95 g, 3,38 mmol) en CH₂Cl₂ seco (40 ml) bajo argón. Después de enfriar a 0°C, se añadió HBTU (1,92 g, 5,07 mmol, 1,5 eq.) y la mezcla se agitó 3 h a 0°C, luego 16 h a ta. El sólido obtenido se separó por filtración y el disolvente se eliminó al vacío. El bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice típica, eluyendo con Cy/AcOEt (de 95:5 a 60:40). El sólido blanco

resultante (0,280 g) se trituró adicionalmente con ciclohexano para proporcionar el compuesto del título puro (0,240 g, 31%) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z : 262,27 [M-H]⁻. R_f = 0,29 (Cy/EtOAc 8:2; detección: ácido fosfomolibdico). FTIR (cm⁻¹): 3328, 3064, 3030, 2972, 2929, 2859, 1851, 1691, 1542, 1333, 1270, 1130, 1083, 1024, 843, 822, 697. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,46 (d, 3H); 1,93-2,00 (m, 2H); 2,67-2,71 (m, 2H); 4,09-4,18 (m, 2H); 4,84-4,90 (m, 1H); 5,38-5,48 (m, 2H); 7,11-7,31 (m, 5H).

Ejemplo 5. 4-fenilbutil-[(2S,3R)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato

Etapas 1. Preparación de ácido (2R,3S)-3-hidroxi-2-[(4-fenilbutoxi)carbonil]amino}butanoico

En un matraz de fondo redondo con cuatro cuellos, se añadió CDI (10,6 g, 65,5 mmol) a una disolución de 4-fenilbutan-1-ol (5 ml, 32,8 mmol) en DMF anhidra (70 ml) bajo argón. Después de agitar 2 h a ta, se disolvió D-treonina (3,90 g, 32,8 mmol) en agua (70 ml) y se añadió Et₃N (6,8 ml, 49,1 mmol). La mezcla se calentó a 50°C durante 16 horas, luego se dejó enfriar. Se añadió agua (700 ml) y la mezcla se lavó con Et₂O (3x300 ml). La fase acuosa se acidificó con disolución 2M de HCl, luego se extrajo con AcOEt (3x500 ml). Las fases recogidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y el disolvente se eliminó al vacío. El bruto se coevaporó adicionalmente con tolueno para dar un aceite amarillo pálido (5,2 g, 54%), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS (ESI) m/z : 296[M+H]⁺; 294[M-H]⁻. R_f = 0,34 (Cy/AcOEt 2:8 + 1% CH₃COOH). FTIR (cm⁻¹): 3332 (br), 3027, 2978, 2938, 2863, 1719 (br), 1525, 1253, 1069, 779, 748, 699.

Etapas 2. Preparación de 4-fenilbutil-[(2S,3R)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato

En un matraz de fondo redondo de cuatro cuellos, se añadió Et₃N (5,5 ml, 39,4 mmol) a una disolución de ácido (2R,3S)-3-hidroxi-2-[(4-fenilbutoxi)carbonil]amino}butanoico (3,9 g, 13,1 mmol) en CH₂Cl₂ seco (170 ml) bajo argón. Después de enfriar a 0°C, se añadió HBTU (7,5 g, 19,7 mmol) y la mezcla se agitó 3 h a 0°C, luego 3,5 h a ta. El sólido obtenido se separó por filtración y el disolvente se eliminó al vacío. El bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice automática típica, eluyendo con Cy/AcOEt (de 95:5 a 60:40). El aceite amarillo pálido resultante (0,61 g) se cristalizó adicionalmente a partir de ciclohexano para proporcionar el compuesto del título puro (0,23 g, 6%) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z : 276,24 [M-H]⁻. FTIR (cm⁻¹): 3312, 3060, 3026, 2942, 2861, 1826, 1694, 1545, 1337, 1269, 1126, 1023. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,45 (d, 3H); 1,66-1,70 (m, 4H); 2,63-2,66 (m, 2H); 4,09-4,18 (m, 2H); 4,83-4,89 (m, 1H); 5,36 (br d, 1H); 5,45 (m, 1H); 7,16-7,31 (m, 5H).

Ejemplo 6. 5-fenilpentil-[(2S,3R)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato

Etapas 1. Preparación de 5-fenilpentil-clorocarbonato

En un matraz de fondo redondo con cuatro cuellos, se disolvió trifosgeno (22,0 g, 74,2 mmol) en tolueno (325 ml) bajo argón. Después de enfriar a 0°C, se añadió piridina (19,2 g, 237,5 mmol) gota a gota durante 1 hora, y la suspensión resultante se agitó durante 1 hora a 0°C. Se añadió 5-fenilpentanol (25 ml, 148,4 mmol) gota a gota en 30 min. Después de agitar a ta durante 16 h, el sólido se separó por filtración y el disolvente se eliminó al vacío, proporcionando el compuesto del título (31,7 g, 94%) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. R_f = 0,75 (Cy/AcOEt 8:2). FTIR (cm⁻¹): 3087, 3063, 3027, 2936, 2859, 1778, 1744, 1604, 1496, 1455, 1382, 1260, 1146, 1031, 941, 835, 731, 696.

Etapas 2. Preparación de ácido (2R,3S)-3-hidroxi-2-([(5-fenilpentil)oxi]carbonil]amino}butanoico

En un matraz con fondo redondo, se suspendió NaHCO₃ (12,0 g, 143,2 mmol) en THF (30 ml) y agua (60 ml), luego se añadió D-treonina (6,8 g, 56,8 mmol) seguida de clorocarbonato de 5-fenilpentilo (14,3 g, 63,1 mmol) y una cantidad catalítica (0,67 g) de bromuro de tetrabutilamonio. Después de agitar 18 h a ta., la mezcla se diluyó con agua, se lavó dos veces con Et₂O y se ajustó el pH hasta 2 con disolución de HCl 2M. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (4x150 ml), las fases orgánicas recogidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y el disolvente se eliminó al vacío. El bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice típica, eluyendo con Cy/AcOEt (20:80 +1% CH₃COOH), proporcionando el compuesto del título (3,15 g, 18%), en la forma de un aceite amarillo. R_f = 0,38 (Cy/AcOEt 2:8 + 1% CH₃COOH). FTIR (cm⁻¹): 3332 (br), 3027, 2935, 2859, 1714, 1530, 1454, 1415, 1257, 1072, 1007, 963, 870, 779, 748, 700. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,26 (d, 3H); 1,39 (m, 2H); 1,62-1,68 (m, 4H); 2,61 (t, 2H); 4,08 (t, 2H); 4,34 (d, 1H); 4,42 (d, 1H); 5,68 (d, 1H); 7,16-7,78 (m, 3H); 7,26-7,28 (m, 2H).

Etapas 3. Preparación de 5-fenilpentil-[(2S,3R)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato

En un matraz de fondo redondo con dos cuellos, se añadió Et₃N (0,34 ml, 2,42 mmol) a una disolución de ácido (2R,3S)-3-hidroxi-2-([(5-fenilpentil)oxi]carbonil]amino}butanoico (0,25 g, 0,81 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10 ml) bajo argón. Después de enfriar a 0°C, se añadió HBTU (0,46 g, 1,21 mmol) y la mezcla se agitó 3 h a 0°C, luego 16 h a ta. El sólido obtenido se separó por filtración y el disolvente se eliminó al vacío. El bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice típica, eluyendo con Cy/AcOEt (de 98:2 a 80:20). El compuesto del título (0,107 g, 45%) se obtuvo como un sólido blanco que se trituró adicionalmente con ciclohexano. MS (ESI) m/z : 290,21 [M-H]⁻. FTIR (cm⁻¹): 3330, 3064, 3027, 2936, 2858, 1849, 1695, 1540, 1387, 1333, 1262, 1129, 1076, 1023, 985, 921, 845, 822, 741, 697. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,38 (m, 2H); 1,44 (d, 3H); 1,62-1,67 (m, 4H); 2,62 (t, 2H); 4,05-4,13 (m, 2H); 4,86 (m, 1H); 5,44 (t, 1H); 5,33 (d, 1H); 7,16-7,19 (m, 3H); 7,25-7,29 (m, 2H).

Ejemplo 7. [(1S)-1-metiloctil]-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Etapa 1. Preparación de carbonato de [(1S)-1-metiloctil]-2-piridilo y 1-carboxilato de [(1S)-1-metiloctil]-2-oxopiridina

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de (2S)-nonan-2-ol comercialmente disponible (0,3 g, 2,07 mmol) en CH₂Cl₂ seco (3 ml), se le añadieron DMAP (0,025 g, 0,2 mmol) y carbonato de di-2-piridilo (0,54 g, 2,49 mmol). La mezcla de reacción se dejó reaccionar a ta durante 15h, luego se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó primero con una disolución saturada de NH₄Cl (4 ml) y posteriormente con una disolución saturada de NaHCO₃ (4x4 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para dar un aceite amarillento (0,55 g, cuant.), como una mezcla (relación 1,8:1) de carbonato de [(1S)-1-metiloctil]-2-piridilo y 1-carboxilato de [(1S)-1-metiloctil]-2-oxopiridina. La mezcla de isómeros no se separó y se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación ulterior. MS (ESI) *m/z*: 304 [M-K]⁺, 288 [M-Na]⁺, 266 [M-H]⁺, 140. (ESI) *m/z*: 264 [M-H]⁺.

Etapa 2. Preparación de ácido (2R,3S)-3-hidroxi-2-[(1S)-1-metiloctoxil]-carbonilamino]-butanoico

A una mezcla agitada de D-treonina (0,150 g, 1,25 mmol) y NaHCO₃ (0,158 g, 1,89 mmol) en agua (3 ml), se le añadió la mezcla bruta que contenía carbonato de [(1S)-1-metiloctil]-2-piridilo y 1-carboxilato de [(1S)-1-metiloctil]-2-oxopiridina (0,501 g, 1,88 mmol) en THF (3 ml). Después de 15 h a ta, la mezcla bruta se evaporó en un evaporador giratorio para eliminar los extractos orgánicos y posteriormente se extrajo con Et₂O (3x5 ml). La fase acuosa se acidificó con disolución de HCl 2M hasta pH 2-3 y después se extrajo con AcOEt (3x10 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (0,220 g, 62%) en la forma de un aceite transparente, que se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación. MS (ESI) *m/z*: 290 [M-H]⁺; (ESI) *m/z*: 288 [M-H]⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 0,87 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,21-1,34 (m, 10H), 1,40-1,57 (m, 2H), 3,92 (dd, J = 3,4, 9,0 Hz, 1H), 4,01-4,11 (m, 1H), 4,60-4,70 (m, 1H), 6,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 12,49 (s, 1H).

Etapa 3. Preparación de [(1S)-1-metiloctil]-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C, a una mezcla agitada de ácido (2R,3S)-3-hidroxi-2-[(1S)-1-metiloctoxil]-carbonilamino]-butanoico (0,2 g, 0,69 mmol) en CH₂Cl₂ seco (20 ml), se le añadió Et₃N (0,29 ml, 2,07 mmol) y posteriormente TBTU (0,27 g, 0,83 mmol). La mezcla se dejó agitar 1h a 0°C y 15h a ta. Tras la conversión completa del material de partida, los compuestos orgánicos se eliminaron a presión reducida y el producto bruto resultante se absorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna típica, eluyendo con Cy/AcOEt (de 100:0 a 40:60) para dar el compuesto del título (0,1 g, 53%) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 272 [M-H]⁺; (ESI) *m/z*: 270 [M-H]⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 0,8 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,20-1,31 (m, 10H), 1,34 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,41-1,56 (m, 2H), 4,63-4,74 (m, 1H), 4,83 (dq, J = 6,3 Hz, 1H), 5,39 (dd, J = 6,3, 9,3 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 9,3 Hz, 1H).

Ejemplo 8. (1S) y (1R)-1-(4-fenilfenil)-etil-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Etapa 1. Preparación de 1-carboxilato de 1-(4-fenilfenil)etil-2-piridil-carbonato y 1-(4-fenilfenil)-etil-2-oxopiridina

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de 1-(4-fenilfenil)-etanol comercialmente disponible (0,4 g, 2,01 mmol) en CH₂Cl₂ seco (4 ml), se le añadieron DMAP (0,024 g, 0,2 mmol) y carbonato de di-2-piridilo (0,52 g, 2,42 mmol). La mezcla de reacción se dejó reaccionar a ta durante 15h, luego se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó primero con una disolución saturada de NH₄Cl (3 ml) y posteriormente con una disolución saturada de NaHCO₃ (4x3 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para dar un aceite amarillento (0,63 g, 98%) como una mezcla (relación 1,7:1) de 1-(4-fenilfenil)etil-2-piridil-carbonato y 1-carboxilato de 1-(4-fenilfenil)etil-2-oxopiridina. La mezcla de isómeros no se separó y se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación ulterior. MS (ESI) *m/z*: 342 [M-Na]⁺, 276, 181.

Etapa 2. Preparación de ácido (2R,3S)-3-hidroxi-2-[(1S)-(4-fenilfenil)-etoxi]carbonilamino]-butanoico y ácido (2R,3S)-3-hidroxi-2-[(1R)-(4-fenilfenil)-etoxi]carbonilamino]-butanoico

A una mezcla agitada de D-treonina (0,150 g, 1,25 mmol) y NaHCO₃ (0,158 g, 1,89 mmol) en agua (3,5 ml), se le añadió la mezcla bruta que contenía 1-(4-fenilfenil)etil-2-piridil-carbonato y 1-(4-fenilfenil)-etil-2-oxopiridina-1-carboxilato (0,60 g, 1,88 mmol) en THF (3,5 ml). Después de 15 h a ta, la mezcla bruta se evaporó en un evaporador giratorio para eliminar los extractos orgánicos y posteriormente se extrajo con Et₂O (3x5 ml). La fase acuosa se acidificó con disolución de HCl 2M hasta pH 2-3 y después se extrajo con AcOEt (3x10 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (0,39 g, 90%) como una mezcla (relación 1:1) de dos diastereoisómeros, en la forma de un aceite transparente, que se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación. MS (ESI) *m/z*: 366 [M-Na]⁺, 361 [M-NH₄]⁺; (ESI) *m/z*: 342 [M-H]⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆) (como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros): δ 1,06 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,50 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 3,92 (dd, J = 3,4, 9,1 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 3,4, 9,2 Hz, 1H), 4,02-4,11 (m, 2H), 5,74 (dq, J = 6,3 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,32-7,50 (m, 10H), 7,62-7,69 (m, 8H), 12,49 (s, 2H).

Etapa 3. Preparación de (1S) y (1R)-1-(4-fenilfenil)-etil-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C, a una mezcla agitada de ácido (2R,3S)-3-hidroxi-2-[[1-(4-henilfenil)-etoxi]carbonilamino]-butanoico (0,4 g, 1,16 mmol) en CH₂Cl₂ seco (20 ml), se le añadieron Et₃N (0,49 ml, 3,49 mmol) y posteriormente reactivo TBTU (0,45 g, 1,39 mmol). La mezcla se dejó agitar 1h a 0°C y 15h a ta. Tras la conversión completa del material de partida, los compuestos orgánicos se eliminaron a presión reducida y el producto bruto resultante se absorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna típica, eluyendo con Cy/AcOEt (de 100:0 a 30:70) para dar el compuesto del título (0,18 g, 47%) como una mezcla (relación 1:1) de diastereoisómeros en la forma de un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 348 [M-Na]⁺; (ESI) *m/z*: 324 [M-H]⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆) (como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros): δ 1,33 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,35 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,52 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 4,81-4,91 (m, 2H), 5,42 (dd, *J* = 6,2, 9,2 Hz, 2H), 5,76 (q, *J* = 6,5 Hz, 2H), 7,33-7,51 (m, 10H), 7,63-7,69 (m, 8H), 8,37 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H).

Ejemplo 9 (1-benzoil-4-piperidil)-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Etapas 1. Preparación de 1-(fenilcarbonil)-piperidin-4-ol

En un matraz con fondo redondo de cuatro cuellos, bajo atmósfera de argón, se disolvió 4-hidroxipiperidina (5,32 g, 52,6 mmol) en CH₂Cl₂ (28 ml) y piridina (28 ml). Después de enfriar a 0°C, se añadió gota a gota cloruro de benzoilo (6,4 ml, 55,2 mmol), disuelto en CH₂Cl₂ (7 ml). El baño de hielo se eliminó y la mezcla se agitó 3h a ta. El sólido se separó por filtración y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación por cromatografía en columna, eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (20:1), proporcionó el compuesto del título (7,6 g, 70%) en la forma de un aceite amarillo. R_f = 0,21 (CH₂Cl₂/MeOH 20:1). MS (ESI) *m/z*: 206 [M-H]⁺. FTIR (cm⁻¹): 3349, 3065, 3033, 3005, 2934, 2845, 1607, 1574, 1453, 1365, 1339, 1273, 1238, 1180, 1077, 998, 788, 730, 688.

Etapas 2. Preparación de ácido (2R,3S)-3-hidroxi-2-[[1-(fenilcarbonil)piperidin-4-il]oxi]carbonilamino]-butanoico

En un matraz con fondo redondo, bajo argón, se le añadió CDI (12,0 g, 74 mmol) a una disolución de 1-(fenilcarbonil)-piperidin-4-ol (7,6 g, 37 mmol) en DMF anhidra (100 ml). Después de agitar 2h a ta, se añadieron D-treonina (4,42 g, 37 mmol) disuelta en H₂O (70 ml) y Et₃N (7,7 ml, 55,5 mmol). La mezcla se calentó a 50°C durante 16 horas, luego se dejó enfriar hasta ta. Se añadió agua y la mezcla se lavó con Et₂O (2x150 ml). La fase acuosa se acidificó con disolución 2M de HCl, luego se extrajo con AcOEt (2x200 ml). Las fases recogidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y el disolvente se eliminó al vacío. El bruto se purificó por cromatografía en columna, usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con AcOEt/MeOH (90:10 + 1% CH₃COOH). Las fracciones mixtas se obtuvieron y purificaron del mismo modo para dar un compuesto puro (1,83 g, 14%) en forma de un sólido blanco. R_f = 0,25 (AcOEt/MeOH 9:1 + 1% CH₃COOH). FTIR (cm⁻¹): 3407 (br), 3056, 2925, 1720, 1560, 1450, 1266, 1235, 1068, 736.

Etapas 3. Preparación de (1-benzoil-4-piperidil)-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

En un matraz de fondo redondo con cuatro cuellos, bajo atmósfera de argón, se añadió Et₃N (1,2 ml, 8,56 mmol) a una disolución de ácido (2R,3S)-3-hidroxi-2-[[1-(fenilcarbonil)piperidin-4-il]oxi]carbonilamino]-butanoico (1,0 g, 2,85 mmol) en CH₂Cl₂ seco (40 ml). Después de enfriar a 0°C, se añadió HBTU (1,62 g, 4,28 mmol) y la mezcla se agitó 3h a 0°C, luego 16 h a ta. El disolvente se eliminó al vacío, y la mezcla bruta resultante se purificó por cromatografía en columna usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con CH₂Cl₂/AcOEt (50:50). El sólido amarillo resultante se purificó adicionalmente a través de cromatografía en columna automática de fase inversa, eluyendo con H₂O/CH₃CN (70:30) para proporcionar el compuesto del título (0,083 g, 9%) en la forma de un sólido blanco. R_f = 0,47 (SiO₂, CH₂Cl₂/AcOEt 1:1); R_f = 0,39 (C18, 7:3 H₂O/CH₃CN). MS (ESI) *m/z*: 333 [M-H]⁺. FTIR (cm⁻¹): 3414, 3222, 3050, 2965, 2929, 2871, 1825, 1720, 1612, 1550, 1449, 1262, 1232, 1119, 1068, 1031, 837, 711. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,47 (d, 3H); 1,58-2,04 (m, 4H); 3,30-4,08 (m, 4H); 4,86-4,90 (m, 1H); 4,93-4,97 (m, 1H); 5,45 (t, 1H); 5,56 (br s, 1H); 7,39-7,44 (m, 5H).

Ejemplo 10, (1-metilciclohexil)-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Etapas 1. Preparación de (1-metilciclohexil)-(4-nitrofenil)-carbonato

En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético y un embudo de adición, se cargó CH₂Cl₂ (20 ml) seguido de 1-metilciclohexanol (2 ml, 16,1 mmol) y piridina (2,5 ml, 32,3 mmol). La disolución clara se enfrió a 0°C en un baño de hielo y, después de 10 min se añadió gota a gota una disolución de *p*-nitrofenilcloroformiato (3,25 g, 16,1 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) en un periodo de 10 min. Se formó un precipitado blanco casi de inmediato, que cambió a amarillo tras dejar la mezcla bajo agitación a ta durante la noche. Se añadió luego agua (20 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. Las dos fases se separaron y la fase orgánica se lavó nuevamente con agua (20 ml), después se secó sobre Na₂SO₄. Los disolventes se eliminaron al vacío para dar un aceite que se purificó por cromatografía típica, eluyendo con éter de petróleo/AcOEt (de 70:30 a 1:1). Se obtuvo el compuesto del título (1,9 g, 42%), en forma de un aceite amarillo claro, que se usó en la etapa siguiente sin más purificación. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,25-1,65 (m, 8H), 1,57 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 8,26 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H).

Etapas 2. Preparación de (1-metilciclohexil)-N-aminocarbamato

En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético se disolvió (1-metilciclohexil)-(4-nitrofenil)-carbonato (0,816 g, 2,92 mmol) en THF (7 ml) y después de 5 min se añadió hidrato de hidrazina (0,28 ml, 5,85

mmol) en una porción. Apareció inmediatamente un color amarillo que se profundizó a rojo en 1 hora. Después de 3 horas a ta, se añadió una disolución de NaOH 1,25M (20 ml) y MTBE (25 ml), y la mezcla se agitó durante 10 min. Las dos fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con disolución de NaOH 1,25M (15 ml) por 10 min (hasta obtener una disolución incolora), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un aceite incoloro (0,497 g, 98%), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,20-1,60 (m, 8H), 1,49 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 3,67 (bs, 2H), 5,81 (bs, 1H).

Etapa 3. Preparación de ácido (2S,3R)-3-hidroxi-2-[(1-metilciclohexoxi)carbonilamino]-butanoico

En un matraz con fondo redondo equipado con un agitador magnético se añadieron en secuencia (1-metilciclohexil)-N-aminocarbamato (0,497 g, 2,89 mmol), H₂O (4 ml) y CH₃COOH (0,33 ml, 5,78 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió gota a gota NaNO₂ (0,239 g, 3,47 mmol) disuelto en H₂O (1 ml). La mezcla turbia se agitó durante 40 min a ta, luego se añadió dioxano (10 ml) seguido de sal de D-treonina [preparada a partir de D-treonina (0,516 g, 4,33 mmol) disuelta en H₂O (4 ml) y Na₂CO₃ (1,25 g, 11,56 mmol)]. La mezcla se calentó a 45°C durante la noche a 45 °C, luego se dejó enfriar hasta ta. Se añadieron AcOEt (50 ml) y H₂O (50 ml) y, mientras se mantenía con agitación vigorosa, se ajustó el pH hasta 2 con disolución de HCl 2M. Las dos fases se separaron, y la fase acuosa se lavó nuevamente con AcOEt (15 ml) por 10 min. Las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar un aceite amarillo ligero (0,503 g, 67%), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z*: 282,3 [M-Na]⁺; (ESI) *m/z*: 258,1 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,0 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,10-1,65 (m, 8H), 1,40 (s, 3H), 2,04 (m, 2H), 3,89 (dd, J = 9,3, 3,2 Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 6,31 (d, J = 9,3, 1H), 12,08 (bs, 1H).

Etapa 4. Preparación de (1-metilciclohexil)-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

En un matraz con fondo redondo equipado con un agitador magnético y un embudo de adición se disolvió ácido (2S,3R)-3-hidroxi-2-[(1-metilciclohexoxi)carbonilamino]-butanoico (0,503 g, 1,95 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (50 ml). La disolución amarilla clara se enfrió hasta 0°C, se añadió PyBOP (1,22 g, 2,34 mmol), seguido de adición gota a gota de disolución de Et₃N (0,815 ml, 5,85 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (5 ml), en un periodo de 10 min. La mezcla bruta se agitó a 0°C durante 1h, después durante la noche a ta. La reacción se inactivó con adición de disolución al 5% de NaHCO₃ (50 ml) y la mezcla correspondiente se agitó vigorosamente durante 10 min. Las dos fases se separaron, y la fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad para dejar un aceite, que se purificó por cromatografía típica eluyendo con mezclas de éter de petróleo/AcOEt (de 9:1 a 7:3). El compuesto del título se obtuvo en la forma de un sólido blanco (0,070 g, 15%). m.p.: 92-93°C. MS (ESI) *m/z*: 242,2 [M-H]⁺; (ESI) *m/z*: 240,1 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,15-1,6 (m, 8H), 1,35 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,42 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 4,83 (m, 1H), 5,35 (dd, J = 9,2, 6,3 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 9,2 Hz, 1H).

Ejemplo 11 (4-metiltetrahidropiran-4-il)-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Etapa 1. Preparación de (4-metiltetrahidropiran-4-il)-(4-nitrofenil)-carbonato

En un matraz de fondo redondo secado en las llamas equipado con un agitador magnético, se disolvió 4-metiltetrahidropiran-4-ol (1,5 g, 12,9 mmol), preparado como se describe en la solicitud de patente WO2004/041161, en CH₂Cl₂ (30 ml). La mezcla se enfrió hasta 0°C, después se añadió lentamente disolución de piridina (2,04 ml, 25,82 mmol, 2 eq) y *p*-nitrofenilcloroformiato (3,38 g, 16,78 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Apareció un precipitado blanco casi de inmediato, y la mezcla se agitó durante la noche a ta. La mezcla bruta se diluyó luego con CH₂Cl₂, se lavó con disolución de HCl 1M, disolución saturada de NaHCO₃ y finalmente con salmuera. Las dos fases se separaron, y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La eliminación de los extractos orgánicos a presión reducida proporcionó un sólido amarillo bruto (3,8 g), como una mezcla 1:1 del producto deseado y *p*-nitrofenilcloroformiato, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,67 (s, 3H), 1,87 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 3,78 (m, 4H), 7,39 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,29 (d, J = 9,0 Hz, 2H).

Etapa 2. Preparación de (4-metiltetrahidropiran-4-il)-N-aminocarbamato

En un matraz con fondo redondo equipado con un agitador magnético, se disolvió (4-metiltetrahidropiran-4-il)-(4-nitrofenil)-carbonato bruto de la etapa previa (aprox. 3,8 g) en THF (50 ml), luego se añadió hidrato de hidrazina (1,97 ml, 40,57 mmol) en una porción. Apareció inmediatamente un color amarillo que se profundizó a rojo en 1 hora. Después de 3 h, se añadieron disolución de NaOH 1,25M (50 ml) y AcOEt (50 ml) y la mezcla se agitó durante 20 min. Las fases se separaron, y la fase acuosa se lavó con más AcOEt (25 ml). Los licores orgánicos combinados se lavaron con disolución de NaOH 1,25M (30 ml) (hasta disolución incolora clara), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dejar un aceite incoloro (0,540 g, 24% en dos etapas) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,58 (s, 3H), 1,73 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 3,73 (m, 6H), 6,0 (bs, 1H).

Etapa 3. Síntesis de ácido (2R,3S)-3-hidroxi-2-[(4-metiltetrahidropiran-4-il)oxicarbonilamino]-butanoico

En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético se añadieron en secuencias (4-metiltetrahidropiran-4-il)-N-aminocarbamato (0,540 g, 3,10 mmol), H₂O (10 ml) y CH₃COOH (0,35 ml, 6,20 mmol). La mezcla resultante se enfrió hasta 0°C y se añadió gota a gota NaNO₂ (0,354 g, 3,72 mmol) disuelto en H₂O (2 ml). La mezcla turbia se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió dioxano (20 ml) seguido de

disolución de sal de D-treonina (0,554 g, 4,65 mmol) en H₂O (4 ml) y Na₂CO₃ (1,34 g, 12,40 mmol)] a la mezcla. Después de dejar toda la noche a 45°C, la mezcla bruta se enfrió a ta, luego se añadieron H₂O (30 ml) y AcOEt (80 ml) y, mientras se mantenía agitando vigorosamente, se ajustó el pH hasta 2 con disolución de HCl 2M. Se separaron las fases y se lavó la fase acuosa con AcOEt (2x50 ml). Los licores orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dejar un aceite amarillo ligero (0,647 g, 80%), que se usó en la etapa siguiente sin purificación. MS (ESI) *m/z*: 284,1 [M-Na]⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,0 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,63 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 3,61 (m, 5H), 3,90 (dd, J = 9,4, 6,3 Hz, 1H), 4,09 (m, 1H), 6,53 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 12,20 (bs, 1H).

Etapa 4. Preparación de (4-metiltetrahidropiran-4-il)-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético y un embudo de adición se disolvió ácido (2R,3S)-3-hidroxi-2-[(4-metiltetrahidropiran-4-il)oxycarbonilamino]-butanoico (0,2 g, 0,77 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (7 ml). La disolución amarilla clara se enfrió hasta 0°C, se añadió PyBOP (0,48 g, 0,92 mmol) seguido de adición gota a gota, en un periodo de 10 min, de disolución de Et₃N (0,32 ml, 3,85 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (5 ml). La mezcla bruta se agitó a 0°C durante 1 hora, luego toda la noche a ta. La reacción se inactivó con adición de disolución al 5% de NaHCO₃ (10 ml) y la mezcla correspondiente se agitó vigorosamente durante 10 min. Las dos fases se separaron, y la fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad para dejar un aceite, que se purificó por cromatografía típica eluyendo con mezclas de éter de petróleo/AcOEt (de 20:80 a 0:100) para dar el compuesto del título (0,036 g, 19%) en la forma de un aceite amarillo ligero. MS (ESI) *m/z*: 244,1 [M-H]⁺; (ESI) *m/z*: 242,2 [M-H]⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,20 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,67 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 4,83 (m, 1H), 5,37 (dd, J = 9,3, 6,3 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 9,3 Hz, 1H).

Ejemplo 12 Triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il [(2S,3R)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato

Etapa 1. Preparación de triciclo[3,3,1,13,7]dec-1-il clorocarbonato

En un matraz de fondo redondo con cuatro cuellos, se disolvió trifosgeno (9,75 g, 32,8 mmol) en tolueno (140 ml) bajo atmósfera de argón. Después de enfriar hasta 0°C, se añadió piridina (8,5 ml, 105 mmol) gota a gota durante 1 hora, y la suspensión resultante se agitó otra hora más a 0°C. Se añadió 1-adamantanol (10,0 g, 65,7 mmol) en porciones. Después de agitar a ta durante 24 h, el sólido se separó por filtración y el disolvente se eliminó al vacío, proporcionando el compuesto del título (12,3 g, 88%) en forma de un aceite amarillento, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. FTIR (cm⁻¹): 2913, 2854, 1780, 1455, 1354, 1152, 1038, 957, 835, 802.

Etapa 2. Preparación de ácido (2R,3S)-3-hidroxi-2-[(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-iloxi)carbonil]amino} butanoico

En un matraz de fondo redondo, se suspendió NaHCO₃ (1,78 g, 21,2 mmol) en THF (4,5 ml) y H₂O (9 ml), luego se añadió D-treonina (1,0 g, 8,39 mmol). Se añadió lentamente clorocarbonato de triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilo (2,0 g, 9,33 mmol), seguido de una cantidad catalítica (0,1 g) de bromuro de tetrabutilamonio. Después de agitar 18 h a ta., la mezcla se diluyó con agua, se lavó dos veces con Et₂O y se ajustó el pH de la fase acuosa hasta 2 con disolución de HCl 2M. La fase acuosa se extrajo cuatro veces con AcOEt, las fases orgánicas recogidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título (0,250 g, 10%) en la forma de un sólido blanco. R_f = 0,38 (AcOEt + 1% CH₃COOH, detección: ninhidrina). FTIR (cm⁻¹): 3421, 2911, 2852, 1718, 1509, 1254, 1068.

Etapa 3. Preparación de Triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il [(2S,3R)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato

En un matraz con fondo redondo de dos cuellos, se añadió Et₃N (0,34 ml, 2,42 mmol) a una disolución de ácido (2^R,3S)-3-hidroxi-2-[(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-iloxi)carbonil]amino}butanoico (0,240 g, 0,81 mmol) en CH₂Cl₂ seco (12 ml) bajo argón. Después de enfriar a 0°C, se añadió HBTU (0,459 g, 1,21 mmol) y la mezcla se agitó 3h a 0°C, luego 16 h a ta. El sólido obtenido se separó por filtración y el disolvente se eliminó al vacío. La mezcla bruta se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice típica, eluyendo con Cy/AcOEt (90:10). El sólido blanco resultante (0,093 g) se trituró adicionalmente con ciclohexano para proporcionar el compuesto del título puro (0,065 g, 29%) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 278,31 [M-H]⁺. R_f = 0,19 (Cy/AcOEt 9:1, detección: ninhidrina). FTIR (cm⁻¹): 3338, 2912, 2854, 1828, 1688, 1533, 1457, 1342, 1253, 1120, 1069, 1020, 970, 886, 820, RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,46 (d, 3H); 1,66 (m, 6H); 2,09 (m, 4H); 2,18 (m, 5H); 4,84 (m, 1H); 5,14 (d, 1H); 5,40 (t, 1H).

Ejemplo 13. *terc*-Butil-N-[(2S*,3R*)-2-etil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato y *terc*-Butil-N-[(2S*,3S*)-2-etil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Etapa 1. Preparación de 2-(propanoilamino)-acetato de metilo

En un matraz de fondo redondo, a 0°C, a una suspensión agitada de hidrócloruro de metil glicinato (0,68 g, 5,4 mmol) en Et₂O (2,0 ml), se le añadieron cloruro de propanoilo (1,0 g, 10,8 mmol) y disolución saturada de K₂CO₃ (3,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3h, luego se extrajo con Et₂O (3x10 ml) y la capa orgánica resultante se lavó con disolución saturada de NaHCO₃, H₂O y salmuera. La fase acuosa se saturó con NaCl y se extrajo adicionalmente con AcOEt (50 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título bruto (0,55 g, 71 %) en forma de un aceite incoloro, que se usó en la reacción siguiente. MS (ESI) *m/z*: 168 [M-Na]⁺, 146 [M-H]⁺.

Etapa 2. Preparación de metil-2-[terc-butoxicarbonil-(propanoil)-amino]-acetato

En un matraz de fondo redondo, a ta, a una mezcla de metil 2-(propanoilamino)-acetato bruto (0,78 g, 5,4 mmol) en CH₃CN (2,0 ml), se le añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (1,46 g, 6,7 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (0,053 g, 0,43 mmol). Después de agitar a ta durante la noche, la mezcla de reacción se condensó al vacío y el residuo se disolvió en AcOEt. La capa orgánica se lavó con disolución de KHSO₄ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice típica, eluyendo con éter de petróleo/AcOEt (90:10) para dar el compuesto del título (0,862 g, 65%) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI) *m/z*: 268 [M-Na]⁺. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,18 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,52 (s, 9H), 2,97 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,48 (s, 2H).

Etapa 3. Preparación de metil-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-oxo-pentanoato

Bajo una atmósfera de argón, a -78°C, a una disolución agitada de metil-2-[terc-butoxicarbonil-(propanoil)-amino]-acetato (0,856 g, 3,5 mmol) en THF seco (4 ml) se le añadió inicialmente DMPU (0,89 g, 7,0 mmol) seguido de LHMDs (disolución 1M en THF, 8,75 ml, 8,75 mmol) en un periodo de 10 min. Después de agitar a -78°C durante 1,5 h, la mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo con AcOEt (3x15 ml). La capa orgánica se lavó con disolución de H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, para proporcionar un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice típica, eluyendo con éter de petróleo/AcOEt (90:10) para dar el producto bruto (0,694 g, 81%) en forma de cristales incoloros. MS (ESI) *m/z*: 268 [M-Na]⁺. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H), 2,57-2,87 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 5,07 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,73 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H).

Etapa 4. Preparación de metil-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-pentanoato *anti:sin*

En un matraz de fondo redondo, bajo agitación vigorosa, a una disolución de metil-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-oxo-pentanoato (0,48 g, 1,95 mmol) en una mezcla 1:1 de THF/MeOH (8 ml), se le añadió NaBH₄ (0,028 g, 0,73 mmol) a 0°C y la reacción se agitó durante 2 h, dejando que la temperatura se elevara hasta ta. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O y el disolvente se evaporó. El producto bruto se disolvió en AcOEt y se lavó con salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice típica, eluyendo con éter de petróleo/AcOEt (80:20) para dar el producto puro (0,361 g, 75%), como una mezcla diastereomérica (*anti:sin* = 8:2), en forma de un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 270 [M-Na]⁺. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,02 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,50-1,56 (m, 2H), 2,68 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,80-3,88 (m, 1H), 4,41 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H) (los datos indicados se refieren al diastereoisómero *anti* mayor).

Etapa 5. Preparación de ácido *anti:sin* 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-pentanoico

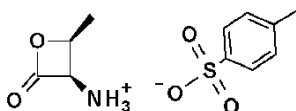
A una disolución de metil-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-pentanoato (0,532 g, 2,15 mmol) en una mezcla 6:4 de acetona/DMF (28 ml), se le añadió una disolución de NaOH 1M (2,15 ml) y la reacción se agitó a ta durante 1h. Después de la evaporación del disolvente, la mezcla bruta se disolvió en AcOEt y se lavó con H₂O a pH ajustado hasta 4,5 con disolución de NaH₂PO₄ 1M. La capa orgánica se secó después sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar un producto bruto (0,425 g, 85%) como una mezcla diastereomérica (*anti:sin* = 8:2), en la forma de un sólido blanco que se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional. MS (ESI) *m/z*: 256 [M-Na]⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 0,87 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,39-1,44 (m, 2H), 3,51-3,61 (m, 1H), 3,90 (dd, *J* = 5,8, 8,5 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 12,36 (s, 1H) (los datos indicados se refieren al diastereoisómero *anti* mayor).

Etapa 6. Preparación de terc-butil-*N*-[(2S*,3R*)-2-etil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato y terc-butil-*N*-[(2S*,3S*)-2-etil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

A una disolución agitada de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-pentanoico (0,173 mg, 0,74 mmol) en CH₂Cl₂ seco (17 ml), se le añadieron Et₃N (0,255 g, 2,3 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripiridinofosfonio (PyBOP) (0,463 mg, 0,89 mmol) a ta y la reacción se agitó durante la noche. Se evaporó el disolvente y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice típica, eluyendo con éter de petróleo/AcOEt (90:10) para dar una mezcla de diastereoisómeros (*anti:sin* = 8:2) (0,081 g) en la forma de un sólido blanco. La mezcla diastereomérica se purificó adicionalmente por cromatografía en columna de gel de sílice típica, eluyendo con éter de petróleo/TBME (de 100:0 a 80:20) para dar los diastereoisómeros puros, terc-butil-*N*-[(2S*,3R*)-2-etil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato (0,0095 g, 6%) y terc-butil-*N*-[(2S*,3S*)-2-etil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato (0,0382 g, 24%), en la forma de sólidos blancos.

terc-butil-*N*-[(2S*,3R*)-2-etil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato: MS (ESI) *m/z*: 238 [M-Na]⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 0,88 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,59-1,83 (m, 2H), 4,57 (dd, *J* = 6,2, 14,1 Hz, 1H), 5,39 (dd, *J* = 6,0, 9,5 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H). terc-butil-*N*-[(2S*,3S*)-2-etil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato: RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,68-1,90 (m, 2H), 4,49 (td, *J* = 4,4, 6,8 Hz, 1H), 4,64 (dd, *J* = 4,3, 8,1 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H).

Preparación de tolueno-4-sulfonato de (3S,4R)-2-metil-4-oxo-3-oxetanilamonio



El compuesto se sintetizó como se describe en Solorzano et al., Journal of Medicinal Chemistry 2010, 53, 5770-5781.

Ejemplo 14 (3-fenilfenil)-metil-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

5 Etapa 1. Preparación de 3-fenilbenzaldehído

En un tubo de microondas, a una disolución de bromo-benceno (0,5 g, 3,18 mmol) disuelta en una mezcla 1:1 de tolueno/EtOH (14 ml), se le añadieron en forma secuencial ácido 3-formilfenil borónico (0,573 g, 3,82), tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0,184 g, 0,159 mmol) y disolución al 10% de Na₂CO₃ (7 ml). La reacción se llevó a cabo a 100°C durante 30 min bajo irradiación de microondas. El producto bruto se diluyó con AcOEt y salmuera, y se extrajo. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró sobre un lecho de celite para dar una fracción orgánica, que se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (0,671 g, cuant.). RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,23-7,36 (m, 9H), 10,13 (s, 1H).

Etapa 2. Preparación de (3-fenilfenil)-metanol

Bajo atmósfera de nitrógeno, a 0°C, a una disolución agitada de NaBH₄ (0,56 g, 14,7 mmol) en MeOH seco (10 ml), se le añadió 3-fenilbenzaldehído (0,67 g, 3,68 mmol) en MeOH seco (7 ml) con una cánula. Después de 1h, el producto bruto se inactivó con agua y se concentró a sequedad. El aceite resultante se disolvió en AcOEt y se extrajo con agua. La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y posteriormente se purificó por cromatografía en columna, usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy/TBME (de 100:0 a 50:50) para dar el compuesto del título (0,432 g, 64%) en forma de un producto puro. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,62-1,78 (m, 1H), 4,80 (d, J = 6,0, 1H), 7,33-7,75 (m, 9H).

Etapa 3. Preparación de 1-carboxilato de (3-fenilfenil)metil-2-piridil-carbonato y 3-fenilfenil)metil-2-oxopiridina

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de 3-fenilfenil metanol (0,3 g, 1,63 mmol) en CH₂Cl₂ seco (3 ml), se le añadieron Et₃N (0,340 ml, 2,44 mmol) y carbonato de di-2-piridilo (0,387 g, 1,79 mmol). La mezcla de reacción se dejó a ta durante 15h, se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó primero con una disolución saturada de NH₄Cl (3 ml) y posteriormente con una disolución saturada de NaHCO₃ (3x3 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para dar un aceite oscuro (0,487 g, 98%) como una mezcla (relación 1:3) de 3-fenilfenil)metil-2-piridil-carbonato y 1-carboxilato de 3-fenilfenil)metil-2-oxopiridina. La mezcla de isómeros no se separó y se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación ulterior. MS (ESI) m/z: 328 [M-Na]⁺, 306 [M-H]⁺, 262, 167.

30 Etapa 4. Preparación de (3-fenilfenil)-metil-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Bajo atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de tolueno-4-sulfonato de (3S,4R)-2-metil-4-oxo-3-oxetanilamonio (0,120 g, 0,44 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1 ml), se le añadió gota a gota DIPEA (0,072 ml, 0,44 mmol). Posteriormente, se añadió una mezcla bruta que contenía 1-carboxilato de (3-fenilfenil)-metil-2-oxopiridina (0,402 g, 1,32 mmol) disuelta en CH₂Cl₂ seco (2 ml). La mezcla de reacción se agitó 15 horas a ta, se concentró hasta sequedad y se purificó por cromatografía en columna, usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con ciclohexano/TBME (de 100:0 a 70:30) para dar el compuesto del título (0,045 g, 32%) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 334 [M-Na]⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,36 (d, J = 6,4, 3H), 4,88 (dq, J₁=J₂= 6,3, 1H), 5,08-5,29 (m, 2H), 5,47 (dd, J = 9,3, J=6,2, 1H), 7,31-7,79 (m, 9H), 8,40 (d, J = 9,3, 1H).

Ejemplo 15 5-(4-fluorofenil)-pentil-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

40 Etapa 1. Preparación de 5-(4-fluorofenil)-pentan-1-ol

Bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C, a una mezcla en agitación de LiAlH₄ (0,46 g, 12,23 mmol) en Et₂O seco (5 ml), se le añadió gota a gota ácido 5-(4-fluorofenil)-pentanoico (0,6 g, 3,05 mmol) en Et₂O seco (35 ml). La mezcla se dejó reaccionar a ta durante 4h, luego a 0°C se añadieron muy lentamente H₂O (0,46 ml), disolución de KOH 3M (0,46 ml) y H₂O (1,54 ml). La mezcla se agitó durante 1h a 0°C, se filtró para eliminar el residuo sólido y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La disolución orgánica se filtró nuevamente y se concentró hasta sequedad para dar el compuesto del título (0,53 g, 95%) en la forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,36-1,47 (m, 2H), 1,58-1,71 (m, 4H), 2,58-2,65 (m, 2H), 3,66 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 6,94-7,02 (m, 2H), 7,11-7,17 (m, 2H).

Etapa 2. Preparación de 1-carboxilato de 5-(4-fluorofenil)-pentil-2-piridil-carbonato and 5-(4-fluorofenil)-pentil-2-oxopiridina

50 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de 5-(4-fluorofenil)-pentan-1-ol (0,3 g, 1,64 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml), se le añadieron Et₃N (0,34 ml, 2,5 mmol) y carbonato de di-2-piridilo (0,409 g, 1,89 mmol). La mezcla de

reacción se dejó reaccionar a ta durante 5h, luego se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó primero con una disolución saturada de NH₄Cl (3 ml) y posteriormente con una disolución saturada de NaHCO₃ (3x3 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para dar un aceite anaranjado (0,44 g, 88%) como una mezcla (relación 1:5) de 5-(4-fluorofenil)-pentil-2-piridil-carbonato y 1-carboxilato de 5(4-fluorofenil)-pentil-2-oxopiridina. La mezcla de isómeros no se separó y se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación ulterior. MS (ESI) *m/z*: 304 [M-H]⁺, 266.

Etapa 3. Preparación de 5-(4-fluorofenil)-pentil-*N*-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Bajo atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de (3S,4R)-2-metil-4-oxo-3- tolueno-4-sulfonato de oxetanilamonio (0,100 g, 0,36 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1 ml), se le añadió gota a gota DIPEA (0,060 ml, 0,36 mmol). Posteriormente, se añadió una mezcla bruta que contenía 1-carboxilato de 5-(4-fluorofenil)-pentil-2-oxopiridina (0,55 g, 1,83 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) seco. La mezcla de reacción se agitó 15h a ta, se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en columna usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy/TBME (de 100:0 a 70:30). El producto bruto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa-MS para proporcionar el compuesto del epígrafe (0,040 mg, 35%) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 310 [M-H]⁺; (ESI) *m/z*: 308 [M-H]⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,27-1,37 (m, 5H), 1,52-1,64 (m, 4H), 2,53-2,59 (m, 2H), 3,93-4,06 (m, 2H), 4,84 (dq, *J* = 6,3 Hz, 1H), 5,40 (dd, *J* = 6,1, 9,4 Hz, 1H), 7,04-7,13 (m, 2H), 7,18-7,26 (m, 2H), 8,19 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H).

Ejemplo 16 7-Fenilheptil-*N*-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Etapa 1. Preparación de 7-fenilheptan-1-ol

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a 0°C, a una mezcla en agitación de LiAlH₄ (0,51 g, 13,57 mmol) en Et₂O seco (35 ml), se le añadió gota a gota ácido 7-fenilheptanoico (0,7 g, 3,39 mmol) en Et₂O seco (5 ml). La mezcla se dejó reaccionar a ta durante 4h, luego a 0°C, se añadieron muy lentamente H₂O (0,51 ml), disolución de KOH 3M (0,51 ml) y H₂O (1,70 ml). La mezcla se agitó durante 1h a 0°C, se filtró para eliminar el residuo sólido y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La disolución orgánica se filtró nuevamente y se concentró hasta sequedad para dar el compuesto del título (0,586 g, 90%) en la forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,17-1,27 (m, 1H), 1,34-1,43 (m, 6H), 1,53-1,71 (m, 4H), 2,59-2,67 (m, 2H), 3,66 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 7,16-7,23 (m, 3H), 7,26-7,34 (m, 2H).

Etapa 2. Preparación de 1-carboxilato de 7-fenilheptil-2-piridil-carbonato y 7-fenilheptil-2-oxopiridina

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de 7-fenilheptan-1-ol (0,44 g, 2,28 mmol) en CH₂Cl₂ seco (4 ml), se le añadieron DMAP (0,027 g, 0,23 mmol) y carbonato de di-2-piridilo (0,593 g, 2,74 mmol). La mezcla de reacción se dejó reaccionar a ta durante 5h, luego se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó primero con una disolución saturada de NH₄Cl (3 ml) y posteriormente con una disolución saturada de NaHCO₃ (3x3 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para dar un aceite incoloro (0,72 g, 98%) como una mezcla (relación 1:1,5) de 7-fenilheptil-2-piridil-carbonato y 1-carboxilato de 7-fenilheptil-2-oxopiridina. La mezcla de isómeros no se separó y se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación ulterior. MS (ESI) *m/z*: 352 [M-K]⁺, 336 [M-Na]⁺, 314 [M-H]⁺.

Etapa 3. Preparación de 7-fenilheptil-*N*-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de tolueno-4-sulfonato de (3S,4R)-2-metil-4-oxo-3-oxetanilamonio (0,100 g, 0,36 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1 ml), se le añadió gota a gota DIPEA (0,060 ml, 0,36 mmol). Posteriormente, se añadió una mezcla bruta que contenía 1-carboxilato de 7-fenilheptil-2-oxopiridina (0,34 g, 1,1 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) seco. La mezcla de reacción se agitó 15h a ta, se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en columna usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy/TBME (de 100:0 a 70:30). El producto bruto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa-MS para proporcionar el compuesto del epígrafe (0,038 mg, 33%) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 320 [M-H]⁺; (ESI) *m/z*: 318 [M-H]⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,24-1,38 (m, 9H), 1,49-1,62 (m, 4H), 2,53-2,61 (m, 2H), 3,93-4,07 (m, 2H), 4,85 (dq, *J* = 6,3 Hz, 1H), 5,41 (dd, *J* = 6,3, 9,4 Hz, 1H), 7,13-7,21 (m, 3H), 7,24-7,30 (m, 2H), 8,19 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H).

Ejemplo 17 (4-fenilfenil)metil-*N*-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Etapa 1. Preparación de 1-carboxilato de (4-fenilfenil)-metil-2-piridil carbonato and (4-fenilfenil)-metil-2-oxopiridina

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada del (4-fenilfenil)-metanol comercialmente disponible (0,3 g, 1,63 mmol) en CH₂Cl₂ seco (4 ml), se le añadieron DMAP (0,01 g, 0,16 mmol) y carbonato de di-2-piridilo (0,46 g, 2,11 mmol). La mezcla de reacción se dejó reaccionar a ta durante 5h, luego se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó primero con una disolución saturada de NH₄Cl (3 ml) y posteriormente con una disolución saturada de NaHCO₃ (4x3 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para dar un aceite oscuro (0,48 g, 96%) como una mezcla (relación 1,5:1) de (4-fenilfenil)metil-2-piridil-carbonato y 1-carboxilato de (4-fenilfenil)metil-2-oxopiridina. La mezcla de isómeros no se separó y se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación ulterior. MS (ESI) *m/z*: 306 [M-H]⁺, 262, 167; (ESI) *m/z*: 249, 205, 155.

Etapa 2. Preparación de (4-fenilfenil)-metil-*N*-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Bajo atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de (3S,4R)-2-metil-4-oxo-3- tolueno-4-sulfonato de oxetanilamonio (0,12 g, 0,44 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1 ml), se le añadió gota a gota DIPEA (0,072 ml, 0,44 mmol). Posteriormente, se añadió una mezcla bruta que contenía 1-carboxilato de (4-fenilfenil)-metil-2-oxopiridina (0,40 g, 1,31 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml). La mezcla de reacción se agitó 15 horas a ta, se concentró hasta sequedad y se purificó por cromatografía en columna, usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy/TBME (de 100:0 a 70:30) para dar el compuesto del título (0,04 g, 30%) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 329 [M-NH₄]⁺, 350 [M-K]⁺; (ESI) *m/z*: 310 [M-H]⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,37 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 4,88 (dq, *J* = 6,3 Hz, 1H), 5,12 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 5,16 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 5,47 (dd, *J* = 6,1, 9,4 Hz, 1H), 7,35-7,41 (m, 1H), 7,45-7,51 (m, 4H), 7,66-7,71 (m, 4H), 8,40 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H).

10 Ejemplo 18 3-Benciloxipropil-*N*-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Etapas 1. Preparación de 1-carboxilato de 3-benciloxipropil-2-piridil-carbonato y 3-benciloxipropil-2-oxopiridina

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de 3-benciloxipropil-1-ol comercialmente disponible (0,3 g, 1,80 mmol) en CH₂Cl₂ seco (3 ml), se le añadieron DMAP (0,022 g, 0,18 mmol) y carbonato de di-2-piridilo (0,51 g, 2,34 mmol). La mezcla de reacción se dejó reaccionar a ta durante 4h, luego se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó primero con una disolución saturada de NH₄Cl (3 ml) y posteriormente con una disolución saturada de NaHCO₃ (4x3 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para dar un aceite anaranjado pálido (0,47 g, 98%) como una mezcla (relación 1.6:1) de 3-benciloxipropil-2-piridil-carbonato y 1-carboxilato de 3-benciloxipropil-2-oxopiridina. La mezcla de isómeros no se separó y se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación ulterior. MS (ESI) *m/z*: 326 [M-K]⁺, 310 [M-Na]⁺, 288 [M-H]⁺, 186, 148; (ESI) *m/z*: 286, 249, 205, 155.

20 Etapas 2. Preparación de 3-benciloxipropil-*N*-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Bajo atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de (3S,4R)-2-metil-4-oxo-3- tolueno-4-sulfonato de oxetanilamonio (0,10 g, 0,36 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1 ml), se le añadió gota a gota DIPEA (0,06 ml, 0,36 mmol). Posteriormente, se añadió una mezcla bruta que contenía 1-carboxilato de 3-benciloxipropil-2-oxopiridina (0,294 g, 1,02 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) seco. La mezcla de reacción se agitó 15h a ta, se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en columna usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy/TBME (de 100:0 a 70:30). El producto bruto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa-MS para proporcionar el compuesto del epígrafe (0,045 mg, 41%) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 294 [M-H]⁺; (ESI) *m/z*: 292 [M-H]⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,34 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,81-1,91 (m, 2H), 3,50 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 4,04-4,16 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,85 (dq, *J* = 6,2 Hz, 1H), 5,42 (dd, *J* = 6,2, 9,3 Hz, 1H), 7,25-7,40 (m, 5H), 8,23 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H).

30 Ejemplo 19. 4-ciclohexilbutil-*N*-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Etapas 1. Preparación de 1-carboxilato de 4-ciclohexilbutil-2-piridil-carbonato and 4-ciclohexilbutil-2-oxopiridina

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de 4-ciclohexilbutan-1-ol comercialmente disponible (0,8 ml, 4,6 mmol) en CH₂Cl₂ seco (23 ml), se le añadieron DMAP (0,056 g, 0,46 mmol) y carbonato de di-2-piridilo (1,29 g, 5,98 mmol). La mezcla de reacción se dejó reaccionar a ta durante 15h, luego se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó primero con una disolución saturada de NH₄Cl (6 ml) y posteriormente con una disolución saturada de NaHCO₃ (4x6 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para dar un aceite gris pálido (1,10 g, cuantitativo) como una mezcla (relación 1.8:1) de 4-ciclohexilbutil-2-piridil-carbonato y 1-carboxilato de 4-ciclohexilbutil-2-oxopiridina. La mezcla de isómeros no se separó y se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación ulterior. MS (ESI) *m/z*: 316 [M-K]⁺, 300 [M-Na]⁺, 278 [M-H]⁺, 140, (ESI) *m/z*: 276 [M-H]⁺, 249, 205, 155.

40 Etapas 2. Preparación de 4-ciclohexilbutil-*N*-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Bajo atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de (3S,4R)-2-metil-4-oxo-3- tolueno-4-sulfonato de oxetanilamonio (0,12 g, 0,44 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1 ml), se le añadió gota a gota DIPEA (0,07 ml, 0,44 mmol). Posteriormente, se añadió la mezcla en bruto que contenía 1-carboxilato de 4-ciclohexilbutil-2- oxopiridina (0,36 g, 1,31 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml). La mezcla de reacción se agitó 15h a ta, se concentró hasta sequedad y se purificó por cromatografía en columna usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy/TBME (de 100:0 a 70:30). El producto bruto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa-MS para proporcionar el compuesto del epígrafe (0,050 mg, 40%) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 284 [M-H]⁺; (ESI) *m/z*: 282 [M-H]⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 0,78-0,93 (m, 2H), 1,08-1,27 (m, 7H), 1,27-1,39 (m, 1H), 1,35 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,49-1,73 (m, 7H), 3,94-4,06 (m, 2H), 4,85 (dq, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,41 (dd, *J* = 6,0, 9,4 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H).

50 Ejemplo 20, (2,2-dimetil-4-fenil-butil)-*N*-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Etapas 1. Preparación de ácido 2,2-dimetil-4-fenil-butanoico

A una mezcla en agitación de diisopropilamina (2,2 ml, 15 mmol) e hidruro de sodio [60% en aceite mineral] (0,66 g, 16,5 mmol) en THF seco (50 ml), se le añadió gota a gota ácido isobutírico (1,4 ml, 15 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 15 min, se enfrió hasta 0°C y se añadió *n*-butil-litio 2,5M (BuLi) en hexano (5,45 ml, 14 mmol). Después de 20 min a 0°C, la mezcla se calentó a 30-35°C por 30 min. La disolución después se enfrió hasta 0°C y

se añadió lentamente (2-bromoetil)-benceno (2,8 ml, 15 mmol) en 20 min. Después de aprox. 1h a 30-35°C, la reacción se inactivó añadiendo agua (40 ml), mientras se mantenía la temperatura debajo de 15°C. La capa acuosa se separó, y la capa orgánica se lavó con una mezcla de Et₂O/H₂O (1:1). Las capas acuosas se combinaron, se extrajeron con Et₂O (20 ml), se acidificaron con disolución de HCl 2M, y el producto se extrajo más con Et₂O (2x30 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (0,619 g, 21%) en la forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,31 (s, 6H), 1,86-1,95 (m, 2H), 2,59-2,68 (m, 2H), 7,17-7,33 (m, 5H).

Etapas 2. Preparación de 2,2-dimetil-4-fenil-butan-1-ol

A 0°C, bajo atmósfera de nitrógeno, a una mezcla en agitación de LiAlH₄ (0,49 g, 12,8 mmol) en Et₂O seco (25 ml), se le añadió gota a gota ácido 2,2-dimetil-4-fenil-butanico (0,62 g, 3,22 mmol) disuelto en Et₂O (10 ml). La mezcla se dejó reaccionar a ta durante 4h, luego se inactivó a 0°C añadiendo lentamente H₂O (0,5 ml) seguido de disolución de KOH 3M (0,5 ml) y H₂O (1,64 ml). La mezcla se agitó durante 1h a 0°C, después se filtró el bruto y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La disolución orgánica se filtró nuevamente y se concentró hasta sequedad para dar el compuesto del título (0,540 g, 94%) en la forma de un aceite transparente amarillo pálido. RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,96 (s, 6H), 1,55-1,64 (m, 2H), 2,58-2,65 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 7,17-7,33 (m, 5H).

Etapas 3. Preparación de 1-carboxilato de (2,2-dimetil-4-fenil-butil)-2-piridil carbonato and (2,2-dimetil-4-fenil-butil)-2-oxopiridina

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de 2,2-dimetil-4-fenil-butan-1-ol (0,2 g, 1,53 mmol) en CH₂Cl₂ seco (3 ml), se le añadieron Et₃N (0,45 ml, 3,25 mmol) y carbonato de di-2-piridilo (0,51 g, 2,38 mmol). La mezcla de reacción se dejó a ta durante 17h, se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó primero con una disolución saturada de NH₄Cl (3 ml) y posteriormente con una disolución saturada de NaHCO₃ (3x3 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar un aceite anaranjado (0,57 g, 88%), como una mezcla (relación 3:1) de carbonato de (2,2-dimetil-4-fenil-butil)-2-piridilo y 1-carboxilato de (2,2-dimetil-4-fenil-butil)-2-oxopiridina. La mezcla de isómeros no se separó y se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación ulterior. MS (ESI) *m/z*: 322 [M-Na]⁺, 278 [M-H]⁺, 161.

Etapas 4. Preparación de 2,2-dimetil-4-fenil-butil-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Bajo atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de tolueno-4-sulfonato de (3S,4R)-2-metil-4-oxo-3-oxetanilamonio (0,120 g, 0,44 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1 ml), se le añadió gota a gota DIPEA (0,072 ml, 0,44 mmol). Posteriormente, se añadió la mezcla bruta que contenía 1-carboxilato de (2,2-dimetil-4-fenil-butil)-2-oxopiridina (0,39 g, 1,32 mmol) disuelta en CH₂Cl₂ seco (2 ml). La mezcla de reacción se agitó 15 horas a ta, se concentró hasta sequedad y se purificó por cromatografía en columna, usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy/TBME (de 100:0 a 70:30) para dar el compuesto del título (0,051 g, 37%) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI) *m/z*: 306 [M-H]⁺; (ESI) *m/z*: 304 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 0,95 (s, 6H), 1,35 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,47-1,55 (m, 2H), 2,48-2,58 (m, 2H), 3,79-3,91 (m, 2H), 4,86 (dq, J = 6,3 Hz, 1H), 5,43 (dd, J = 6,1, 9,3 Hz, 1H), 7,12-7,31 (m, 5H), 8,25 (d, J = 9,3 Hz, 1H).

Ejemplo 21. (1-bencil-4-piperidil)-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Etapas 1. Preparación de 1-carboxilato de (1-bencil-4-piperidil)-2-piridil carbonato y (1-bencil-4-piperidil)-2-oxopiridina

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de 1-bencilpiperidin-4-ol (0,3 g, 1,57 mmol) en CH₂Cl₂ seco (3 ml), se le añadieron Et₃N (0,33 ml, 2,35 mmol) y carbonato de di-2-piridilo (0,508 g, 2,35 mmol). La mezcla de reacción se dejó a ta durante 17h, se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó primero con una disolución saturada de NH₄Cl (3 ml) y posteriormente con una disolución saturada de NaHCO₃ (3x3 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar un aceite amarillo (0,505 g, 99%), como una mezcla (relación 1:3) de carbonato de (1-bencil-4-piperidil)-2-piridilo y 1-carboxilato de (1-bencil-4-piperidil)-2-oxopiridina. La mezcla de isómeros no se separó y se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación ulterior. MS (ESI) *m/z*: 313 [M-H]⁺, 218, 174.

Etapas 2. Preparación de (1-bencil-4-piperidil)-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]carbamato

Bajo atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de tolueno-4-sulfonato de (3S,4R)-2-metil-4-oxo-3-oxetanilamonio (0,120 g, 0,44 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1 ml), se le añadió gota a gota DIPEA (0,072 ml, 0,44 mmol). Posteriormente, se añadió la mezcla bruta que contenía 1-carboxilato de (1-bencil-4-piperidil)-2-oxopiridina (0,34 g, 1,09 mmol) disuelta en CH₂Cl₂ seco (2 ml). La mezcla de reacción se agitó 15h a ta, se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en columna usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy/TBME (de 100:0 a 70:30). El producto bruto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa-MS para proporcionar el compuesto del epígrafe (0,050 mg, 21%) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 319 [M-H]⁺; (ESI) *m/z*: 317 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,34 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,49-1,64 (m, 2H), 1,77-1,91 (m, 2H), 2,11-2,26 (m, 2H), 2,58-2,71 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 4,47-4,66 (m, 1H), 4,84 (dq, J = 6,3 Hz, 1H), 5,40 (dd, J = 6,1, 9,4 Hz, 1H), 7,19-7,38 (m, 5H), 8,21 (d, J = 9,4 Hz, 1H).

Ejemplo 22. [(1R) y (1S)-1-metil-5-fenil-pentil]-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il] -carbamato

Etapa 1. Preparación de 5-fenilpentan-1-ol

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a 0°C, a una mezcla en agitación de LiAlH₄ (0,84 g, 22,44 mmol) en Et₂O seco (55 ml), se le añadió gota a gota ácido 5-fenilpentanoico (1,00 g, 5,61 mmol) en Et₂O seco (10 ml). La mezcla se dejó reaccionar a ta durante 4h, luego a 0° C, se añadieron muy lentamente H₂O (0,85 ml), disolución de KOH 3M (0,85 ml) y H₂O (2,85 ml). La mezcla se agitó durante 1h a 0°C, se filtró para eliminar el residuo sólido y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La disolución orgánica se filtró nuevamente y se concentró hasta sequedad para dar el compuesto del título (0,881 g, 95%) en la forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,36-1,46 (m, 2H), 1,54-1,72 (m, 5H), 2,58-2,71 (m, 2H), 3,59-3,71 (m, 2H), 7,14-7,33 (m, 5H).

Etapa 2. Preparación de 5-fenilpentanal

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a -78°C, a una disolución agitada de cloruro de oxalilo (0,53 ml, 6,17 mmol) en CH₂Cl₂ seco (12 ml), se le añadió DMSO (0,40 ml, 5,7 mmol) en un modo rápido. Después de 15 min, se añadió una disolución de 5-fenilpentan-1-ol (0,78 g, 4,75 mmol) en CH₂Cl₂ seco (6 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2h a -78°C antes de la adición de Et₃N (1,98 ml, 14,24 mmol). La disolución se dejó calentar a ta, y después de la evaporación de CH₂Cl₂ el residuo se recogió en Et₂O y disolución saturada de NH₄Cl. Después de la separación de las fases, la fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad proporcionando el compuesto del título (0,75 g, 97%) en la forma de un producto puro. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,67-1,73 (m, 4H), 2,44-2,52 (m, 2H), 2,60-2,71 (m, 2H), 7,16-7,35 (m, 5H), 9,78 (t, J = 1,8 Hz, 1H).

Etapa 3. Preparación de 6-fenil-hexan-2-ol

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a -78°C, a una disolución agitada de 5-fenilpentanal (0,8 g, 4,93 mmol) en THF seco (20 ml), se le añadió gota a gota disolución de metil-litio 1,6M (MeLi) en Et₂O (3,39 ml, 5,42 mmol). La reacción se dejó agitar durante 2 h a -78 °C y luego 1h a ta. La reacción se enfrió luego a 0 °C y se inactivó con agua. Se evaporó el THF por evaporación rotatoria y la mezcla bruta se disolvió en CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. La mezcla bruta se purificó sobre sílice usando un aparato Teledyne, eluyendo con Cy/TBME (de 100:0 a 50:50) para dar el alcohol puro (0,2 g, 23%). RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,2 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,25-1,75 (m, 7H), 2,60-2,71 (m, 2H), 3,76-3,87 (m, 1H), 7,16-7,35 (m, 5H).

Etapa 4. Preparación de 1-carboxilato de (1-metil-5-fenil-pentil)-2-piridil-carbonato and (1-metil-5-fenil-pentil)-2-oxopiridina

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de 6-fenil-hexan-2-ol (0,2 g, 1,12 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml), se le añadieron Et₃N (0,23 ml, 1,68 mmol) y carbonato de di-2-piridilo (0,508 g, 2,35 mmol). La mezcla de reacción se dejó reaccionar a ta durante 3h, luego se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó primero con una disolución saturada de NH₄Cl (3 ml) y posteriormente con una disolución saturada de NaHCO₃ (3x3 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para dar un aceite amarillo (0,3 g, 91%), como una mezcla (relación 1:3) de (1-metil-5-fenil-pentil)-2-piridil-carbonato y 1-carboxilato de (1-metil-5-fenil-pentil)-2-oxopiridina. La mezcla de isómeros no se separó y se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación ulterior. MS (ESI) m/z: 322 [M-Na]⁺, 300 [M-H]⁺.

Etapa 5. Preparación de [(1R) y (1S)-1-metil-5-fenil-pentil]-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Bajo atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de (3S,4R)-2-metil-4-oxo-3- tolueno-4-sulfonato de oxetanilamonio (0,100 g, 0,36 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1 ml), se le añadió gota a gota DIPEA (0,060 ml, 0,36 mmol). Posteriormente, se añadió la mezcla bruta que contenía 1-carboxilato de (1-metil-5-fenil-pentil)-2- oxopiridina (0,31 g, 1,02 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ seco (2 ml). La mezcla de reacción se agitó 15h a ta, se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en columna usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy/TBME (de 100:0 a 70:30). El producto bruto se purificó adicionalmente por HPLC-MS preparativa para proporcionar el compuesto del título (0,035 g, 32%), como una mezcla pura (relación=1:1) de dos diastereoisómeros. MS (ESI) m/z: 306 [M-H]⁺; (ESI) m/z: 304 [M-H]⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,12-1,21 (m, 6H), 1,26-1,38 (m, 10H), 1,46-1,64 (m, 8H), 2,52-2,61 (m, 4H), 4,64-4,75 (m, 2H), 4,84 (dq, J = 6,2 Hz, 2H), 5,39 (dd, J = 6,2, 9,3 Hz, 2H), 7,12-7,31 (m, 10H), 8,12 (d, J = 9,3 Hz, 2H).

Ejemplo 23. (1-Metilciclopentil) N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Etapa 1. Preparación de 1-carboxilato de (1-metilciclopentil)-2-piridil-carbonato y (1-metilciclopentil)-2-oxopiridina

A una mezcla agitada de alcohol 1-metilciclopentílico (0,3 g, 2,99 mmol) en CH₂Cl₂ seco (3 ml) y bajo atmósfera de nitrógeno, se le añadieron 4-dimetilaminopiridina (0,036 g, 0,29 mmol) y carbonato de di-2-piridilo (0,681 g, 3,14 mmol). La mezcla de reacción se dejó a ta durante 15h, se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó primero con una disolución saturada de NH₄Cl y posteriormente con una disolución saturada de NaHCO₃. La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar un aceite transparente amarillo (0,378 g, 57%), en la forma de una mezcla (relación 4:6) de (1-metilciclopentil)-2-piridil-carbonato y 1-carboxilato de (1-

metilciclopentil)-2-oxopiridina. La mezcla de isómeros no se separó y se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación ulterior. MS (ESI) m/z : 260 $[M-K]^+$, 244 $[M-Na]^+$.

Etapla 2. Preparación de (1-metilciclopentil)-*N*-[(2*S*,3*R*)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]carbamato

5 A una mezcla agitada de tolueno-4-sulfonato de (3*S*,4*R*)-2-metil-4-oxo-3-oxetanilamonio (0,07 g, 0,25 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, se le añadió gota a gota DIPEA (0,044 ml, 0,25 mmol). Posteriormente, se añadió una mezcla bruta que contenía 1-carboxilato de (1-metilciclopentil)-2-oxopiridina (0,23 g, 1,02 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) seco. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 15 h a t.a. La mezcla bruta se concentró hasta sequedad y se purificó con cromatografía en columna, usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy/TBME (de 100:0 a 60:40) para dar el compuesto del título (0,031 g, 55%) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z : 250 $[M-Na]^+$; (ESI) m/z : 226 $[M-H]^+$ RMN 1H (DMSO): δ 1,34 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,55-175 (m, 6H), 1,95-2,10 (m, 2H), 4,83 (dq, $J_1 = J_2 = 6,3$ Hz, 1H), 5,36 (dd, $J = 9,2, 6,2$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H).

Ejemplo 24. (3-butiloxetan-3-il)-*N*-[(2*S*,3*R*)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Etapla 1. Preparación de 3-butiloxetan-3-ol

15 A una disolución de 3-oxetanona (0,5 g, 6,93 mmol) en THF seco (6 ml), a $-78^\circ C$, bajo atmósfera de argón, se añadió gota a gota disolución 2,5M de butil-litio (BuLi) en hexano (3,05 ml, 7,62 mmol) durante 10 min. La reacción se dejó reaccionar 3h a $-78^\circ C$, luego se inactivó con agua y se concentró a sequedad. La mezcla bruta se disolvió en CH_2Cl_2 y se secó sobre Na_2SO_4 . La disolución orgánica se filtró y concentró hasta sequedad para dar un aceite amarillo pálido (0,505 g). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy/TBME (de 100:0 a 70:30) proporcionando el compuesto del título (0,45 g, 50%) como un aceite transparente. RMN 1H ($CDCl_3$): δ 0,90-1,04 (m, 3H), 1,36-1,47 (m, 4H), 1,79-1,93 (m, 2H), 4,53 (d, $J=7,1$, 2H), 4,59 (d, $J=6,9$, 2H).

Etapla 2. Preparación de (3-butiloxetan-3-il) 2-piridil carbonato y 1-carboxilato de (3-butiloxetan-3-il) 2-oxopiridina

25 A una mezcla agitada de 3-butiloxetan-3-ol (0,2 g, 1,53 mmol) en CH_2Cl_2 seco (3 ml) y bajo atmósfera de argón, se le añadieron 4-dimetilaminopiridina (0,019 g, 0,15 mmol) y carbonato de di-2-piridilo (0,365 g, 1,68 mmol). La mezcla de reacción se dejó a ta durante 15h, luego se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó primero con una disolución saturada de NH_4Cl (3 ml) y posteriormente con una disolución saturada de $NaHCO_3$ (3x3 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar un sólido pardo pálido (0,329 g, 86%) como una mezcla (relación 1:3) de carbonato de (3-butiloxetan-3-il) 2-piridilo y 1-carboxilato de (3-butiloxetan-3-il) 2-oxopiridina. La mezcla de isómeros no se separó y se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación ulterior. MS (ESI) m/z : 252 $[M-H]^+$, 208, 190, 178; (ESI) m/z : 250 $[M-H]^+$, 141.

Etapla 3. Preparación de (3-butiloxetan-3-il)-*N*-[(2*S*,3*R*)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

35 Bajo atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de tolueno-4-sulfonato de (3*S*,4*R*)-2-metil-4-oxo-3-oxetanilamonio (0,120 g, 0,44 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1 ml), se le añadió gota a gota DIPEA (0,072 ml, 0,44 mmol). Posteriormente, la mezcla bruta que contenía 1-carboxilato de (3-butiloxetan-3-il)-2-oxopiridina (0,33 g, 1,31 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 seco (2 ml) y se añadió. La mezcla de reacción se agitó 15h a ta, luego se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en columna usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy/TBME (de 100:0 a 70:30). El producto bruto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa-MS para proporcionar el compuesto del epígrafe (0,025 mg, 22%) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z : 258 $[M-H]^+$; (ESI) m/z : 256 $[M-H]^+$. RMN 1H (DMSO- d_6): δ 0,84-0,96 (m, 3H), 1,21-,140 (m, 4H), 1,36 (d, $J=6,3$, 3H), 1,98-2,11 (m, 2H), 4,45 (d, $J=7,4$, 2H), 4,59 (t, $J=6,6$, 2H), 4,86 (dq, $J_1=J_2=6,2$ Hz, 1H), 5,39 (dd, $J_1=9,3$ $J_2=6,1$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J=9,2$ Hz, 1H).

Ejemplo 25. (1,1-Dimetil-5-fenil-pentil)-*N*-[(2*S*,3*R*)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Etapla 1. Preparación de carbonato de (1,1-dimetil-5-fenil-pentil)-2-piridilo y 1-carboxilato de (1,1-dimetil-5-fenil-pentil)-2-oxopiridina

45 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una disolución agitada de 2-metil-6-fenil-hexan-2-ol (0,5 g, 2,66 mmol), preparada como se describió en Khalaf et al. Journal Organic Chemistry 1972, 37, 4227-4235 (compuesto 9), en CH_2Cl_2 seco (3 ml), se le añadieron 4-dimetilaminopiridina (0,036 g, 0,29 mmol) y carbonato de di-2-piridilo (0,618 g, 2,86 mmol). La mezcla de reacción se dejó a ta durante 24h, se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó primero con una disolución saturada de NH_4Cl (3 ml) y posteriormente con una disolución saturada de $NaHCO_3$ (3x3 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta sequedad para dar un aceite amarillo transparente (0,507 g, 62%), como una mezcla (relación 7:3) de (1,1-dimetil-5-fenil-pentil)-2-piridil-carbonato y 1-carboxilato de (1,1-dimetil-5-fenil-pentil)-2-oxopiridina. La mezcla de isómeros no se separó y se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación ulterior. MS (ESI) m/z : 352 $[M-K]^+$, 336 $[M-Na]^+$.

Etapla 2. Preparación de (1,1-dimetil-5-fenil-pentil)-*N*-[(2*S*,3*R*)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Bajo atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de (3S,4R)-2-metil-4-oxo-3-tolueno-4-sulfonato de oxetanilamonio (0,07 g, 0,25 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1 ml), se le añadió gota a gota DIPEA (0,044 ml, 0,25 mmol). Posteriormente, se añadió la mezcla que contenía 1-carboxilato de (1,1-dimetil-5-fenil-pentil)-2-oxopiridina (0,321 g, 1,02 mmol) disuelta en CH₂Cl₂ (2 ml) seco. La mezcla de reacción se agitó 15h a ta, se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en columna usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy/TBME (de 100:0 a 70:30). El producto bruto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa-MS para proporcionar el compuesto del epígrafe (0,025 g, 31%) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 342 [M-Na]⁺; (ESI) *m/z*: 318 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,32 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,30-1,39 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,62-1,50 (m, 2H), 1,83-1,69 (m, 2H), 2,62-2,54 (m, 2H), 4,82 (dq, *J*₁ = *J*₂ = 6,2 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 9,3, 6,1 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,10-7,30 (m, 5H).

Ejemplo 26. (4-benciloxifenil)-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Etapas 1. Preparación de 1-carboxilato de (4-benciloxifenil)-2-piridil carbonato y (4-benciloxifenil)-2-oxopiridina

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de 4-benciloxifenol (0,3 g, 1,5 mmol) en CH₂Cl₂ seca (3 ml), se le añadieron Et₃N (0,31 ml, 2,25 mmol) y carbonato de di-2-piridilo (0,356 g, 1,64 mmol). La mezcla de reacción se dejó a ta durante 24h, se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó primero con una disolución saturada de NH₄Cl (3 ml) y posteriormente con una disolución saturada de NaHCO₃ (3x3 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar un sólido pardo pálido (0,42 g, 87%), como una mezcla (relación 1:3) de carbonato de (4-benciloxifenil)-2-piridilo y 1-carboxilato de (4-benciloxifenil)-2-oxopiridina. La mezcla de isómeros no se separó y se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación ulterior. MS (ESI) *m/z*: 322 [M-H]⁺, 178.

Etapas 2. Preparación de (4-benciloxifenil)-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Bajo atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de tolueno-4-sulfonato de (3S,4R)-2-metil-4-oxo-3-oxetanilamonio (0,120 g, 0,44 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1 ml), se le añadió gota a gota DIPEA (0,072 ml, 0,44 mmol). Posteriormente, se añadió una mezcla bruta que contenía 1 carboxilato de (4-benciloxifenil)-2-oxopiridina (0,423 g, 1,31 mmol) disuelta en CH₂Cl₂ seco (2 ml). La mezcla de reacción se agitó 15h a ta, se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en columna usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy/TBME (de 100:0 a 70:30). El producto bruto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa-MS para proporcionar el compuesto del epígrafe (0,025 g, 17%) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 328 [M-H]⁺; (ESI) *m/z*: 326 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,43 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H) 4,92 (dq, *J*₁=*J*₂= 6,2 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 5,51 (dd, *J* = 9,4, 6,1 Hz, 1H), 6,94-7,53 (m, 9H), 8,78 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H).

Ejemplo 27. [3-(4-fenilbutil)oxetan-3-il]-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Etapas 1. Preparación de 3-(4-fenilbutil)-oxetan-3-ol

Bajo una atmósfera de argón a -45°C, a una mezcla agitada de litio en sedimentos (0,129 g, 18,7 mmol) suspendida en Et₂O seco (15 ml), se le añadió gota a gota 4-bromo-butylbenceno (1,5 g, 7,03 mmol) en Et₂O seco (10 ml). La reacción se dejó agitar a 0°C por 3 h, después la mezcla se transfirió con una cánula a una disolución de 3-oxetanona (0,4 g, 5,55 mmol) en THF seco (10 ml), previamente enfriada hasta -78°C. Después de 3 h a -78°C, la mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de NH₄Cl, los disolventes orgánicos se eliminaron a presión reducida. La mezcla bruta se disolvió luego en CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró hasta sequedad y se sometió a cromatografía en columna usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy/TBME (de 100:0 a 70:30) para proveer un compuesto puro (0,4 g, 35%) en la forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,41-1,55 (m, 2H), 1,65-1,78 (m, 2H), 1,84-1,94 (m, 2H), 2,62-2,73 (m, 2H), 4,52 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,58 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,21 (dd, *J* = 5,4, 7,2 Hz, 3H), 7,27-7,34 (m, 2H).

Etapas 2. Preparación de [3-(4-fenilbutil)-oxetan-3-il]-2-piridil-carbonato y 1-carboxilato de [3-(4-fenilbutil)-oxetan-3-il]-2-oxopiridina

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de 3-(4-fenilbutil)-oxetan-3-ol (0,390 g, 1,89 mmol) en CH₂Cl₂ seco (4 ml), se le añadieron DMAP (0,023 g, 0,19 mmol) y carbonato de di-2-piridilo (0,531 g, 2,46 mmol). La mezcla de reacción se dejó reaccionar a ta durante 17h, luego se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó primero con una disolución saturada de NH₄Cl (3 ml) y posteriormente con una disolución saturada de NaHCO₃ (4x3 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para dar un aceite oscuro (0,61 g, 98%) como una mezcla (relación 1:3) de [3-(4-fenilbutil)-oxetan-3-il]-2-piridil-carbonato y 1-carboxilato de [3-(4-fenilbutil)-oxetan-3-il]-2-oxopiridina. La mezcla de isómeros no se separó y se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación ulterior. MS (ESI) *m/z*: 350 [M-Na]⁺, 328 [M-H]⁺, 284, 171, 129.

Etapas 3. Preparación de [3-(4-fenilbutil)-oxetan-3-il]-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Bajo atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de tolueno-4-sulfonato de (3S,4R)-2-metil-4-oxo-3-oxetanilamonio (0,12 g, 0,44 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1 ml), se le añadió gota a gota DIPEA (0,072 ml, 0,44 mmol). Posteriormente, se añadió la mezcla bruta que contenía 1-carboxilato de [3-(4-fenilbutil)-oxetan-3-il]-2-oxopiridina

(0,40 g, 1,31 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml). La mezcla de reacción se agitó 15h a ta, se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en columna usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy/TBME (de 100:0 a 70:30). El producto bruto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa-MS para proporcionar el compuesto del epígrafe (0,008 g, 6%) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 334 [M-H]⁺; (ESI) *m/z*: 332 [M-H]⁻. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,35-1,48 (m, 2H), 1,44 (d, 3H), 1,64-1,74 (m, 2H), 2,14-2,22 (m, 2H), 2,62-2,71 (m, 2H), 4,54 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 4,75 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,84-4,92 (m, 1H), 5,36-5,46 (m, 2H), 7,17-7,34 (m, 5H).

Ejemplo 28. [(1*R*) y (1*S*)-1-Isopropil-5-fenil-pentil]-*N*-[(2*S*,3*R*)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Etapas 1. Preparación de 2-metil-7-fenil-heptan-3-ol

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a -78°C, a una disolución agitada de 5-fenilpentanal [para la preparación, véase el ejemplo 22] (0,4 g, 2,46 mmol) en Et₂O seco (40 ml), se le añadió gota a gota disolución de cloruro de isopropilmagnesio 2M (3,2 ml, 6,4 mmol) en THF. La reacción se dejó agitar durante 30 min a -78 °C y luego 2h a 0° C. Después de inactivar la reacción con agua, el disolvente orgánico se evaporó por evaporación rotatoria y la mezcla bruta se disolvió en CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar alcohol puro (0,43 g, 84%) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,90 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 1,32-1,75 (m, 8H), 2,60-2,67 (m, 2H), 3,33-3,39 (m, 1H), 7,15-7,31 (m, 5H).

Etapas 2. Preparación de (1-isopropil-5-fenil-pentil)-2-piridil-carbonato y 1-carboxilato de (1-isopropil-5-fenil-pentil)-2-oxopiridina

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de 2-metil-7-fenil-heptan-3-ol (0,43 g, 2,08 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml), se le añadieron DMAP (0,025 g, 0,2 mmol) y di-2-piridil-carbonato (0,540 g, 2,50 mmol). La mezcla de reacción se dejó reaccionar a ta durante 15h, luego se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó primero con una disolución saturada de NH₄Cl (3 ml) y posteriormente con una disolución saturada de NaHCO₃ (3x3 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para dar un aceite amarillo (0,618 g, 90%), como una mezcla (relación 1:8) de (1-isopropil-5-fenil-pentil)-2-piridil-carbonato y 1-carboxilato de (1-isopropil-5-fenil-pentil)-2-oxopiridina. La mezcla de isómeros no se separó y se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación ulterior. MS (ESI) *m/z*: 328 [M-H]⁺, 350 [M-Na]⁺.

Etapas 3. Preparación de ácido (2*R*,3*S*)-3-hidroxi-2-[(1*S*)-isopropil-5-fenil-pentoxi]-carbonilamino]-butanoico y ácido (2*R*,3*S*)-3-hidroxi-2-[(1*R*)-isopropil-5-fenil-pentoxi]-carbonilamino]-butanoico

A una mezcla agitada de *D*-treonina (0,150 g, 1,25 mmol) y NaHCO₃ (0,158 g, 1,89 mmol) en H₂O (3,5 ml), se le añadió la mezcla bruta que contenía (1-isopropil-5-fenil-pentil)-2 y 1-carboxilato de (1-isopropil-5-fenil-pentil)-2-oxopiridina (0,62 g, 1,88 mmol) en THF (3,5 ml). Después de 15 h a ta, la mezcla bruta se evaporó en un evaporador giratorio para eliminar los extractos orgánicos y posteriormente se extrajo con Et₂O (3x5 ml). La fase acuosa se acidificó con disolución de HCl 2M hasta pH 2-3 y después se extrajo con AcOEt (3x10 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (0,160 g, 36%) como una mezcla (relación 1:1) de dos diastereoisómeros, en la forma de un aceite transparente, que se utilizó en la etapa siguiente. MS (ESI) *m/z*: 352 [M-H]⁺; (ESI) *m/z*: 350 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) (como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros): δ 0,85 (d, *J* = 6,7 Hz, 12H), 1,09 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H), 1,21-1,65 (m, 12H), 1,67-1,79 (m, 2H), 2,55 (t, *J* = 7,7 Hz, 4H), 3,89-3,99 (m, 2H), 4,01-4,13 (m, 2H), 4,43-4,53 (m, 2H), 6,49 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,11-7,31 (m, 10H), 12,49 (s, 2H).

Etapas 4. Preparación de (1*R*)- y (1*S*)-(1-isopropil-5-fenil-pentil)-*N*-[(2*S*,3*R*)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C, a una mezcla agitada de ácido (2*R*,3*S*)-3-hidroxi-2-[(1-isopropil-5-fenil-pentoxi)-carbonilamino]-butanoico (0,16 g, 0,45 mmol) en CH₂Cl₂ seco (16 ml), se le añadió Et₃N (0,19 ml, 1,36 mmol) y posteriormente TBTU (0,17 g, 0,55 mmol). La mezcla se dejó agitar 1h a 0°C y 15h a ta. Tras la conversión completa del material de partida, los compuestos orgánicos se eliminaron a presión reducida y el producto bruto resultante se absorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna típica, eluyendo con Cy/AcOEt (de 100:0 a 0:100) para dar el compuesto del título (0,055 g, 37%) como una mezcla (relación 1:1) de dos diastereoisómeros en la forma de un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 334 [M-H]⁺; (ESI) *m/z*: 332 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) (como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros): δ 0,84 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H), 0,86 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H), 1,22-1,35 (m, 4H), 1,30 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,32 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,42-1,66 (m, 8H), 1,69-1,80 (m, 2H), 2,52-2,61 (m, 4H), 4,46-4,56 (m, 2H), 4,84 (dq, *J* = 6,2 Hz, 2H), 5,33-5,43 (m, 2H), 7,13-7,21 (m, 6H), 7,23-7,30 (m, 4H), 8,13 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H).

Ejemplo 29. Ciclohexil-*N*-[(2*S*,3*R*)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Etapas 1. Preparación de 1-carboxilato de ciclohexil-2-piridil-carbonato y ciclohexil-2-oxopiridina

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de ciclohexanol (0,3 g, 2,99 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml), se le añadieron DMAP (0,036 g, 0,3 mmol) y di-2-piridil-carbonato (0,777 g, 3,59 mmol). La mezcla de reacción se dejó reaccionar a ta durante 15h, luego se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó primero con una disolución saturada de NH₄Cl (3

ml) y posteriormente con una disolución saturada de NaHCO_3 (3x3 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar un aceite amarillo (0,606 g, 91%), en la forma de una mezcla (relación 1,8:1) de ciclohexil-2-piridil-carbonato y 1-carboxilato de ciclohexil-2-oxopiridina. La mezcla de isómeros no se separó y se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación ulterior. MS (ESI) m/z : 222 $[\text{M-H}]^+$, 244 $[\text{M-Na}]^+$.

Etapa 2. Preparación de ácido (2R,3S)-2-(ciclohexoxicarbonilamino)-3-hidroxi-butanoico

A una mezcla agitada de *D*-treonina (0,150 g, 1,25 mmol) y NaHCO_3 (0,158 g, 1,89 mmol) en H_2O (3,5 ml), se le añadió la mezcla bruta que contenía ciclohexil-2-piridil-carbonato y 1-carboxilato de ciclohexil-2-oxopiridina (0,418 g, 1,89 mmol) en THF (3,5 ml). Después de 15 h a ta, la mezcla bruta se evaporó en un evaporador giratorio para eliminar los extractos orgánicos y posteriormente se extrajo con Et_2O (3x5 ml). La fase acuosa se acidificó con disolución de HCl 2M hasta pH 2-3 y después se extrajo con AcOEt (3x10 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (0,3 g, 97%) en la forma de un aceite transparente, que se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación. MS (ESI) m/z : 246 $[\text{M-H}]^+$; (ESI) m/z : 244 $[\text{M-H}]^+$. RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,09 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,16-1,43 (m, 5H), 1,49 (s, 1H), 1,69 (s, 2H), 1,80 (s, 2H), 3,93 (dd, J = 2,9, 8,8 Hz, 1H), 3,99-4,12 (m, 1H), 4,44-4,61 (m, 1H), 6,59 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 12,32 (br s, 1H).

Etapa 3. Preparación de Ciclohexil-*N*-[(2S,3R)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato

Bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C, a una mezcla agitada de ácido (2R,3S)-2-(ciclohexoxicarbonilamino)-3-hidroxi-butanoico (0,3 g, 1,22 mmol) en CH_2Cl_2 seco (16 ml), se le añadió Et_3N (0,51 ml, 3,66 mmol) y posteriormente TBTU (0,47 g, 1,46 mmol). La mezcla se dejó agitar 1h a 0°C y 15h a ta. Tras la conversión completa del material de partida, los compuestos orgánicos se eliminaron a presión reducida y el producto bruto resultante se absorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna típica, eluyendo con Cy/AcOEt (de 100:0 a 0:100) para dar el compuesto del título (0,098 g, 36%) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z : 228 $[\text{M-H}]^+$; (ESI) m/z : 226 $[\text{M-H}]^+$. RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,14-1,42 (m, 5H), 1,34 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,44-1,55 (m, 1H), 1,61-1,72 (m, 2H), 1,76-1,89 (m, 2H), 4,47-4,59 (m, 1H), 4,84 (dq, J = 6,3 Hz, 1H), 5,40 (dd, J = 6,2, 9,3 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,4 Hz, 1H).

Ejemplo 30, (1*S*, 4*S*) y (1*r*, 4*R*)-(4-Bencilciclohexil)-*N*-[(2S,3R)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato

Etapa 1. Preparación de 8-bencilideno-1,4-dioxaspiro-[4,5]-decano

A una suspensión de NaH (0,306 g, 12,8 mmol) en DMSO (10 ml), se le añadió lentamente una disolución de bromuro de bencil-trifenilfosfonio (5,44 g, 12,8 mmol) en DMSO (30 ml) a ta. La disolución se agitó 30 min a ta y luego otros 30 min a 50°C. Después de que la mezcla bruta se tornó de color rojo oscuro, se añadió una disolución de 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona (2,0 g, 12,8 mmol) en DMSO (14 ml). La disolución se agitó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la capa acuosa se extrajo con AcOEt (3x20 ml).. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron hasta sequedad para dar un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy/AcOEt (de 100:0 a 40:60) para proporcionar el compuesto del título (1,8 g, 61%) en la forma de un sólido blanco. RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,66-1,73 (m, 2H), 1,77-1,84 (m, 2H), 2,40-2,47 (m, 2H), 2,49-2,57 (m, 2H), 3,99 (s, 4H), 6,31 (s, 1H), 7,17-7,23 (m, 3H), 7,28-7,35 (m, 2H).

Etapa 2. Preparación de 4-bencilidenociclohexanona

Bajo agitación vigorosa, a ta, se disolvió 8-bencilideno-1,4-dioxaspiro-[4,5]-decano (1,8 g, 7,81 mmol) en una mezcla de acetona/HCl (10% v/v) (70 ml:35 ml) y se dejó agitar 4 h. Se diluyó la mezcla bruta en agua y se extrajo en AcOEt (3x40 ml).. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron hasta sequedad para dar el compuesto del título puro (1,4 g, 96%) en la forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (CDCl_3): δ 2,4 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,53 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,65-2,72 (m, 2H), 2,74-2,80 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 7,21-7,27 (m, 3H), 7,32-7,39 (m, 2H).

Etapa 3. Preparación de (S,E)- y (R,Z)-4-bencilidenociclohexanol

JA una mezcla agitada de NaBH_4 en MeOH seco (10 ml), a 0°C, bajo atmósfera de nitrógeno, se le añadió 4-bencilidenociclohexanona disuelta en MeOH seco (30 ml). La mezcla bruta se dejó a 0°C durante 1h y luego se inactivó con agua (5 ml). Se evaporó el metanol por evaporación rotatoria y la mezcla bruta se disolvió en AcOEt (20 ml). La disolución orgánica se extrajo con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta sequedad para dar un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy/AcOEt (de 100:0 a 50:50) para proporcionar los compuestos del título (1,2 g, 91%) en la forma de una mezcla (relación 1:1) de dos isómeros como un aceite transparente. RMN ^1H (CDCl_3) (como una mezcla 1:1 de isómeros): δ 1,39-1,50 (m, 2H), 1,51-1,62 (m, 2H), 1,75-1,88 (m, 2H), 1,88-1,98 (m, 2H), 1,98-2,07 (m, 2H), 2,08-2,19 (m, 2H), 2,20-2,30 (m, 2H), 2,47 (dt, J = 4,9, 13,5 Hz, 2H), 2,78 (dt, J = 5,0, 13,9 Hz, 2H), 3,85-3,94 (m, 2H), 6,30 (s, 2H), 7,18-7,24 (m, 6H), 7,29-7,37 (m, 4H).

Etapa 4. Preparación de (1*r*, 4*r*)- y (1*s*, 4*s*)-4-bencilciclohexanol

Una disolución de AcOEt (60 ml) que contenía (*S,E*)- y (*R,Z*)-4-bencilidenociclohexanol (0,3 g, 1,59 mmol) se pasó por un reactor de flujo hidrogenador H-Cube[®] provisto con un cartucho de Pd/C al 10%. El sistema se ajustó a modo de hidrógeno pleno a 30°C y 1 bar (1,0 ml/min caudal de flujo). La disolución recuperada se concentró hasta sequedad para proporcionar los compuestos del título puros (0,29 g, 95%) como una mezcla (relación 1:1) de dos isómeros, en la forma de un aceite transparente. RMN ¹H (CDCl₃) (como una mezcla 1:1 de isómeros): δ 0,95-1,11 (m, 2H), 1,14-1,30 (m, 2H), 1,35-1,65 (m, 12H), 1,68-1,80 (m, 4H), 1,89-2,01 (m, 2H), 2,49 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,55 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,10-7,22 (m, 6H), 7,24-7,32 (m, 4H).

Etapas 5. Preparación de (*1r, 4r*)- y (*1s, 4s*)-4-bencilciclohexil-2-piridil carbonato y 1-carboxilato de (*1r, 4r*)- y (*1s, 4s*)-4-bencilciclohexil-2-oxopiridina

- 10 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de (*1r, 4r*)- y (*1s, 4s*)-4-bencilciclohexanol (0,67 g, 3,52 mmol) en CH₂Cl₂ seco (7 ml), se le añadieron DMAP (0,043 g, 0,35 mmol) y di-2-piridil-carbonato (0,91 g, 4,22 mmol). La mezcla de reacción se dejó reaccionar a ta durante 15h, luego se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó primero con una disolución saturada de NH₄Cl (3 ml) y posteriormente con una disolución saturada de NaHCO₃ (3x3 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para dar un aceite amarillo (1,0 g, 91%), en la forma de una mezcla de (*1r, 4r*)- y (*1s, 4s*)-4-bencilciclohexil-2-piridil carbonato y 1-carboxilato de (*1r, 4r*)- y (*1s, 4s*)-4-bencilciclohexil-2-oxopiridina. La mezcla de isómeros no se separó y se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación ulterior. MS (ESI) *m/z*: 312 [M-H]⁺, 334 [M-Na]⁺.

Etapas 6. Preparación de ácido (2*R,3S*)-2-((((1*r,4R*)-4-bencilciclohexil)-oxi)-carbonil)-amino)-3-hidroxi-butanoico y ácido (2*R,3S*)-2-((((1*s,4S*)-4-bencilciclohexil)-oxi)-carbonil)-amino)-3-hidroxi-butanoico.

- 20 A una mezcla agitada de *D*-treonina (0,150 g, 1,25 mmol) y NaHCO₃ (0,158 g, 1,89 mmol) en H₂O (3,5 ml), se le añadió la mezcla bruta que contenía (*1r, 4R*)- y (*1s, 4S*)-4-bencilciclohexil-2-piridil carbonato y 1-carboxilato de (*1r, 4r*)- y (*1s, 4s*)-4-bencilciclohexil-2-oxopiridina (0,588 g, 1,89 mmol) en THF (3,5 ml). Después de 15 h a ta, la mezcla bruta se evaporó en un evaporador giratorio para eliminar los extractos orgánicos y posteriormente se extrajo con Et₂O (3x5 ml). La fase acuosa se acidificó con disolución de HCl 2M hasta pH 2-3 y después se extrajo con AcOEt (3x10 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar los compuestos del título (0,4 g, 95%) como una mezcla (relación 6:4) de dos isómeros, en la forma de un aceite transparente. La mezcla de isómeros se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z*: 336 [M-H]⁺; (ESI) *m/z*: 334 [M-H]⁺. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) (como una mezcla de isómeros 6:4): δ 1,07 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H, isómero), 1,10 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H isómero mayor), 0,98-1,80 (m, 16H), 1,85-1,94 (m, 2H), 2,46 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,88-3,95 (m, 2H), 4,00-4,12 (m, 2H), 4,36-4,46 (m, 1H, isómero menor), 4,68-4,77 (m, 1H, isómero mayor), 6,56 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, isómero menor), 6,59 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H, isómero mayor), 7,12-7,21 (m, 6H), 7,24-7,31 (m, 4H), 12,52 (br s, 2H).

Etapas 7. Preparación de (*1s, 4S*) y (*1r, 4R*)-(4-bencilciclohexil)-*N*-[(2*S,3R*)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

- 35 Bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C, a una mezcla agitada de ácido (2*R,3S*)-2-((((1*r,4R*)-4-bencilciclohexil)-oxi)-carbonil)-amino)-3-hidroxi-butanoico y ácido (2*R,3S*)-2-((((1*s,4S*)-4-bencilciclohexil)-oxi)-carbonil)-amino)-3-hidroxi-butanoico (0,4 g, 1,20 mmol) en CH₂Cl₂ seco (40 ml), se añadió Et₃N (0,5 ml, 3,6 mmol) y subsiguientemente TBUTU (0,46 g, 1,44 mmol). La mezcla se dejó agitar 1h a 0°C y 15h a ta. Tras la conversión completa del material de partida, los compuestos orgánicos se eliminaron a presión reducida y el producto bruto resultante se absorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna típica, eluyendo con Cy/AcOEt (de 100:0 a 0:100) para dar el compuesto del título (0,167 g, 43%) como una mezcla (relación 7:3) de dos isómeros en la forma de un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 318 [M-H]⁺; (ESI) *m/z*: 316 [M-H]⁺. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) (como una mezcla de isómeros 7:3): δ 1,34 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H, isómero menor), 1,37 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, isómero mayor), 1,00-1,99 (m, 18H), 2,48 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,40-4,52 (m, 1H, isómero menor), 4,73-4,80 (m, 1H, isómero mayor), 4,81-4,92 (m, 2H), 5,36-5,47 (m, 2H), 7,13-7,23 (m, 6H), 7,24-7,34 (m, 4H), 8,12-8,23 (m, 2H).

- 45 Ejemplo 31. (*R,Z*) y (*S,E*)-(4-Bencilideneciclohexil)-*N*-[(2*S,3R*)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato

Etapas 1. Preparación de (*S,E*) y (*R,Z*)-4-bencilidenociclohexil-2-piridil-carbonato y 1-carboxilato de (*S,E*) y (*R,Z*)-4-bencilideneciclohexil-2-oxopiridina

- 50 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de (*S,E*)- y (*R,Z*)-4-bencilidenociclohexanol [para la preparación, véase el ejemplo 30] (0,45 g, 2,38 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5 ml), se le añadieron DMAP (0,029 g, 0,35 mmol) y di-2-piridil-carbonato (0,62 g, 2,86 mmol). La mezcla de reacción se dejó reaccionar a ta durante 15h, luego se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó primero con una disolución saturada de NH₄Cl (3 ml) y posteriormente con una disolución saturada de NaHCO₃ (3x3 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar un aceite amarillo (0,73 g, 98%), como una mezcla (relación 1,8:1) de (*S,E*) y (*R,Z*)-4-bencilidenociclohexil-2-piridil-carbonato y 1-carboxilato de (*S,E*) y (*R,Z*)-4-bencilideneciclohexil-2-oxopiridina. La mezcla de isómeros no se separó y se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación ulterior. MS (ESI) *m/z*: 310 [M-H]⁺, 332 [M-Na]⁺.

Etapas 2. Preparación de ácido (2*R,3S*)-2-((((*R,Z*)-4-bencilidenociclohexil)-oxi)-carbonil)-amino)-3-hidroxi-butanoico y ácido (2*R,3S*)-2-((((*S,E*)-4-bencilidenociclohexil)-oxi)-carbonil)-amino)-3-hidroxi-butanoico.

A una mezcla agitada de *D*-treonina (0,11 g, 0,92 mmol) y NaHCO₃ (0,158 g, 1,89 mmol) en H₂O (3 ml), se le añadió la mezcla bruta que contenía (*S,E*)- y (*R,Z*)-4-bencilidenociclohexil-2-piridil-carbonato y 1-carboxilato de (*S,E*)- y (*R,Z*)-4-bencilidenociclohexil-2-oxopiridina (0,43 g, 1,38 mmol) en THF (3,5 ml). Después de 15 h a ta, la mezcla bruta se evaporó en un evaporador giratorio para eliminar los extractos orgánicos y posteriormente se extrajo con Et₂O (3x5 ml). (0,43 g, 1,38 mmol) en THF (3,5 ml). Después de 15 h a ta, la mezcla bruta se evaporó en un evaporador giratorio para eliminar los extractos orgánicos y posteriormente se extrajo con Et₂O (3x5 ml). La fase acuosa se acidificó con disolución de HCl 2M hasta pH 2-3 y después se extrajo con AcOEt (3x10 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (0,24 g, 76%) como una mezcla (relación 1:1) de isómeros, como un aceite transparente. La mezcla de isómeros se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z*: 334 [M-H]⁺; (ESI) *m/z*: 332 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆) (como una mezcla de isómeros 1:1): δ 1,07-1,15 (m, 6H), 1,43-1,72 (m, 4H), 1,79-2,00 (m, 4H), 2,19-2,37 (m, 4H), 2,38-2,49 (m, 4H), 2,57-2,72 (m, 2H), 3,95 (dd, *J* = 3,4, 8,9 Hz, 2H), 4,03-4,12 (m, 2H), 4,72-4,82 (m, 2H), 6,70 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,18-7,27 (m, 6H), 7,30-7,39 (m, 4H), 12,48 (s, 2H).

Etapas 3. Preparación de (*R,Z*) y (*S,E*)-(4-bencilidenociclohexil)-*N*-[(2*S*,3*R*)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C, a una mezcla agitada de ácido (2*R*,3*S*)-2-((((*R,Z*)-4-bencilidenociclohexil)-oxi)-carbonil)-amino)-3-hidroxi-butanoico y ácido (2*R*,3*S*)-2-((((*S,E*)-4-bencilidenociclohexil)-oxi)-carbonil)-amino)-3-hidroxi-butanoico (0,23 g, 0,7 mmol) en CH₂Cl₂ seco (23 ml), se le añadió Et₃N (0,29 ml, 2,12 mmol) y luego TBTU (0,27 g, 0,85 mmol). La mezcla se dejó agitar 1h a 0°C y 15h a ta. Tras la conversión completa del material de partida, los compuestos orgánicos se eliminaron a presión reducida y el producto bruto resultante se absorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna típica, eluyendo con Cy/AcOEt (de 100:0 a 0:100) para dar los compuestos del título (0,125 g, 56%) como una mezcla (relación 1:1) de diastereoisómeros en la forma de un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 316 [M-H]⁺, 338 [M-Na]⁺; (ESI) *m/z*: 314 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆) (como una mezcla de isómeros 1:1): δ 1,35 (d, *J* = 1,4, 6,3 Hz, 6H), 1,42-1,67 (m, 4H), 1,81-2,02 (m, 4H), 2,17-2,35 (m, 4H), 2,37-2,46 (m, 2H), 2,57-2,68 (m, 2H), 4,73-4,82 (m, 2H), 4,85 (dq, *J* = 6,3 Hz, 2H), 5,43 (dd, *J* = 6,3, 9,4 Hz, 2H), 6,31 (s, 2H), 7,17-7,25 (m, 6H), 7,29-7,36 (m, 4H), 8,23 (d, *J* = 9,4 Hz, 2H).

Ejemplo 32. 5-Fenilpentil-*N*-[(2*S*,3*S*)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Etapas 1. Preparación de 1-carboxilato de 5-fenil-pentil-2-piridil-carbonato y 5-fenil-pentil-2-oxopiridina

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de 5-fenilpentan-1-ol (0,38 g, 2,34 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml), se le añadieron DMAP (0,028 g, 0,23 mmol) y di-2-piridil-carbonato (0,61 g, 2,80 mmol). La mezcla de reacción se dejó reaccionar a ta durante 15h, luego se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó primero con una disolución saturada de NH₄Cl (3 ml) y posteriormente con una disolución saturada de NaHCO₃ (3x3 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para dar un aceite amarillo (0,64 g, cuant.), como una mezcla (relación 1,8:1) de 5-fenil-pentil-2-piridil-carbonato y 1-carboxilato de 5-fenil-pentil-2-oxopiridina. La mezcla de isómeros no se separó y se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación ulterior. MS (ESI) *m/z*: 286 [M-H]⁺, 308 [M-Na]⁺.

Etapas 2. Preparación de ácido (2*S*,3*S*)-3-hidroxi-2-(5-fenilpentoxicarbonilamino)-butanoico

A una mezcla de *L*-alo-treonina (0,150 g, 1,25 mmol) y NaHCO₃ (0,158 g, 1,89 mmol) en H₂O (3,5 ml), se añadió la mezcla bruta que contenía 1-(4-fenilfenil)etil-2-piridil-carbonato y 1-carboxilato de 5-fenil-pentil-2-oxopiridina (0,538 g, 1,89 mmol) en THF (3,5 ml). Después de 15 h a ta, la mezcla bruta se evaporó en un evaporador giratorio para eliminar los extractos orgánicos y posteriormente se extrajo con Et₂O (3x5 ml). La fase acuosa se acidificó con disolución de HCl 2M hasta pH 2-3 y después se extrajo con AcOEt (3x10 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (0,35 g, 89%) en la forma de un aceite transparente, que se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación. MS (ESI) *m/z*: 310 [M-H]⁺; (ESI) *m/z*: 308 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,08 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 1,28-1,39 (m, 2H), 1,50-1,64 (m, 4H), 2,57 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 3,83-3,98 (m, 4H), 7,12 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,14-7,21 (m, 3H), 7,23-7,30 (m, 2H) 12,32 (br s, 1H).

Etapas 3. Preparación de 5-fenilpentil-*N*-[(2*S*,3*S*)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C, a una mezcla agitada de ácido (2*S*,3*S*)-3-hidroxi-2-(5-fenilpentoxicarbonilamino)-butanoico (0,35 g, 1,13 mmol) en CH₂Cl₂ seco (35 ml), se le añadió Et₃N (0,47 ml, 3,39 mmol) y posteriormente TBTU (0,43 g, 1,35 mmol). La mezcla se dejó agitar 1h a 0°C y 15h a ta. Tras la conversión completa del material de partida, los compuestos orgánicos se eliminaron a presión reducida y el producto bruto resultante se absorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna típica, eluyendo con Cy/AcOEt (de 100:0 a 0:100) para dar el compuesto del título (0,223 g, 76%) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 292 [M-H]⁺; (ESI) *m/z*: 290 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,28-1,39 (m, 2H), 1,48 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 1,54-1,65 (m, 4H), 2,57 (t, *J* = 8,4, 16,2 Hz, 2H), 4,00 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,64-4,80 (m, 2H), 7,14-7,23 (m, 3H), 7,23-7,33 (m, 2H), 8,05 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H).

Ejemplo 33. Fenetil-*N*-[(2*S*,3*R*)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Etapas 1. Preparación de fenetil-2-piridil-carbonato y 1-carboxilato de fenetil-2-oxopiridina

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de 2-feniletanol (0,3 g, 2,45 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml), se le añadieron DMAP (0,030 g, 0,24 mmol) y di-2-piridil-carbonato (0,64 g, 2,94 mmol). La mezcla de reacción se dejó reaccionar a ta durante 15h, luego se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó primero con una disolución saturada de NH₄Cl (3 ml) y posteriormente con una disolución saturada de NaHCO₃ (3x3 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar un aceite amarillo (0,55 g, 92%), en la forma de una mezcla (relación 1,8:1) de fenetil-2-piridil-carbonato y 1-carboxilato de fenetil-2-oxopiridina. La mezcla de isómeros no se separó y se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación ulterior. MS (ESI) *m/z*: 244 [M-H]⁺, 266 [M-Na]⁺.

Etapas 2. Preparación de ácido (2R,3S)-3-Hidroxi-2-(fenetiloxycarbonilamino)-butanoico

A una mezcla agitada de *D*-treonina (0,150 g, 1,25 mmol) y NaHCO₃ (0,158 g, 1,89 mmol) en H₂O (3,5 ml), se le añadió la mezcla bruta que contenía fenetil-2-piridil-carbonato y 1-carboxilato de fenetil-2-oxopiridina (0,459 g, 1,89 mmol) en THF (3,5 ml). Después de 15 h a ta, la mezcla bruta se evaporó en un evaporador giratorio para eliminar los extractos orgánicos y posteriormente se extrajo con Et₂O (3x5 ml). La fase acuosa se acidificó con disolución de HCl 2M hasta pH 2-3 y después se extrajo con AcOEt (3x10 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (0,35 g, 89%) en la forma de un aceite transparente, que se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación. MS (ESI) *m/z*: 268 [M-H]⁺; (ESI) *m/z*: 266 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,09 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 2,89 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,94 (dd, *J* = 3,4, 9,0 Hz, 1H), 4,04-4,11 (m, 1H), 4,13-4,24 (m, 2H), 6,75 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,20-7,33 (m, 5H) 11,95 (br s, 1H).

Etapas 3. Preparación de fenetil-*N*-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C, a una mezcla agitada de ácido (2R,3S)-3-hidroxi-2-(fenetiloxycarbonilamino)-butanoico (0,35 g, 1,30 mmol) en CH₂Cl₂ seco (35 ml), se le añadió Et₃N (0,54 ml, 3,90 mmol) y posteriormente TBTU (0,50 g, 1,56 mmol). La mezcla se dejó agitar 1h a 0°C y 15h a ta. Tras la conversión completa del material de partida, los compuestos orgánicos se eliminaron a presión reducida y el producto bruto resultante se absorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna típica, eluyendo con Cy/AcOEt (de 100:0 a 0:100) para dar el compuesto del título (0,185 g, 57%) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 250 [M-H]⁺; (ESI) *m/z*: 249 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,33 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 2,89 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,15-4,29 (m, 2H), 4,84 (dq, *J* = 6,3 Hz, 1H), 5,40 (dd, *J* = 6,1, 9,4 Hz, 1H), 7,19-7,36 (m, 5H), 8,23 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H).

Ejemplo 34. 6-Fenilhexil-*N*-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Etapas 1. Preparación de 1-carboxilato de 6-fenilhexil-2-piridil-carbonato y 6-fenilhexil-2-oxopiridina

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de 6-fenilhexan-1-ol (0,3 g, 1,68 mmol) en CH₂Cl₂ seco (3 ml), se le añadieron DMAP (0,02 g, 0,17 mmol) y di-2-piridil-carbonato (0,44 g, 2,02 mmol). La mezcla de reacción se dejó reaccionar a ta durante 15h, luego se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó primero con una disolución saturada de NH₄Cl (3 ml) y posteriormente con una disolución saturada de NaHCO₃ (3x3 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar un aceite amarillo (0,43 g, 86%), como una mezcla (relación 1,8:1) de 6-fenilhexil-2-piridil-carbonato y 1-carboxilato 6-fenilhexil-2-oxopiridina. La mezcla de isómeros no se separó y se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación ulterior. MS (ESI) *m/z*: 300 [M-H]⁺, 322 [M-Na]⁺.

Etapas 2. Preparación de ácido (2R,3S)-3-hidroxi-2-(6-fenilhexoxycarbonilamino)-butanoico

A una mezcla agitada de *D*-treonina (0,12 g, 1,0 mmol) y NaHCO₃ (0,13 g, 1,5 mmol) en H₂O (3,5 ml), se le añadió la mezcla bruta que contenía 6-fenilhexil-2-piridil-carbonato y 1-carboxilato de 6-fenilhexil-2-oxopiridina (0,45 g, 1,5 mmol) en THF (3,5 ml). Después de 15 h a ta, la mezcla bruta se evaporó en un evaporador giratorio para eliminar los extractos orgánicos y posteriormente se extrajo con Et₂O (3x5 ml). La fase acuosa se acidificó con disolución de HCl 2M hasta pH 2-3 y después se extrajo con AcOEt (3x10 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (0,25 g, 78%) en la forma de un aceite transparente, que se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación. MS (ESI) *m/z*: 324 [M-H]⁺; (ESI) *m/z*: 322 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,08 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,24-1,40 (m, 4H), 1,46-1,63 (m, 4H), 2,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,88-3,99 (m, 3H), 4,00-4,12 (m, 1H), 6,67 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,13-7,21 (m, 3H), 7,22-7,31 (m, 2H), 12,40 (br s, 1H).

Etapas 3. Preparación de 6-fenilhexil-*N*-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C, a una mezcla agitada de ácido (2R,3S)-3-hidroxi-2-(6-fenilhexoxycarbonilamino)-butanoico (0,25 g, 0,78 mmol) en CH₂Cl₂ seco (25 ml), se le añadió Et₃N (0,33 ml, 2,35 mmol) y posteriormente TBTU (0,30 g, 1,2 mmol). La mezcla se dejó agitar 1h a 0°C y 15h a ta. Tras la conversión completa del material de partida, los compuestos orgánicos se eliminaron a presión reducida y el producto bruto resultante se absorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna típica, eluyendo con Cy/AcOEt (de 100:0 a 0:100) para dar el compuesto del título (0,12 g, 50%) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 306 [M-H]⁺; (ESI) *m/z*: 304 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,26-1,39 (m, 4H), 1,34 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,48-1,65 (m, 4H), 2,54-2,61 (m, 2H), 3,91-4,06 (m, 2H), 4,84 (dq, *J* = 6,3 Hz, 1H), 5,41 (dd, *J* = 6,1, 9,4 Hz, 1H), 7,11-7,31 (m, 5H), 8,19 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H).

Ejemplo 35. 5-Ciclohexilpentil-*N*-[(2*S*,3*R*)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Etapa 1. Preparación de 5-ciclohexilpentan-1-ol

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a 0 °C, a una mezcla en agitación de disolución de LiAlH₄ 2M (13,04 ml, 26,08 mmol) en Et₂O seco (67 ml), se le añadió gota a gota ácido 5-ciclohexilpentanoico (1,2 g, 6,52 mmol) en Et₂O seco (2 ml). La mezcla se dejó reaccionar a ta durante 4h, luego tras la conversión total del material de partida a 0 °C, se añadieron muy lentamente H₂O (13,04 ml), disolución de KOH 3M (13,04) y H₂O (43,65 ml). La mezcla se agitó durante 1h a 0 °C, se filtró para eliminar el residuo sólido y la fase orgánica remanente se secó sobre Na₂SO₄. La disolución orgánica se filtró nuevamente y se concentró hasta sequedad para dar el compuesto del título (0,98 g, 88%) en la forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 0,77-0,93 (m, 2H), 1,06-1,34 (m, 10H), 1,35-1,47 (m, 2H), 1,56-1,76 (m, 5H), 3,37 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H).

Etapa 2. Preparación de 1-carboxilato de 5-ciclohexilpentil 2-piridil carbonato y 5-ciclohexilpentil 2-oxopiridina

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de 5-ciclohexilpentan-1-ol (0,55 g, 3,23 mmol) en CH₂Cl₂ seco (3 ml), se le añadieron DMAP (0,04 g, 0,32 mmol) y di-2-piridil-carbonato (0,91 g, 4,19 mmol). La mezcla de reacción se dejó reaccionar a ta durante 15h, luego se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó primero con una disolución saturada de NH₄Cl (3 ml) y posteriormente con una disolución saturada de NaHCO₃ (3x3 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar un aceite amarillo (0,92 g, 98%), como una mezcla (relación 1,8:1) de 5-ciclohexilpentil 2-piridil carbonato y 1-carboxilato de 5-ciclohexilpentil 2-oxopiridina. La mezcla de isómeros no se separó y se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación ulterior. MS (ESI) *m/z*: 292 [M-H]⁺, 314 [M-Na]⁺.

Etapa 3. Preparación de ácido (2*R*,3*S*)-2-(5-ciclohexilpentoxycarbonilamino)-3-hidroxi-butanoico

A una mezcla agitada de *D*-treonina (0,15 g, 1,25 mmol) y NaHCO₃ (0,16 g, 1,89 mmol) en H₂O (3,5 ml), se añadió la mezcla bruta que contenía carbonato de 5-ciclohexilpentil 2-piridilo y 1-carboxilato de 5-ciclohexilpentil 2-oxopiridina (0,55 g, 1,5 mmol) en THF (3,5 ml). Después de 15 h a ta, la mezcla bruta se evaporó en un evaporador giratorio para eliminar los extractos orgánicos y posteriormente se extrajo con Et₂O (3x5 ml). La fase acuosa se acidificó con disolución de HCl 2M hasta pH 2-3 y después se extrajo con AcOEt (3x10 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (0,32 g, 81%) en la forma de un aceite transparente, que se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación. MS (ESI) *m/z*: 316 [M-H]⁺; (ESI) *m/z*: 314 [M-H]⁺. RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 0,77-0,93 (m, 2H), 1,02-1,37 (m, 13H), 1,45-1,72 (m, 7H), 3,88-3,99 (m, 3H), 4,01-4,11 (m, 1H), 6,66 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 11,77 (br s, 1H).

Etapa 4. Preparación de 5-ciclohexilpentil-*N*-[(2*S*,3*R*)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C, a una mezcla agitada de ácido (2*R*,3*S*)-2-(5-ciclohexilpentoxycarbonilamino)-3-hidroxi-butanoico (0,32 g, 1,02 mmol) en CH₂Cl₂ seco (30 ml), se le añadió Et₃N (0,43 ml, 3,08 mmol) y posteriormente TBTU (0,39 g, 1,2 mmol). La mezcla se dejó agitar 1h a 0 °C y 15h a ta. Tras la conversión completa del material de partida, los compuestos orgánicos se eliminaron a presión reducida y el producto bruto resultante se absorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna típica, eluyendo con Cy/AcOEt (de 100:0 a 0:100) para dar el compuesto del título (0,12 g, 39%) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 298 [M-H]⁺; (ESI) *m/z*: 296 [M-H]⁺. RMN ¹H δ 0,78-0,93 (m, 2H), 1,05-1,33 (m, 10H), 1,36 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,51-1,72 (m, 7H), 3,92-4,09 (m, 2H), 4,86 (dq, *J* = 6,3 Hz, 1H), 5,42 (dd, *J* = 6,1, 9,4 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H).

Ejemplo 36. 2-Fenetiloxietil-*N*-[(2*S*,3*R*)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Etapa 1. Preparación de ácido 2-fenetiloxiacético

A una mezcla agitada de alcohol fenetílico (1,0 g, 8,18 mmol) en DMSO (16 ml) bajo flujo de nitrógeno, se le añadió NaH (0,39 g, 16,37 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a 60 °C durante 10 min. Después de la adición de ácido cloroacético (0,77 g, 8,18 mmol), la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla enfriada se vertió luego en H₂O y la fase acuosa se acidificó hasta pH 1,0 con disolución HCl 2,0 N. La fase acuosa se extrajo luego con EtOAc (3x20 ml), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ para dar el compuesto del título (1,11 g, 75%), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 2,83 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,67 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 7,15 - 7,32 (m, 5H), 12,64 (s, 1H).

Etapa 2. Preparación de 2-fenetiloxietanol

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a 0 °C, a una mezcla en agitación de LiAlH₄ (0,93 g, 24,63 mmol) en Et₂O seco (60 ml), se le añadió gota a gota ácido 2-fenetiloxiacético (1,1 g, 6,15 mmol) en Et₂O seco (6 ml). La mezcla se dejó reaccionar a ta durante 4 h, luego se añadieron muy lentamente a 0 °C H₂O (0,93 ml), disolución de KOH 3,0 M (0,93 ml) y H₂O (3,12 ml). La mezcla se agitó durante 1h a 0 °C, se filtró para eliminar el residuo sólido y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La disolución orgánica se filtró nuevamente y se concentró hasta sequedad. La mezcla bruta se purificó por cromatografía en columna, usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy:EtOAc (de 100:0 a 60:40) proporcionando el compuesto del título (0,69 g, 68%) como un aceite incoloro. RMN ¹H (DMSO-

δ : 2,81 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,40 - 3,44 (m, 2H), 3,45-3,51 (m, 2H), 3,60 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,55 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,15 - 7,30 (m, 5H).

Etapas 3. Preparación de 2-fenetiloxietil 2-piridil carbonato y 2-fenetiloxietil-2-oxopiridina-1-carboxilato

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de 2-fenetiloxietanol (0,35 g, 2,11 mmol) en CH_2Cl_2 seco (3,5 ml), se le añadieron DMAP (0,025 g, 0,21 mmol) y di-2-piridil carbonato (0,54 g, 2,53 mmol). La mezcla de reacción se dejó a ta durante 17h, se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó primero con una disolución saturada de NH_4Cl (3,0 ml) y posteriormente con una disolución saturada de NaHCO_3 (3x3 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a sequedad para dar un aceite anaranjado (0,57 g, 88%) como una mezcla (relación 1.8:1) de 2-fenetiloxietil-2-piridil-carbonato y -2-fenetiloxietil-2-oxopiridina-1-carboxilato. La mezcla de isómeros no se separó y se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación ulterior. MS (ESI) m/z : 310 $[\text{M}-\text{Na}]^+$, 288 $[\text{M}-\text{H}]^+$.

Etapas 4. Preparación de ácido (2R,3S)-3-hidroxi-2-(2-fenetiloxietoxi-carbonilamino)-butanoico

A una mezcla agitada de *D*-treonina (0,15 g, 1,25 mmol) y NaHCO_3 (0,16 g, 1,25 mmol) en H_2O (3,0 ml), se le añadió la mezcla isomérica que contenía carbonato de 2-fenetiloxietil-2-piridilo y 2-fenetiloxietil-2-oxopiridina-1-carboxilato (0,54 g, 1,89 mmol) en THF (3,0 ml). Después de 15 h a ta, la mezcla bruta se evaporó en un evaporador giratorio para eliminar los extractos orgánicos y posteriormente se extrajo con Et_2O (3x5 ml). La fase acuosa se acidificó con disolución de HCl 2,0 M hasta pH 2-3 y después se extrajo con EtOAc (3x10 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (0,38 g, 94%) en la forma de un aceite transparente, que se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación. MS (ESI) m/z : 312 $[\text{M}-\text{H}]^+$; (ESI) m/z : 310 $[\text{M}-\text{H}]^-$. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,09 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,81 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,55 - 3,66 (m, 4H), 3,93 (dd, $J = 3,4, 8,9$ Hz, 1H), 4,00 - 4,15 (m, 3H), 6,83 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,14 - 7,32 (m, 5H), 12,20 (s, 1H).

Etapas 5. Preparación de 2-fenetiloxietil-*N*-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C, a una mezcla agitada de ácido (2R,3S)-3-hidroxi-2-(2-fenetiloxietoxi-carbonilamino)-butanoico (0,46 g, 1,18 mmol) en CH_2Cl_2 seco (35 ml), se le añadió Et_3N (0,49 ml, 3,55 mmol) y posteriormente TBTU (0,30 g, 1,42 mmol). La mezcla se dejó agitar 1h a 0°C y 15h a ta. Tras la conversión completa del material de partida, los compuestos orgánicos se eliminaron a presión reducida y el producto bruto resultante se absorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna típica, eluyendo con Cy:EtOAc (de 100:0 a 0:100) para dar el compuesto del título puro (0,18 g, 60%) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z : 294 $[\text{M}-\text{H}]^+$; (ESI) m/z : 292 $[\text{M}-\text{H}]^-$. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,35 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,81 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,59 (t, 1H), 3,62 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,05 - 4,21 (m, 2H), 4,85 (dq, $J = 6,3$ Hz, 1H), 5,43 (dd, $J = 6,1, 9,4$ Hz, 1H), 7,15 - 7,33 (m, 5H), 8,33 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H).

Ejemplo 37. 5-Fenilpentil-*N*-[(2R,3S)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato.

Etapas 1. Preparación de 1-carboxilato de 5-fenil-pentil-2-piridil-carbonato and 5-fenil-pentil-2-oxopiridina

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de 5-fenilpentan-1-ol (0,38 g, 2,34 mmol) en CH_2Cl_2 (2,0 ml), se le añadieron DMAP (0,028 g, 0,23 mmol) y di-2-piridil-carbonato (0,61 g, 2,80 mmol). La mezcla de reacción se dejó reaccionar a ta durante 15h, luego se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó primero con una disolución saturada de NH_4Cl (3,0 ml) y posteriormente con una disolución saturada de NaHCO_3 (3x3 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta sequedad para dar un aceite amarillo (0,64 g, cuant.), como una mezcla (relación 1,8:1) de 5-fenil-pentil-2-piridil-carbonato y 1-carboxilato de 5-fenil-pentil-2-oxopiridina. La mezcla de isómeros no se separó y se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación ulterior. MS (ESI) m/z : 286 $[\text{M}-\text{H}]^+$, 308 $[\text{M}-\text{Na}]^+$.

Etapas 2. Preparación de ácido (2S,3R)-2-(5-fenilpentoxi-carbonilamino)-3-hidroxi-butanoico

A una mezcla agitada de *L*-treonina (0,150 g, 1,25 mmol) y NaHCO_3 (0,158 g, 1,89 mmol) en H_2O (3,5 ml), se le añadió la mezcla bruta que contenía 5-fenil-pentil-2-piridil-carbonato y 1-carboxilato de 5-fenil-pentil-2-oxopiridina (0,538 g, 1,89 mmol) en THF (3,5 ml). Después de 15 h a ta, la mezcla bruta se evaporó en un evaporador giratorio para eliminar los extractos orgánicos y posteriormente se extrajo con Et_2O (3x5 ml). La fase acuosa se acidificó con disolución de HCl 2,0 M hasta pH 2-3 y después se extrajo con EtOAc (3x10 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (0,33 g, 88%) en la forma de un aceite transparente, que se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación. MS (ESI) m/z : 332 $[\text{M}-\text{Na}]^+$, 327 $[\text{M}-\text{NH}_4]^+$; (ESI) m/z : 308 $[\text{M}-\text{H}]^-$. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,08 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,29-1,39 (m, 2H), 1,53-1,63 (m, 4H), 2,57 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 3,89-3,99 (m, 3H), 4,01-4,11 (m, 1H), 6,67 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,13-7,30 (m, 5H), 12,33 (s, 1H).

Etapas 3. Preparación de 5-fenilpentil-*N*-[(2R,3S)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato.

Bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C, a una mezcla agitada de ácido (2S,3R)-3-hidroxi-2-(5-fenilpentoxi-carbonilamino)-butanoico (0,3 g, 0,89 mmol) en CH_2Cl_2 seco (30 ml), se le añadió Et_3N (0,37 ml, 2,67 mmol) y posteriormente TBTU (0,34 g, 1,06 mmol). La mezcla se dejó agitar 1h a 0°C y 15h a ta. Tras la conversión completa del material de partida, los compuestos orgánicos se eliminaron a presión reducida y el producto bruto resultante se

absorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna típica, eluyendo con Cy:EtOAc (de 100:0 a 0:100) para dar el compuesto del título (0,18 g, 70%) en forma de un sólido blanco. $[\alpha]^{25}_D +21,3$ (c 0,1, CHCl₃). MS (ESI) m/z : 292 [M-H]⁺; (ESI) m/z : 290 [M-H]⁻. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,37-1,28 (m, 2H), 1,33 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,64-1,53 (m, 4H), 2,57 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 4,06-3,93 (m, 2H), 4,84 (dq, J = 6,1, 6,4 Hz, 1H), 5,40 (dd, J = 6,1, 9,4 Hz, 1H), 7,30-7,13 (m, 5H), 8,19 (d, J = 9,4 Hz, 1H).

Ejemplo 38. 5-Fenilpentil-N-[(2R,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Etapas 1. Preparación de 1-carboxilato de 5-fenil-pentil-2-piridil-carbonato y 5-fenil-pentil-2-oxopiridina

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de 5-fenilpentan-1-ol (0,38 g, 2,34 mmol) en CH₂Cl₂ (2,0 ml), se le añadieron DMAP (0,028 g, 0,23 mmol) y di-2-piridil-carbonato (0,61 g, 2,80 mmol). La mezcla de reacción se dejó reaccionar a ta durante 15h, luego se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó primero con una disolución saturada de NH₄Cl (3,0 ml) y posteriormente con una disolución saturada de NaHCO₃ (3x3 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para dar un aceite amarillo (0,64 g, cuant.), como una mezcla (relación 1,8:1) de 5-fenil-pentil-2-piridil-carbonato y 1-carboxilato de 5-fenil-pentil-2-oxopiridina. La mezcla de isómeros no se separó y se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación ulterior. MS (ESI) m/z : 286 [M-H]⁺, 308 [M-Na]⁺.

Etapas 2. Preparación de ácido (2R,3R)-2-(5-fenilpentoxycarbonilamino)-3-hidroxi-butanoico

A una mezcla agitada de D-allo-treonina (0,10 g, 0,83 mmol) y NaHCO₃ (0,11 g, 1,25 mmol) en H₂O (3,5 ml), se le añadió la mezcla bruta que contenía 5-fenil-pentil-2-piridil-carbonato y 1-carboxilato de 5-fenil-pentil-2-oxopiridina (0,36 g, 1,25 mmol) en THF (3,0 ml). Después de 15 h a ta, la mezcla bruta se evaporó en un evaporador giratorio para eliminar los extractos orgánicos y posteriormente se extrajo con Et₂O (3x5 ml). La fase acuosa se acidificó con disolución de HCl 2,0 M hasta pH 2-3 y después se extrajo con EtOAc (3x10 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (0,23 g, 89%) en la forma de un aceite incoloro, que se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación. MS (ESI) m/z : 332 [M-Na]⁺, 327 [M-NH₄]⁺; (ESI) m/z : 308 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,08 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,28-1,39 (m, 2H), 1,59 (t, J = 9,0 Hz, 4H), 2,57 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,80-4,00 (m, 4H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13-7,22 (m, 3H), 7,22-7,31 (m, 2H), 12,33 (s, 1H).

Etapas 3. Preparación de 5-fenilpentil-N-[(2R,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C, a una mezcla agitada de ácido (2R,3R)-3-hidroxi-2-(5-fenilpentoxycarbonilamino)-butanoico (0,23 g, 0,74 mmol) en CH₂Cl₂ seco (23 ml), se le añadió Et₃N (0,31 ml, 2,22 mmol) y posteriormente TBTU (0,28 g, 0,88 mmol). La mezcla se dejó agitar 1h a 0°C y 15h a ta. Tras la conversión completa del material de partida, los compuestos orgánicos se eliminaron a presión reducida y el producto bruto resultante se absorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna típica, eluyendo con Cy:EtOAc (de 100:0 a 0:100) para dar el compuesto del título (0,15 g, 69%) en forma de un sólido blanco. $[\alpha]^{25}_D +28,23$ (c 0,1, CHCl₃). MS (ESI) m/z : 292 [M-H]⁺; (ESI) m/z : 290 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,38-1,27 (m, 2H), 1,47 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,64-1,53 (m, 4H), 2,59-2,54 (m, 2H), 3,98 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,77-4,64 (m, 2H), 7,21-7,13 (m, 3H), 7,31-7,24 (m, 2H), 8,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H).

Ejemplo 39. Hexil-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Etapas 1. Preparación de hexil-2-piridil-carbonato and hexil-2-oxopiridina-1-carboxilato

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de hexan-1-ol (0,3 g, 2,93 mmol) en CH₂Cl₂ seco (3,0 ml), se le añadieron DMAP (0,03 g, 0,29 mmol) y di-2-piridil-carbonato (0,76 g, 3,52 mmol). La mezcla de reacción se dejó reaccionar a ta durante 15h, luego se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó primero con una disolución saturada de NH₄Cl (3,0 ml) y posteriormente con una disolución saturada de NaHCO₃ (3x3 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar un aceite amarillo (0,58 g, 90%), en la forma de una mezcla (relación 1,8:1) de hexil-2-piridil-carbonato y hexil-2-oxopiridina-1-carboxilato. La mezcla de isómeros no se separó y se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación ulterior. MS (ESI) m/z : 224 [M-H]⁺, 246 [M-Na]⁺.

Etapas 2. Preparación de ácido (2R, 3S)-3-hidroxi-2-(hexoxycarbonilamino)-butanoico

A una mezcla agitada de D-treonina (0,150 g, 1,25 mmol) y NaHCO₃ (0,158 g, 1,89 mmol) en H₂O (3,5 ml), se le añadió la mezcla bruta que contenía hexil-2-piridil-carbonato y hexil-2-oxopiridina-1-carboxilato (0,45 g, 1,89 mmol) en THF (3,5 ml). Después de 15 h a ta, la mezcla bruta se evaporó en un evaporador giratorio para eliminar los extractos orgánicos y posteriormente se extrajo con Et₂O (3x5 ml). La fase acuosa se acidificó con disolución de HCl 2,0 M hasta pH 2-3 y después se extrajo con EtOAc (3x10 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (0,27 g, 88%) en la forma de un aceite transparente, que se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,83-0,90 (m, 3H), 1,08 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,21-1,36 (m, 6H), 1,49-1,59 (m, 2H), 3,89-3,99 (m, 3H), 4,01-4,11 (m, 1H), 6,67 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 12,30 (br s, 1H).

Etapas 3. Preparación de hexil-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxooxetan-3-il]-carbamato

Bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C, a una mezcla agitada empleando ácido (2*R*,3*S*)-2-(hexoxicarbonilamino)-3-hidroxi-butanoico (0,27 g, 1,10 mmol) en CH₂Cl₂ seco (27 ml), se le añadió Et₃N (0,46 ml, 3,31 mmol) y posteriormente TBTU (0,42 g, 1,32 mmol). La mezcla se dejó agitar 1h a 0°C y 15h a ta. Tras la conversión completa del material de partida, los compuestos orgánicos se eliminaron a presión reducida y el producto bruto resultante se absorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna típica, eluyendo con Cy:EtOAc (de 100:0 a 0:100) para dar el compuesto del título (0,18 g, 73%) en forma de un sólido blanco. $[\alpha]_D^{25}$ -25,1 (c 0,1, CHCl₃). MS (ESI) *m/z*: 230 [M-H]⁺; (ESI) *m/z*: 228 [M-H]⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,86 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,38-1,21 (m, 6H), 1,34 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,62-1,50 (m, 2H), 4,07-3,93 (m, 2H), 4,84 (dq, J = 6,1, 6,4 Hz, 1H), 5,40 (dd, J = 6,1, 9,3 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 9,3 Hz, 1H).

10 Ejemplo 40. Heptil-*N*-[(2*S*,3*R*)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Etapas 1. Preparación de heptil-2-piridil-carbonato and heptil-2-oxopiridina-1-carboxilato

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de heptan-1-ol (0,3 g, 2,58 mmol) en CH₂Cl₂ seco (3,0 ml), se le añadieron DMAP (0,03 g, 0,29 mmol) y di-2-piridil-carbonato (0,67 g, 3,1 mmol). La mezcla de reacción se dejó reaccionar a ta durante 15h, luego se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó primero con una disolución saturada de NH₄Cl (3,0 ml) y posteriormente con una disolución saturada de NaHCO₃ (3x3 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar un aceite amarillo (0,59 g, 96%), en la forma de una mezcla (relación 1,8:1) de heptil-2-piridil-carbonato y heptil-2-oxopiridina-1-carboxilato. La mezcla de isómeros no se separó y se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación ulterior. MS (ESI) *m/z*: 238 [M-H]⁺, 260 [M-Na]⁺.

Etapas 2. Preparación de ácido (2*R*, 3*S*)-3-hidroxi-2-(heptoxicarbonilamino)-butanoico

A una mezcla agitada of *D*-treonina (0,15 g, 1,25 mmol) y NaHCO₃ (0,158 g, 1,89 mmol) en H₂O (3,5 ml), se le añadió la mezcla bruta que contenía heptil-2-piridil-carbonato y heptil-2-oxopiridina-1-carboxilato (0,45 g, 1,89 mmol) en THF (3,5 ml). Después de 15 h a ta, la mezcla bruta se evaporó en un evaporador giratorio para eliminar los extractos orgánicos y posteriormente se extrajo con Et₂O (3x5 ml). La fase acuosa se acidificó con disolución de HCl 2,0 M hasta pH 2-3 y después se extrajo con EtOAc (3x10 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (0,3 g, 91%) en la forma de un aceite transparente, que se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,86 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,08 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,18-1,36 (m, 8H), 1,46-1,61 (m, 2H), 3,87-4,01 (m, 3H), 4,01-4,14 (m, 1H), 6,67 (d, J = 9,0 Hz, 1H) 12,20 (br s, 1H).

Etapas 3. Preparación de heptil-*N*-[(2*S*,3*R*)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C, a una mezcla agitada empleando ácido (2*R*,3*S*)-2-(heptoxicarbonilamino)-3-hidroxi-butanoico (0,3 g, 1,14 mmol) en CH₂Cl₂ seco (30 ml), se le añadió Et₃N (0,48 ml, 3,44 mmol) y posteriormente TBTU (0,44 g, 1,37 mmol). La mezcla se dejó agitar 1h a 0°C y 15h a ta. Tras la conversión completa del material de partida, los compuestos orgánicos se eliminaron a presión reducida y el producto bruto resultante se absorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna típica, eluyendo con Cy:EtOAc (de 100:0 a 0:100) para dar el compuesto del título (0,10 g, 37%) en forma de un sólido blanco. $[\alpha]_D^{25}$ -23,1 (c 0,1, CHCl₃). MS (ESI) *m/z*: 244 [M-H]⁺; (ESI) *m/z*: 242 [M-H]⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,86 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,32-1,20 (m, 8H), 1,34 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,60-1,49 (m, 2H), 4,07-3,93 (m, 2H), 4,84 (dq, J = 6,1, 6,4 Hz, 1H), 5,40 (dd, J = 6,1, 9,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 9,4 Hz, 1H).

Compuesto de referencia 41.5-Fenilpentil-*N*-metil-*N*-[(2*S*,3*R*)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

40 Etapas 1. Preparación de ácido (2*R*,3*S*)-3-benciloxi-2-[*terc*-butoxicarbonil-(metil)-amino]-butanoico.

En un matraz con fondo redondo, bajo atmósfera de argón, se disolvió ácido (2*R*,3*S*)-3-benciloxi-2-(*terc*-butoxicarbonil-amino)-butanoico comercialmente disponible en THF (15 ml). Posteriormente a 0 °C, se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,21 g, 5,33 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se dejó agitar a la misma temperatura durante 10 min y luego se añadió MeI (0,95 ml, 15,22 mmol) seguido de DMF (0,75 ml) en secuencias. La reacción se dejó durante 2,0 h a 0 °C y durante 15 h a ta, luego se inactivó con H₂O (15 ml), se diluyó con EtOAc (30 ml) y se acidificó hasta pH 2 por adición gota a gota de disolución acuosa de HCl 2,0 N. Se separó la capa orgánica y se retroextrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 30 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. La mezcla bruta se purificó por cromatografía en columna, usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy:TBME (60:40) para dar el compuesto del título (1,1 g, 67%) como una mezcla de dos rotámeros (relación 2:1) en la forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,13-1,20 (m, 6H), 1,36 (s, 9H, rotámero menor), 1,41 (s, 9H, rotámero mayor), 2,84 (s, 3H, rotámero menor), 2,87 (s, 3H, rotámero mayor), 4,13-4,24 (m, 2H), 4,34-4,40 (m, 2H), 4,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H, rotámero menor), 4,57-4,62 (m, 2H), 4,71 (d, J = 5,2 Hz, 1H, rotámero mayor), 7,23-7,35 (m, 10H).

Etapas 2. Preparación de ácido (2*R*,3*S*)-2-[*terc*-butoxicarbonil-(metil)-amino]-3-hidroxi-butanoico

Se disolvió ácido (2*R*,3*S*)-3-benciloxi-2-[*terc*-butoxicarbonil-(metil)-amino]-butanoico (0,5 g, 1,55 mmol) en abs. EtOH (100 ml). La disolución se pasó por un reactor de flujo de un hidrogenador H-Cube[®] con un cartucho de Pd/C al

10%[(caudal = 1,0 ml/min, P = 1,0 bar, T = 60 °C]. La disolución hidrogenada se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (0,35 g, 96%) como una mezcla de dos rotámeros (relación 1:1,3), como un aceite incoloro. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,06-1,12 (m, 6H), 1,36 (s, 9H, rotámero menor), 1,40 (s, 9H, rotámero mayor), 2,86 (s, 3H, rotámero menor), 2,89 (s, 3H, rotámero mayor), 4,15-4,27 (m, 2H), 4,33 (m, 1H, rotámero menor), 4,47 (d, J = 5,3 Hz, 1H, rotámero mayor).

Etapa 3. Preparación de tolueno-4-sulfonato de [(1R,2S)-1-carboxi-2-hidroxi-propil]-metil-amonio.

En un matraz con forma de corazón, se mezcló ácido (2R,3S)-2-[*tert*-butoxicarbonil-(metil)-amino]-3-hidroxi-butanoico (0,086 g, 0,37 mmol) con *p*-TsOH (0,073, 0,39 mmol) y la mezcla sólida se enfrió hasta 0 °C. Posteriormente se añadió TFA (2,0 ml) durante 10 min y la mezcla de reacción se dejó reaccionar durante 15 min a 0 °C. La disolución se evaporó por evaporación rotatoria, manteniendo el baño debajo de 30 °C, y el aceite obtenido se dejó al vacío por 1 h. El aceite se disolvió luego en Et₂O seco para formar un precipitado blanco. La disolución decantó y el sólido se lavó varias veces con el mismo disolvente para dar un producto puro (0,11 g, cuant.), en la forma de un sólido pegajoso blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,25 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,73-3,82 (m, 1H), 4,02-4,11 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Etapa 4. Preparación de ácido (2R,3S)-3-hidroxi-2-[metil-(5-fenilpentoxicarbonil)-amino]-butanoico.

A una mezcla agitada de tolueno-4-sulfonato de [(1R,2S)-1-carboxi-2-hidroxi-propil]-metil-amonio (0,1 g, 0,33 mmol) y NaHCO₃ (0,05 g, 0,65 mmol) en H₂O (1,0 ml), se le añadió la mezcla isomérica que contenía 5-fenil-pentil-2-piridil-carbonato y 1-carboxilato de 5-fenil-pentil-2-oxopiridina (0,14 g, 0,49 mmol) [preparado como para el Ejemplo 37, etapa 1] en THF (1,0 ml). Después de 15 h a ta, la mezcla bruta se evaporó en un evaporador giratorio para eliminar los extractos orgánicos, se diluyó y posteriormente se extrajo con Et₂O (3x5 ml). La fase acuosa se acidificó con disolución de HCl 2,0 M hasta pH 2-3 y después se extrajo con EtOAc (3 x10 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (0,05 g, 45%) como una mezcla de dos rotámeros (relación 1,5:1), como un aceite pegajoso incoloro. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,07 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,27-1,40 (m, 4H), 1,51-1,66 (m, 8H), 2,53-2,60 (m, 4H), 2,90 (s, 3H, rotámero menor), 2,91 (s, 3H, rotámero mayor), 3,92-4,02 (m, 4H), 4,16-4,27 (m, 2H), 4,32 (d, J = 5,8 Hz, 1H, rotámero menor), 4,47 (d, J = 5,4 Hz, 1H, rotámero mayor), 7,13-7,31 (m, 10H).

Etapa 5. Preparación de 5-fenilpentil-N-metil-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato.

A una mezcla agitada de ácido (2R,3S)-3-hidroxi-2-[metil-(5-fenilpentoxicarbonil)-amino]-butanoico (0,04 g, 0,14 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5,0 ml), bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C, se le añadió Et₃N (0,06 ml, 0,41 mmol) y posteriormente TBTU (0,05 g, 0,17 mmol). La mezcla se dejó agitar a 0 °C durante 1 h y a ta durante 15 h. Tras la conversión total del material de partida, los extractos orgánicos se eliminaron a presión reducida, y el producto bruto resultante se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con Cy:EtOAc (de 100:0 a 0:100) para dar el compuesto del título (0,01 g, 23%), como una mezcla de dos rotámeros (relación 1:1,5), en forma de un aceite incoloro. [α]_D²⁵ -16,66 (c 0,1, CHCl₃). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,29-1,4 (m, 10H), 1,53-1,69 (m, 8H), 2,58 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,93 (s, 6H), 3,98-4,11 (m, 4H), 4,77-4,89 (m, 2H), 5,24-5,33 (m, 1H, rotámero mayor), 5,35-5,43 (m, 1H, rotámero menor), 7,13-7,32 (m, 10H).

Ejemplo 42. (4-Ciclohexilfenil)-metil-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato.

Etapa 1. Preparación de (4-ciclohexilfenil)-metanol

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a 0 °C, a una mezcla en agitación de LiAlH₄ (disolución de THF 2,0 M, 5,3 ml, 10,53 mmol) en Et₂O seco (10 ml), se le añadió gota a gota ácido 4-ciclohexilbenzoico comercialmente disponible (0,5 g, 2,45 mmol) en Et₂O seco (5,0 ml). La mezcla se dejó reaccionar a ta durante 4 h, luego se añadieron muy lentamente a 0 °C H₂O (0,45 ml), disolución de KOH 3,0 M (0,45 ml) y H₂O (2,0 ml). La mezcla se agitó durante 1h a 0°C, se filtró para eliminar el residuo sólido y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La disolución orgánica se filtró nuevamente y se concentró a sequedad proporcionando el compuesto del título (0,46 g, cuant.), que se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,05-7,94 (m, 2H), 7,35-7,23 (m, 2H), 4,39 (q, 2H, J = 7,12 Hz), 2,59 (tt, 1H J = 11,41, 3,27 Hz), 1,97-1,73 (m, 5H), 1,53-1,34 (m, 6H).

Etapa 2. Preparación de (4-ciclohexilfenil)-metil-2-piridil carbonato and (4-ciclohexilfenil)-metil-2-oxopiridina-1-carboxilato

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de (4-ciclohexilfenil)-metanol (0,3 g, 1,58 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml), se le añadieron DMAP (0,019 g, 0,16 mmol) y di-2-piridil-carbonato (0,411 g, 1,90 mmol). La mezcla de reacción se dejó reaccionar a ta durante 15h, luego se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó primero con una disolución saturada de NH₄Cl (3,0 ml) y posteriormente con una disolución saturada de NaHCO₃ (3x3 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar un aceite incoloro (0,464 g, 95%), como una mezcla (relación 1,8:1) de (4-ciclohexilfenil)-metil-2-piridil carbonato y (4-ciclohexilfenil)-metil-2-oxopiridina-1-carboxilato. La mezcla de isómeros no se separó y se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación ulterior. MS (ESI) m/z: 350 [M-K]⁺.

Etapa 3. Preparación de ácido (2*R*,3*S*)-2-[(4-ciclohexilfenil)-metoxi-carbonilamino]-3-hidroxi-butanoico

A una mezcla agitada de *D*-treonina (0,119 g, 1,0 mmol) y NaHCO₃ (0,125 g, 1,49 mmol) en H₂O (3,0 ml), se añadió la mezcla bruta que contenía (4-ciclohexilfenil)-metil-2-piridil carbonato y (4-ciclohexilfenil)-metil-2-oxopiridina-1-carboxilato (0,464 g, 1,49 mmol) en THF (3,0 ml). Después de 15 h a ta, la mezcla bruta se evaporó en un evaporador giratorio para eliminar los extractos orgánicos y posteriormente se extrajo con Et₂O (3x5 ml). La fase acuosa se acidificó con disolución de HCl 2,0 M hasta pH 2-3 y después se extrajo con EtOAc (3x10 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (0,32 g, 96%) en la forma de un aceite transparente, que se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación. MS (ESI) *m/z*: 353 [M-NH₄]⁺; (ESI) *m/z*: 334 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 1,08 (*d*, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,07 - 1,55 (*m*, 6H), 1,63 - 1,86 (*m*, 5H), 3,94 (*dq*, *J* = 3,6, 9,0 Hz, 1H), 4,07 (*dd*, *J* = 3,6, 6,4 Hz, 1H), 5,00 (*s*, 2H), 6,88 (*d*, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,20 (*d*, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,27 (*d*, *J* = 7,95 Hz, 2H), 12,54 (*s*, 1H).

Etapa 4. Preparación de (4-ciclohexilfenil)-metil-*N*-[(2*S*,3*R*)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C, a una mezcla agitada de ácido (2*R*,3*S*)-2-[(4-ciclohexilfenil)-metoxycarbonilamino]-3-hidroxi-butanoico (0,32 g, 0,95 mmol) en CH₂Cl₂ seco (30 ml), se le añadió Et₃N (0,397 ml, 2,85 mmol) y posteriormente TBTU (0,366 g, 1,14 mmol). La mezcla se dejó agitar 1h a 0°C y 15h a ta. Tras la conversión completa del material de partida, los compuestos orgánicos se eliminaron a presión reducida y el producto bruto resultante se absorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna, usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy:EtOAc (de 100:0 a 70:30) para dar el compuesto del título (0,06 g, 20%) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 316 [M-H]⁺, 335 [M-NH₄]⁺. RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 1,34 (*d*, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,07 - 1,55 (*m*, 6H), 1,63 - 1,86 (*m*, 5H), 4,86 (*dq*, *J* = 6,1, 6,3 Hz, 1H), 5,00 (*d*, *J* = 12,2 Hz, 1H), 5,05 (*d*, *J* = 12,2 Hz, 1H), 5,44 (*dd*, *J* = 6,1, 9,4 Hz, 1H), 7,22 (*d*, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,27 (*d*, *J* = 8,2 Hz, 2H), 8,31 (*d*, *J* = 9,4 Hz, 1H).

Ejemplo 43. 1,3-Benzodioxol-5-il-metil-*N*-[(2*S*,3*R*)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato.

Etapa 1. Preparación de 1,3-benzodioxol-5-il-metil-2-piridil carbonato y 1,3-benzodioxol-5-il-metil-2-oxopiridina-1-carboxilato

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de 1,3-benzodioxol-5-il-methanol (0,3 g, 1,97 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2,0 ml), se le añadieron DMAP (0,024 g, 0,20 mmol) y di-2-piridil-carbonato (0,51 g, 2,36 mmol). La mezcla de reacción se dejó reaccionar a ta durante 15h, luego se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó primero con una disolución saturada de NH₄Cl (3,0 ml) y posteriormente con una disolución saturada de NaHCO₃ (3x3 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar un aceite incoloro (0,506 g, 94%), como una mezcla (relación 1,8:1) de 1,3-benzodioxol-5-il-metil-2-piridil carbonato y 1,3-benzodioxol-5-il-metil-2-oxopiridina-1-carboxilato. La mezcla de isómeros no se separó y se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación ulterior. MS (ESI) *m/z*: 312 [M-K]⁺.

Etapa 2. Preparación de ácido (2*R*,3*S*)-2-(1,3-benzodioxol-5-il-metoxycarbonilamino)-3-hidroxi-butanoico

A una mezcla agitada de *D*-treonina (0,146 g, 1,23 mmol) y NaHCO₃ (0,155 g, 1,85 mmol) en H₂O (3,0 ml), se añadió la mezcla bruta que contenía 1,3-benzodioxol-5-il-metil-2-piridil carbonato y 1,3-benzodioxol-5-il-metil-2-oxopiridina-1-carboxilato (0,506 g, 1,85 mmol) en THF (3,0 ml). Después de 15 h a ta, la mezcla bruta se evaporó en un evaporador giratorio para eliminar los extractos orgánicos y posteriormente se extrajo con Et₂O (3x5 ml). La fase acuosa se acidificó con disolución de HCl 2,0 M hasta pH 2-3 y después se extrajo con EtOAc (3x10 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (0,337 g, 92%) en la forma de un aceite transparente, que se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación. MS (ESI) *m/z*: 315 [M-NH₄]⁺; (ESI) *m/z*: 296 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 1,09 (*d*, *J* = 6,4 Hz, 3H), 3,95 (*dd*, *J* = 3,5, 9,0 Hz, 1H), 3,99 - 4,08 (*dq*, *J* = 3,5, 6,4 Hz, 1H), 6,01 (*s*, 2H), 4,95 (*s*, 2H), 6,78 - 7,00 (*m*, 3H).

Etapa 3. Preparación de 1,3-benzodioxol-5-il-metil-*N*-[(2*S*,3*R*)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C, a una mezcla agitada de ácido (2*R*,3*S*)-2-(1,3-benzodioxol-5-il-metoxycarbonilamino)-3-hidroxi-butanoico (0,337 g, 1,13 mmol) en CH₂Cl₂ seco (30 ml), se le añadió Et₃N (0,473 ml, 3,39 mmol) y posteriormente TBTU (0,436 g, 1,36 mmol). La mezcla se dejó agitar 1h a 0°C y 15h a ta. Tras la conversión completa del material de partida, los compuestos orgánicos se eliminaron a presión reducida y el producto bruto resultante se absorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna, usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy:EtOAc (de 100:0 a 70:30) para dar el compuesto del título (0,132 g, 42%) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 318 [M-K]⁺. RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 1,33 (*d*, *J* = 6,3 Hz, 3H), 4,84 (*dq*, *J* = 6,1, 6,3 Hz, 1H), 4,94 (*d*, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,99 (*d*, *J* = 12,0 Hz, 1H), 5,44 (*dd*, *J* = 6,1, 9,4 Hz, 1H), 6,01 (*s*, 2H), 6,79 - 6,98 (*m*, 3H), 8,30 (*d*, *J* = 9,4 Hz, 1H).

Ejemplo 44. [4-[4-(Trifluorometil)-fenil]-fenil]-metil-*N*-[(2*S*,3*R*)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato.

Etapa 1. Preparación de [4-[4-(trifluorometil)-fenil]-fenil]-metanol

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a 0 °C, a una mezcla en agitación de LiAlH₄ (disolución de THF 2,0 M, 3,0 ml, 6,00 mmol) en THF seco (10 ml), se le añadió gota a gota ácido 4-[4-(trifluorometil)-fenil]-benzoico comercialmente disponible (0,4 g, 1,5 mmol) en THF seco (10 ml). La mezcla se dejó reaccionar a ta durante 4 h, luego se añadieron muy lentamente a 0 °C H₂O (0,23 ml), disolución de KOH 3,0 M (0,23 ml) y H₂O (0,77 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C, se filtró para eliminar el residuo sólido y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La disolución orgánica se filtró nuevamente, se concentró hasta sequedad y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna, usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy/EtOAc (de 100:0 a 70:30) para dar el compuesto del título (0,3 g, 79%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 4,56 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,25 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Etapla 2. Preparación de 2-piridil-[4-[4-(trifluorometil)-fenil]-fenil]-metil carbonato y [4-[4-(trifluorometil)-fenil]-fenil]-metil-2-oxopiridina-1-carboxilato

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de [4-[4-(trifluorometil)-fenil]-fenil]-metanol (0,3 g, 1,19 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2,0 ml), se le añadieron DMAP (0,015 g, 0,12 mmol) y di-2-piridil-carbonato (0,309 g, 1,43 mmol). La mezcla de reacción se dejó reaccionar a ta durante 15h, luego se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó primero con una disolución saturada de NH₄Cl (3,0 ml) y posteriormente con una disolución saturada de NaHCO₃ (3x3 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar un aceite incoloro (0,3 g, 68%), como una mezcla (relación 1,8:1) de 2-piridil-[4-[4-(trifluorometil)-fenil]-fenil]-metil carbonato y [4-[4-(trifluorometil)-fenil]-fenil]-metil-2-oxopiridina-1-carboxilato. La mezcla de isómeros no se separó y se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación ulterior. MS (ESI) *m/z*: 396 [M-Na]⁺, 412 [M-K]⁺.

Etapla 3. Preparación de ácido (2*R*,3*S*)-3-hidroxi-2-[[4-[4-(trifluorometil)-fenil]-fenil]-metoxycarbonilamino]-butanoico

A una mezcla agitada de D-treonina (0,063 g, 0,53 mmol) y NaHCO₃ (0,067 g, 0,8 mmol) en H₂O (3,0 ml), se le añadió la mezcla bruta que contenía 2-piridil-[4-[4-(trifluorometil)-fenil]-fenil]-metil carbonato y [4-[4-(trifluorometil)-fenil]-fenil]-metil-2-oxopiridina-1-carboxilato (0,3 g, 0,8 mmol) en THF (3,0 ml). Después de 15 h a ta, la mezcla bruta se evaporó en un evaporador giratorio para eliminar los extractos orgánicos y posteriormente se extrajo con Et₂O (3x5 ml). La fase acuosa se acidificó con disolución de HCl 2,0 M hasta pH 2-3 y después se extrajo con EtOAc (3x10 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (0,21 g, cuant.) en la forma de un aceite transparente, que se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación. MS (ESI) *m/z*: 415 [M-NH₄]⁺; (ESI) *m/z*: 396 [M-H]⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,11 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 3,97 (dd, J = 3,5, 8,9 Hz, 1H), 4,05 - 4,12 (dq, J = 3,5, 6,4 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 7,00 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 12,59 (s, 1H).

Etapla 4. Preparación de [4-[4-(trifluorometil)-fenil]-fenil]-metil-*N*-[(2*S*,3*R*)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamat

Bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C, a una mezcla agitada de ácido (2*R*,3*S*)-3-hidroxi-2-[[4-[4-(trifluorometil)-fenil]-fenil]-metoxycarbonilamino]-butanoico (0,210 g, 0,53 mmol) en CH₂Cl₂ seco (30 ml), se le añadió Et₃N (0,222 ml, 1,59 mmol) y posteriormente TBTU (0,205 g, 0,64 mmol). La mezcla se dejó agitar 1 h a 0 °C y 15 h a ta. Tras la conversión completa del material de partida, los compuestos orgánicos se eliminaron a presión reducida y el producto bruto resultante se absorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna, usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy:EtOAc (de 100:0 a 70:30) para dar el compuesto del título (0,04 g, 20%) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 397 [M-NH₄]⁺, 418 [M-K]⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,36 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 4,87 (dq, J = 6,1, 6,3 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,47 (dd, J = 6,1, 9,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,41 (d, J = 9,4 Hz, 1H).

Ejemplo 45. [4-(3-Tienil)-fenil]-metil-*N*-[(2*S*,3*R*)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamat

Etapla 1. Preparación de [4-(3-tienil)-fenil]-metanol

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a 0 °C, a una mezcla en agitación de LiAlH₄ (disolución de THF 2,0 M, 3,92 ml, 7,84 mmol) en THF seco (6,0 ml), se le añadió gota a gota ácido 4-(3-tienil)-benzoico comercialmente disponible (0,4 g, 1,96 mmol) en THF seco (30 ml). La mezcla se dejó reaccionar a ta durante 4 h, luego se añadieron muy lentamente a 0 °C H₂O (0,30 ml), disolución de KOH 3,0 M (0,30 ml) y H₂O (1,0 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C, se filtró para eliminar el residuo sólido y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La disolución orgánica se filtró nuevamente y se concentró a sequedad proporcionando el compuesto del título (0,222 g, 65%), que se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 4,51 (d, J = 5,75 Hz, 2H), 5,17 (t, J = 5,75 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,52 - 7,57 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 2,9, 5,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,81 - 7,86 (m, 1H).

Etapla 2. Preparación de 2-piridil-[4-(3-tienil)-fenil]-metil carbonato

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de [4-(3-tienil)-fenil]-metanol (0,22 g, 1,16 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2,0 ml), se le añadieron DMAP (0,015 g, 0,12 mmol) y di-2-piridil-carbonato (0,3 g, 1,39 mmol). La mezcla de reacción se dejó reaccionar a ta durante 15h, luego se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó primero con una disolución saturada de NH₄Cl (3,0 ml) y posteriormente con una disolución saturada de NaHCO₃ (3x3 ml). La fracción orgánica

se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta sequedad para dar un sólido blanco (0,263 g, 73%), como una mezcla (relación 1,8:1) de 2-piridil-[4-(3-tienil)-fenil]-metil carbonato y [4-(3-tienil)-fenil]-metil-2-oxopiridina-1-carboxilato. La mezcla de isómeros no se separó y se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación ulterior. MS (ESI) m/z : 334 $[\text{M}-\text{Na}]^+$, 350 $[\text{M}-\text{K}]^+$.

5 Etapa 3. Preparación de ácido (2R,3S)-3-hidroxi-2-[[4-(3-tienil)-fenil]-metoxi-carbonilamino]-butanoico

A una mezcla agitada de *D*-treonina (0,067 g, 0,56 mmol) y NaHCO_3 (0,07 g, 0,84 mmol) en H_2O (3,0 ml), se le añadió la mezcla bruta que contenía 2-piridil-[4-(3-tienil)-fenil]-metil carbonato y [4-(3-tienil)-fenil]-metil-2-oxopiridina-1-carboxilato (0,263 g, 0,84 mmol) en THF (3,0 ml). Después de 15 h a ta, la mezcla bruta se evaporó en un evaporador giratorio para eliminar los extractos orgánicos y posteriormente se extrajo con Et_2O (3x5 ml). La fase acuosa se acidificó con disolución de HCl 2,0 M hasta pH 2-3 y después se extrajo con EtOAc (3x10 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (0,188 g, cuant.) en la forma de un sólido blanco, que se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación. MS (ESI) m/z : 353 $[\text{M}-\text{NH}_4]^+$. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,10 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 3,97 (dd, J = 3,5, 8,9 Hz, 1H), 4,08 (dq, J = 3,5, 6,4 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 6,96 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,53 - 7,60 (m, 1H), 7,64 (dd, J = 2,9, 5,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,86 - 7,91 (m, 1H), 12,5 (s, 1H).

Etapa 4. Preparación de [4-(3-tienil)-fenil]-metil-*N*-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C, a una mezcla agitada de ácido (2R,3S)-3-hidroxi-2-[[4-(3-tienil)-fenil]-metoxi-carbonilamino]-butanoico (0,188 g, 0,56 mmol) en CH_2Cl_2 seco (30 ml), se le añadió Et_3N (0,234 ml, 1,68 mmol) y posteriormente TBTU (0,215 g, 0,67 mmol). La mezcla se dejó agitar 1h a 0°C y 15h a ta. Tras la conversión completa del material de partida, los compuestos orgánicos se eliminaron a presión reducida y el producto bruto resultante se absorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna, usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy:EtOAc (de 100:0 a 70:30) para dar el compuesto del título (0,048 g, 27%) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z : 335 $[\text{M}-\text{NH}_4]^+$, 356 $[\text{M}-\text{K}]^+$. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,35 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 4,87 (dq, J = 6,1, 6,3 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 12,45 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 12,45 Hz, 1H), 5,46 (dd, J = 6,1, 9,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,55 - 7,60 (m, 1H), 7,64 (dd, J = 2,9, 5,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,86 - 7,91 (m, 1H), 8,38 (d, J = 9,5 Hz, 1H).

Ejemplo 46. [4-(Ciclohexoxi)-fenil]-metil-*N*-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato.

Etapa 1. Preparación de 4-(ciclohexoxi)-benzoato de etilo

Se mezclaron juntos 4-hidroxibenzoato de etilo (1,0 g, 6,02 mmol) y ciclohexeno (6,0 ml) y después se añadieron trifluoro de boro y dietil eterato (0,38 ml, 3,01 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y después se enfrió hasta ta. Se añadió EtOAc (20 ml) y la disolución se lavó con disolución de NaOH al 5% (3x40 ml) y con H_2O (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó. El producto bruto se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna, usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy:EtOAc (de 100:0 a 90:10) para dar el compuesto del título (1,17 g, 78%) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z : 249 $[\text{M}-\text{H}]^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,33 - 1,49 (m, 5H), 1,50 - 1,59 (m, 1H), 1,63 - 1,79 (m, 2H), 1,89 - 1,98 (m, 2H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,41 - 4,49 (m, 1H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

Etapa 2. Preparación de [4-(ciclohexoxi)-fenil]-metanol

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a 0 °C, a una mezcla en agitación de LiAlH_4 (disolución de THF 2,0 M, 9,42 ml, 18,84 mmol) en THF seco (6,0 ml), se le añadió gota a gota 4-(ciclohexoxi)-benzoato (1,17 g, 4,71 mmol) en THF seco (30 ml). La mezcla se dejó reaccionar a ta durante 4 h, luego se añadieron muy lentamente a 0 °C H_2O (0,70 ml), disolución de KOH 3,0 M (0,70 ml) y H_2O (1,6 ml). La mezcla se agitó durante 1h a 0°C, se filtró para eliminar el residuo sólido y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . La disolución orgánica se filtró nuevamente y se concentró a sequedad proporcionando el compuesto del título (0,57 g, 59%), que se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional. RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,21 - 1,47 (m, 5H), 1,49 - 1,57 (m, 1H), 1,64 - 1,77 (m, 2H), 1,87 - 1,95 (m, 2H), 4,25 - 4,33 (m, 1H), 4,40 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,00 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 2H).

Etapa 3. Preparación de (4-ciclohexilfenil)-metil-2-piridil carbonato y [4-(ciclohexoxi)-fenil]-metil-2-oxopiridina-1-carboxilato

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de [4-(ciclohexoxi)-fenil]-metanol (0,571 g, 2,77 mmol) en CH_2Cl_2 seca (4,0 ml), se le añadieron DMAP (0,034 g, 0,28 mmol) y di-2-piridil-carbonato (0,717 g, 3,32 mmol). La mezcla de reacción se dejó reaccionar a ta durante 15h, luego se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó primero con una disolución saturada de NH_4Cl (3,0 ml) y posteriormente con una disolución saturada de NaHCO_3 (3x3 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar un aceite incoloro (0,779 g, 86%), como una mezcla (relación 1,8:1) de (4-ciclohexilfenil)-metil-2-piridil carbonato y (4-ciclohexilfenil)-metil-2-oxopiridina-1-carboxilato. La mezcla de isómeros no se separó y se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación ulterior. MS (ESI) m/z : 366 $[\text{M}-\text{K}]^+$.

Etapa 4. Preparación de ácido (2R,3S)-2-[[4-(ciclohexoxi)-fenil]-metoxi-carbonilamino]-3-hidroxi-butanoico

A una mezcla agitada of D-treonina (0,08 g, 0,67 mmol) y NaHCO_3 (0,084 g, 1,0 mmol) en H_2O (3,0 ml), se le añadió la mezcla bruta que contenía (4-ciclohexilfenil)-metil-2-piridil carbonato y [4-(ciclohexoxi)-fenil]-metil-2-oxopiridina-1-carboxilato (0,327 g, 1,0 mmol) en THF (3,0 ml). Después de 15 h a ta, la mezcla bruta se evaporó en un evaporador giratorio para eliminar los extractos orgánicos y posteriormente se extrajo con Et_2O (3x5 ml). La fase acuosa se acidificó con disolución de HCl 2,0 M hasta pH 2-3 y después se extrajo con EtOAc (3x10 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (0,214 g, 91%) en la forma de un aceite transparente, que se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación. MS (ESI) m/z: 369 $[\text{M}-\text{NH}_4]^+$; (ESI) m/z: 350 $[\text{M}-\text{H}]^-$. RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,08 (d, J= 6,3 Hz, 3H), 1,21 - 1,48 (m, 5H), 1,48 - 1,57 (m, 1H), 1,66 - 1,74 (m, 2H), 1,87 - 1,95 (m, 2H), 3,95 (dd, J = 3,4, 9,0 Hz, 1H), 4,06 (dq, J = 3,4, 6,3 Hz, 1H), 4,29 - 4,36 (m, 1H), 6,84 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,27 (d, J= 8,3 Hz, 2H).

Etapa 5. Preparación de [4-(ciclohexoxi)-fenil]-metil-N-[(2S,3R)-2-metil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C, a una mezcla agitada de ácido (2R,3S)-2-[[4-(ciclohexoxi)-fenil]-metoxi-carbonilamino]-3-hidroxi-butanoico (0,214 g, 0,61 mmol) en CH_2Cl_2 seco (30 ml), se le añadió Et_3N (0,255 ml, 1,83 mmol) y posteriormente TBTU (0,234 g, 0,73 mmol). La mezcla se dejó agitar a 0 °C durante 1 h y a ta durante 15 h. Tras la conversión total del material de partida, los extractos orgánicos se eliminaron a presión reducida, y el producto bruto resultante se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna, usando un aparato ISCO Teledyne, eluyendo con Cy:EtOAc (de 100:0 a 70:30) para dar el compuesto del título (0,085 g, 42%), en la forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 372 $[\text{M}-\text{K}]^+$, 351 $[\text{M}-\text{NH}_4]^+$. RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,33 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,36 - 1,47 (m, 5H), 1,49 - 1,62 (m, 1H), 1,66 - 1,74 (m, 2H), 1,87 - 1,95 (m, 2H), 4,28 - 4,37 (m, 1H), 4,85 (dq, J = 6,3, 6,5 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 5,44 (dd, J = 6,3, 9,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,28 (d, J = 9,5 Hz, 1H).

Ejemplo 47. 5-Fenilpentil-N-[(2R*,3R*)-2-etil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Etapa 1. Preparación de 2-(dibencilamino)-acetato de etilo

A una disolución agitada de cloroacetato de etilo (1,0 g, 8,16 mmol) en EtOH (5,0 ml), se le añadió dibencilamina (2,09 g, 10,6 mmol) y la mezcla se calentó a 140 °C en un reactor de microondas durante 20 min. Después de la evaporación del disolvente, el producto bruto se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con disolución de KOH 1,0 M y salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para dar un producto bruto, en la forma de un aceite. La purificación por cromatografía en columna usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy:EtOAc (98:2), proporcionó el compuesto del título (1,85 g, 80%), en la forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 284 $[\text{M}-\text{H}]^+$ [^1H NMR como se describió previamente en la bibliografía: Synthesis, 1985, 9, 850-855].

Etapa 2. Preparación de (2S*)-2-(dibencilamino)-3-oxo-pentanoato de etilo

En un matraz de fondo redondo, a -78 °C, bajo atmósfera de argón, se trató una disolución de DIPA (0,3 ml, 2,12 mmol) en THF seco (10 ml) con n-BuLi (2,5 M en n-hexano, 0,776 ml, 1,94 mmol). Después de 30 min, se añadió gota a gota una disolución de 2-(dibencilamino)-acetato de etilo (0,5 g, 1,77 mmol) en THF seco (10 ml) con una cánula. Después de 15 min, se añadió cloruro de propanoilo (0,46 ml, 5,29 mmol) gota a gota a -78 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a ta. La reacción se inactivó luego con H_2O , y posteriormente se le añadió Et_2O . La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para dar un producto bruto, en la forma de un aceite. La purificación por cromatografía en columna, usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy:AcOEt (98:2) proporcionó un compuesto puro (0,6 g), como una mezcla de dos tautómeros (cetona:enol= aprox. 85:15), en la forma de un aceite incoloro. MS (ESI) m/z: 340 $[\text{M}-\text{H}]^+$; (ESI) m/z: 338 $[\text{M}-\text{H}]^-$. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 0,90 (t, J = 7,24 Hz, 3H), 1,23 (t, J = 7,07 Hz, 3H), 2,53-2,61 (m, 1H), 2,69 (dq, J = 7,23, 18,13 Hz, 1H), 3,72-3,88 (m, 4H), 4,12-4,22 (m, 3H), 7,11-7,47 (m, 10H) (los datos indicados hacen referencia al tautómero de cetona mayor).

Etapa 3. Preparación de (2S*)-2-(terc-butoxi-carbonilamino)-3-oxo-pentanoato de etilo

En un matraz con forma de pera, a ta, a una disolución de (2S*)-2-(dibencilamino)-3-oxo-pentanoato de etilo (1,3 g, 3,83 mmol) en EtOH (90 ml), se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,67 g, 7,66 mmol). La mezcla se pasó por el reactor de flujo de un hidrogenador H-Cube[®], usando $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ al 10% como el catalizador [flujo: 1,0 ml/min, P = 1,0 bar, T = 70 °C]. Después de la evaporación del disolvente, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna, usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy:AcOEt (de 90:10 a 50:50) para dar el producto del título (0,546 g, 55% en 2 etapas) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI) m/z: 282 $[\text{M}-\text{Na}]^+$; (ESI) m/z: 258 $[\text{M}-\text{H}]^-$. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,20 Hz, 3H), 1,20 (t, J = 7,09 Hz, 3H), 1,39 (s, 9H), 2,60 (qd, J = 2,16, 7,10 Hz, 2H), 4,07-4,22 (m, 2H), 4,91 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,94 Hz, 1H).

Etapa 4. Preparación de (2R*,3R*) y (2R*,3S*)-2-(terc-butoxi-carbonilamino)-3-hidroxi-pentanoato de etilo

En un matraz de fondo redondo, a 0 °C, bajo atmósfera de nitrógeno, a una disolución agitada de (2S*)-2-(terc-butoxi-carbonilamino)-3-oxo-pentanoato de etilo (0,39 g, 1,5 mmol) en una mezcla 1:1 de THF/EtOH (5,0 ml), se le

añadió NaBH₄ (0,022 g, 0,58 mmol). La reacción se dejó entibiar hasta ta durante un periodo de 1 h, luego se inactivó con H₂O y el disolvente se evaporó. La mezcla bruta se disolvió en AcOEt, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación cromatográfica usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy:AcOEt (de 100:0 a 80:20), proporcionó el compuesto del título (0,2 g, 53%), como una mezcla de diastereoisómeros (*anti:sin* = 8:2), en la forma de un aceite incoloro. MS (ESI) *m/z*: 284 [M-Na]⁺; (ESI) *m/z*: 320 [M-CH₃COO]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,87 (t, *J* = 7,37 Hz, 3H), 1,19 (t, *J* = 7,07 Hz, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,41-1,59 (m, 2H), 3,50-3,60 (m, 1H), 3,93 (dd, *J* = 6,13, 8,52 Hz, 1H), 3,99-4,17 (m, 2H), 4,87 (d, *J* = 5,57 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,51 Hz, 1H) (los datos indicados hacen referencia al diastereoisómero *anti* mayor).

Etapas 5. Preparación de ácido (2*R**,3*R**) y (2*R**,3*S**)-2-amino-3-hidroxi-pentanoico

- 10 En un vial de microondas de 35 ml, la mezcla diastereomérica que contenía (2*R**,3*R**) y (2*R**,3*S**)-2-(*terc*-butoxi-carbonilamino)-3-hidroxi-pentanoato de etilo (0,2 g, 0,81 mmol) se disolvió en una disolución de HCl 6,0 M (15 ml) y se agitó a 130 °C por 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un producto bruto sólido amarillento, como una mezcla diastereoisomérica (*anti:sin* = 8:2), que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente. MS (ESI) *m/z*: 134 [M-H]⁺; (ESI) *m/z*: 132 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,92 (t, *J* = 7,36 Hz, 3H), 1,42-1,64 (m, 2H), 3,80 (ddd, *J* = 3,25, 5,80, 11,72 Hz, 1H), 3,86 (d, *J* = 3,02 Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 8,26 (s, 3H) (los datos indicados hacen referencia al diastereoisómero *anti* mayor).

Etapas 6. Preparación de ácido (2*R**,3*R**) y (2*R**,3*S**)-3-hidroxi-2-(5-fenilpentoxi-carbonilamino)-pentanoico

- A una mezcla diastereomérica agitada que contenía ácido (2*R**,3*R**) y (2*R**,3*S**)-2-amino-3-hidroxi-pentanoico (0,107 g, 0,81 mmol) y NaHCO₃ (0,102 g, 1,21 mmol) en H₂O (2,0 ml), a ta, se le añadió la mezcla isomérica que contenía 5-fenil-pentil-2-piridil-carbonato y 5-fenil-pentil-2-oxopiridina-1-carboxilato (0,346 g, 1,21 mmol) [preparada como para el ejemplo 32, etapa 1] en THF (2,0 ml). Después de 15 h a ta, la mezcla bruta se evaporó en un evaporador giratorio para eliminar los extractos orgánicos y posteriormente se extrajo con Et₂O (3x10 ml). La fase acuosa se acidificó con disolución de HCl 2,0M hasta pH 2-3 y después se extrajo con AcOEt (3x20 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (0,155 g, 60% en 2 etapas) como una mezcla diastereoisomérica (*anti:sin* 8:2) en la forma de un sólido blanquecino, que se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación. MS (ESI) *m/z*: 324 [M-H]⁺; (ESI) *m/z*: 322 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,86 (t, *J* = 7,41 Hz, 3H), 1,27-1,50 (m, 4H), 1,51-1,67 (m, 4H), 2,57 (t, *J* = 7,69 Hz, 2H), 3,52-3,66 (m, 1H), 3,93 (t, *J* = 6,63 Hz, 3H), 4,83 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,73 Hz, 1H), 7,13-7,22 (m, 3H), 7,22-7,30 (m, 2H), 12,35 (s, 1H) (los datos indicados hacen referencia al diastereoisómero *anti* mayor).

- 30 Etapas 7. Preparación de 5-fenilpentil-*N*-[(2*R**,3*R**)-2-etil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

- Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de ácido (2*R**,3*R**)-3-hidroxi-2-(5-fenilpentoxi-carbonilamino)-pentanoico y ácido (2*R**,3*S**)-3-hidroxi-2-(5-fenilpentoxi-carbonilamino)-pentanoico (0,155 g, 0,48 mmol) en CH₂Cl₂ seco, (20,0 ml), a 0 °C, se le añadió Et₃N (0,2 ml, 1,44 mmol) y posteriormente TBTU (0,185 g, 0,58 mmol). La mezcla se dejó agitar a 0 °C por 1 h y a ta por 15 h. Los extractos orgánicos después se eliminaron a presión reducida, y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna, usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy:AcOEt (de 100:0 a 80:20) para dar el compuesto del título (0,075 g, 57%), como un diastereoisómero *anti* puro, en la forma de un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 323 [M-NH₄]⁺; (ESI) *m/z*: 304 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,90 (t, *J* = 7,41 Hz, 3H), 1,26-1,38 (m, 2H), 1,58 (p, *J* = 7,71, 8,27 Hz, 4H), 1,67-1,90 (m, 2H), 2,57 (t, *J* = 7,65 Hz, 2H), 3,98 (t, *J* = 6,60 Hz, 2H), 4,51 (td, *J* = 4,28, 6,84 Hz, 1H), 4,69 (dd, *J* = 4,32, 8,12 Hz, 1H), 7,09-7,32 (m, 5H), 8,06 (d, *J* = 8,09 Hz, 1H).

Ejemplo 48. (4-Fenilfenil)-metil-*N*-[(2*R**,3*R**)-2-etil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Etapas 1 a 5, como para el Ejemplo 47.

Etapas 6. Preparación de ácido (2*R**,3*R**) y (2*R**,3*S**)-3-hidroxi-2-[(4-fenilfenil)-metoxi-carbonilamino]-pentanoico

- A una mezcla diastereomérica agitada que contenía ácido (2*R**,3*R**) y (2*R**,3*S**)-2-amino-3-hidroxi-pentanoico (0,108 g, 0,81 mmol) y NaHCO₃ (0,204 g, 2,43 mmol) en H₂O (2,0 ml), a ta, se le añadió la mezcla isomérica que contenía (4-fenilfenil)-metil-2-piridil carbonato y (4-fenilfenil)-metil-2-oxopiridina-1-carboxilato (0,37 g, 1,22 mmol) [preparada como para el ejemplo 17, etapa 1] en THF (2,0 ml). Después de 15 h a ta, la mezcla bruta se evaporó en un evaporador giratorio para eliminar los extractos orgánicos y posteriormente se extrajo con Et₂O (3x10 ml). La fase acuosa se acidificó con disolución de HCl 2,0M hasta pH 2-3 y después se extrajo con AcOEt (3x20 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (0,206 g, 74% en 2 etapas) como una mezcla diastereoisomérica (*anti:sin* 8:2) en la forma de un sólido blanquecino, que se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación. MS (ESI) *m/z*: 361 [M-NH₄]⁺; (ESI) *m/z*: 342 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,87 (t, *J* = 7,38 Hz, 3H), 1,36-1,55 (m, 2H), 3,55- 3,69 (m, 1H), 3,94-4,05 (m, 1H), 4,73-4,99 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 7,29- 7,54 (m, 6H), 7,57- 7,77 (m, 4H), 11,38-13,49 (m, 1H) (los datos indicados hacen referencia al diastereoisómero *anti* mayor).

Etapas 7. Preparación de (4-fenilfenil)-metil-*N*-[(2*R**,3*R**)-2-etil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de ácido (2*R**,3*R**)-3-hidroxi-2-[(4-fenilfenil)-metoxycarbonilamino]-pentanoico y ácido (2*R**,3*S**)-3-hidroxi-2-[(4-fenilfenil)-metoxycarbonilamino]-pentanoico (0,193 g, 0,56 mmol) en CH₂Cl₂ seco (25,0 ml), a 0 °C, se le añadió Et₃N (0,235 ml, 1,69 mmol) y posteriormente TBTU (0,217 g, 0,67 mmol). La mezcla se dejó agitar a 0 °C por 1 h y a ta por 15 h. Los extractos orgánicos después se eliminaron a presión reducida, y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna, usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy:AcOEt (de 90:10 a 80:20) para dar el compuesto del título puro (0,089 g, 57%), como un diastereoisómero *anti* puro, en la forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 343 [M-NH₄]⁺; (ESI) m/z: 324 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,92 (t, J= 7,38 Hz, 3H), 1,68-1,94 (m, 2H), 4,49-4,60 (m, 1H), 4,76 (dd, J= 4,32, 8,08 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 7,33-7,42 (m, 1H), 7,42-7,53 (m, 4H), 7,62-7,76 (m, 4H), 8,25 (d, J = 8,09 Hz, 1H).

10 Ejemplo 49. 5-Fenilpentil-*N*-[(2*S**,3*R**)-2-etil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Etapas 1. Preparación de (2*S**,3*R**)-2-(dibencilamino)-3-hidroxi-pentanoato de etilo

A una disolución agitada de (2*S**)-2-(dibencilamino)-3-oxo-pentanoato de etilo [preparada como para el ejemplo 47, etapa 1] (0,6 g, 1,76 mmol) en EtOH (30 ml), a ta, se le añadió una disolución de NH₄Cl (1,89 g, 35,29 mmol) en H₂O (8,0 ml). Se añadió luego NaBH₄ (0,667 g, 17,6 mmol) en pequeñas porciones. Después de 1 h de la última adición, la reacción se inactivó con H₂O y se evaporó el disolvente. La mezcla bruta se recogió con H₂O y CH₂Cl₂, y se corrigió el pH hasta 9 con disolución acuosa de NH₄OH al 20%. Después de la extracción, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar un producto bruto, en la forma de un aceite. La purificación por cromatografía en columna, usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy:AcOEt (90:10), proporcionó el compuesto del título (0,33 g, 55% en 2 etapas), como un diastereoisómero *sin* puro, en la forma de un aceite incoloro. MS (ESI) m/z: 342 [M-H]⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,75 (t, J = 7,38 Hz, 3H), 1,26 (t, J = 7,11 Hz, 3H), 1,30-1,52 (m, 2H), 3,14 (d, J = 6,88 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 14,07 Hz, 2H), 3,85 (tt, J = 4,61, 7,61 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 14,02 Hz, 2H), 4,11-4,25 (m, 2H), 4,66 (d, J = 4,59 Hz, 1H), 7,20-7,27 (m, 2H), 7,28-7,41 (m, 8H).

Etapas 2. Preparación de (2*S**,3*R**)-2-amino-3-hidroxi-pentanoato de etilo

En un matraz con forma de pera, a ta, se disolvió (2*S**,3*R**)-2-(dibencilamino)-3-hidroxi-pentanoato de etilo (0,165 g, 0,48 mmol) en EtOH (12 ml) y se pasó por el reactor de flujo de un hidrogenador H-Cube[®], empleando Pd/C al 10% como catalizador [flujo: 1,0 ml/minuto; P = 1,0 bar, T = 70 °C]. Después de la evaporación del disolvente, el compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillento sin purificación adicional en la etapa siguiente. MS (ESI) m/z: 162 [M-H]⁺.

Etapas 3. Preparación de ácido (2*S**,3*R**)-2-amino-3-hidroxi-pentanoico

En un vial de microondas de 35 ml, se disolvió (2*S**,3*R**)-2-amino-3-hidroxi-pentanoato de etilo (0,078 g, 0,48 mmol) en disolución acuosa de HCl 6,0 M (7,0 ml) y se agitó a 130 °C por 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el sólido amarillento resultante se usó sin más purificación en la etapa siguiente. MS (ESI) m/z: 134 [M-H]⁺; (ESI) m/z: 132 [M-H]⁻.

Etapas 4. Preparación de ácido (2*S**,3*R**)-3-hidroxi-2-(5-fenilpentoxi-carbonilamino)-pentanoico

A una mezcla agitada de ácido (2*S**,3*R**)-2-amino-3-hidroxi-pentanoico (0,068 g, 0,51 mmol) y NaHCO₃ (0,128 g, 1,53 mmol) en H₂O (2,0 ml), a ta, se le añadió la mezcla isomérica que contenía 5-fenil-pentil-2-piridil-carbonato y 5-fenil-pentil-2-oxopiridina-1-carboxilato (0,218 g, 0,77 mmol) [preparado como para el ejemplo 32, etapa 1] en THF (2,0 ml). Después de 15 h a ta, la mezcla bruta se evaporó en un evaporador giratorio para eliminar los extractos orgánicos y posteriormente se extrajo con Et₂O (3x10 ml). La fase acuosa se acidificó con disolución de HCl 2,0M hasta pH 2-3 y después se extrajo con AcOEt (3x20 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (0,076 g, 46% en 3 etapas), en la forma de un sólido blanquecino, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS (ESI) m/z: 324 [M-NH₄]⁺; (ESI) m/z: 322 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,85 (t, J = 7,38 Hz, 3H), 1,28-1,49 (m, 4H), 1,50-1,68 (m, 4H), 2,58 (t, J = 7,67 Hz, 2H), 3,79 (td, J = 2,93, 6,83 Hz, 1H), 3,97 (t, J = 6,60 Hz, 2H), 3,99-4,11 (m, 1H), 6,63 (d, J = 9,23 Hz, 1H), 7,12-7,32 (m, 5H).

Etapas 5. Preparación de 5- fenilpentil-*N*-[(2*S**,3*R**)-2-etil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de ácido (2*S**,3*R**)-3-hidroxi-2-(5-fenilpentoxi-carbonilamino)-pentanoico (0,07 g, 0,22 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10 ml), a 0°C, se le añadió Et₃N (0,091 ml, 0,65 mmol) y posteriormente TBTU (0,083 g, 0,26 mmol). La mezcla se dejó agitar a 0 °C por 1 h y a ta por 15 h. Los extractos orgánicos después se eliminaron a presión reducida, y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna, usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy:AcOEt (de 90:10 a 70:30) para dar el compuesto del título puro (0,043 g, 65%), en la forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 323 [M-NH₄]⁺; (ESI) m/z: 304 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,89 (t, J = 7,43 Hz, 3H), 1,27-1,41 (m, 2H), 1,45- 1,64 (m, 4H), 1,64- 1,95 (m, 2H), 2,58 (t, J = 7,66 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 6,49 Hz, 2H), 4,60 (dt, J = 6,08, 8,01 Hz, 1H), 5,45 (dd, J = 6,02, 9,42 Hz, 1H), 7,05- 7,38 (m, 5H), 8,23 (d, J = 9,41 Hz, 1H).

Ejemplo 50, (4-Fenilfenil)-metil-*N*-[(2*S**,3*R**)-2-etil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Etapas 1 a 3, como para el Ejemplo 49.

Etapas 4. Preparación de ácido (2*S**,3*R**)-3-hidroxi-2-[(4-fenilfenil)-metoxi-carbonilamino]-pentanoico

A una mezcla agitada de ácido (2*S**,3*R**)-2-amino-3-hidroxi-pentanoico (0,068 g, 0,51 mmol) y NaHCO₃ (0,128 g, 1,53 mmol) en H₂O (2,0 ml), a ta, se le añadió la mezcla isomérica que contenía (4-fenilfenil)-metil-2-piridil carbonato y (4-fenilfenil)-metil-2-oxopiridina-1-carboxilato (0,233 g, 0,77 mmol) [preparada como para el ejemplo 17, etapa 1] en THF (2,0 ml). Después de 15 h a ta, la mezcla bruta se evaporó en un evaporador giratorio para eliminar los extractos orgánicos y posteriormente se extrajo con Et₂O (3x10 ml). La fase acuosa se acidificó con disolución de HCl 2,0M hasta pH 2-3 y después se extrajo con AcOEt (3x20 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (0,164 g, 93% en 3 etapas), en la forma de un sólido blanquecino, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS (ESI) m/z: 361 [M-NH₄]⁺; (ESI) m/z: 342 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,85 (t, J = 7,38 Hz, 3H), 1,42 (p, J = 7,31 Hz, 2H), 3,81 (td, J = 3,02, 6,87 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 3,04, 9,23 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,92 (d, J = 9,21 Hz, 1H), 7,28- 7,56 (m, 5H), 7,59-7,78 (m, 4H), 12,59 (s, 1H).

Etapas 5. Preparación de (4-fenilfenil)-metil-N-[(2*S**,3*R**)-2-etil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de ácido (2*S**,3*R**)-3-hidroxi-2-[(4-fenilfenil)-metoxi-carbonilamino]-pentanoico (0,15 g, 0,44 mmol) en CH₂Cl₂ seco (20,0 ml), a 0 °C, se le añadió Et₃N (0,183 ml, 1,31 mmol) y luego TBTU (0,168 g, 0,52 mmol). La mezcla se dejó agitar a 0 °C por 1 h y a ta por 15 h. Los extractos orgánicos después se eliminaron a presión reducida, y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna, usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy:AcOEt (de 100:0 a 70:30) para dar el compuesto del título puro (0,054 g, 38%), en la forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 343 [M-NH₄]⁺; (ESI) m/z: 324 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,88 (t, J = 7,41 Hz, 3H), 1,56-1,88 (m, 2H), 4,61 (dt, J = 6,07, 8,06 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 12,92 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 12,92 Hz, 1H), 5,49 (dd, J = 5,97, 9,45 Hz, 1H), 7,29-7,57 (m, 5H), 7,60-7,78 (m, 4H), 8,41 (d, J = 9,41 Hz, 1H).

Ejemplo 51. 5-Fenilpentil-N-[(2*R**,3*R**)-2-isopropil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Etapas 1. Preparación de (2*R**)-2-(dibencilamino)-4-metil-3-oxo-pentanoato de etilo

En un matraz de fondo redondo, a -78 °C, bajo atmósfera de argón, una disolución de DIPA (1,6 ml, 9,3 mmol) en THF seco (40 ml) se trató con *n*-BuLi (2,5 M en *n*-hexano, 3,4 ml, 8,5 mmol). Después de 30 min, se le añadió una disolución de 2-(dibencilamino)-acetato de etilo [preparado como se describió en el Ejemplo 47, etapa 1] (2,2 g, 7,8 mmol) en THF seco (40 ml) gota a gota con cánula. Después de 15 min, se le añadió gota a gota cloruro de 2-metil-propanoilo (2,4 ml, 23,3 mmol) a -78 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a ta. La reacción se inactivó luego con H₂O, y posteriormente se le añadió Et₂O. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar un producto bruto, en la forma de un aceite. La purificación por cromatografía en columna, usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy:AcOEt (98:2) proporcionó un compuesto bruto (3,2 g), como una mezcla de dos tautómeros (cetona:enol= aprox. 65:35), en la forma de un aceite incoloro, que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente. isómero de cetona: MS (ESI) m/z: 354 [M-H]⁺; (ESI) m/z: 352 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,86 (d, J = 6,73 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 7,01 Hz, 3H), 1,22 (t, J = 7,11 Hz, 3H), 2,99 (hept, J = 6,90 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 14,11 Hz, 2H), 3,84 (d, J = 14,13 Hz, 2H), 4,10 - 4,24 (m, 2H), 4,29 (s, 1H), 7,17 - 7,48 (m, 10H). isómero enol: MS (ESI) m/z: 354 [M-H]⁺; (ESI) m/z: 352 [M-H]⁻. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,48 (s, 3H), 0,50 (s, 3H), 1,43 (t, J = 7,09 Hz, 3H), 3,16 - 3,28 (m, 1H), 3,90 (d, J = 12,66 Hz, 2H), 3,96 (d, J = 12,66 Hz, 2H), 4,38 (q, J = 7,08 Hz, 2H), 7,10 - 7,46 (m, 10H), 12,32 (s, 1H).

Etapas 2. Preparación de (2*R**)-2-(terc-butoxi-carbonilamino)-4-metil-3-oxo-pentanoato de etilo

En un matraz con forma de pera, a ta, a una disolución de (2*R**)-2-(dibencilamino)-4-metil-3-oxo-pentanoato de etilo (1,0 g, 2,83 mmol) en EtOH (60 ml), se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,24 g, 5,67 mmol). La mezcla se pasó por un reactor de flujo de un hidrogenador H-Cube[®], usando Pd(OH)₂/C al 10% como el catalizador [flujo:1,0 ml/min, P = 1,0 bar, T = 70 °C]. Después de la evaporación del disolvente, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna, usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy:AcOEt (de 90:10 a 50:50) para dar el producto del título (0,58 g, 75% en 2 etapas) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI) m/z: 274 [M-H]⁺; (ESI) m/z: 272 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,02 (d, J = 6,87 Hz, 6H), 1,19 (t, J = 7,11 Hz, 3H), 1,39 (s, 9H), 2,95 (p, J = 6,87 Hz, 1H), 3,99 - 4,29 (m, 2H), 5,05 (d, J = 8,16 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,14 Hz, 1H).

Etapas 3. Preparación de (2*R**,3*R**)- y (2*R**,3*S**)-2-(terc-butoxi-carbonilamino)-3-hidroxi-4-metil-pentanoato de etilo

En un matraz de fondo redondo, a 0 °C, bajo atmósfera de nitrógeno, a una disolución agitada de (2*R**)-2-(terc-butoxi-carbonilamino)-4-metil-3-oxo-pentanoato de etilo (0,58 g, 2,13 mmol) en una mezcla 1:1 de THF/EtOH (6,0 ml), se le añadió NaBH₄ (0,021 g, 0,53 mmol). La reacción se dejó entibiar hasta ta durante un periodo de 2,0 h, luego se inactivó con H₂O y el disolvente se evaporó. La mezcla bruta se disolvió en AcOEt, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación cromatográfica usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy:AcOEt (de 100:0 a 70:30), proporcionó el compuesto del título (0,28 g, 48%), como una mezcla diastereoisomérica (*anti:sin* = 8:2), en la forma de un aceite incoloro. MS (ESI) m/z: 298 [M-Na]⁺; (ESI) m/z:

334 [M-CH₃COO]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,80 (d, J = 6,73 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,78 Hz, 3H), 1,18 (t, J = 7,08 Hz, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,67 - 1,87 (m, 1H), 3,40 (q, J = 5,82 Hz, 1H), 3,95 - 4,05 (m, 1H), 4,03 - 4,12 (m, 2H), 4,84 (d, J = 5,99 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,76 Hz, 1H) (los datos indicados hacen referencia al diastereoisómero *anti* mayor).

Etapas 4. Preparación de ácido (2*R**,3*R**)- y (2*R**,3*S**)-2-amino-3-hidroxi-4-metil-pentanoico

- 5 En un vial de microondas de 35 ml, la mezcla diastereomérica que contenía (2*R**,3*R**)- y (2*R**,3*S**)-2-(*tert*-butoxi-carbonilamino)-3-hidroxi-4-metil-pentanoato de etilo (0,1 g, 0,36 mmol) se disolvió en una disolución de HCl 6,0 M (15 ml) y se agitó a 130 °C por 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con Et₂O (3x10ml), y la fase acuosa se concentró a presión reducida proporcionando un sólido bruto blanco (0,15 g). La mezcla diastereoisomérica resultante (*anti:sin* = 8:2) se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente. MS (ESI) m/z: 148 [M-H]⁺; (ESI) m/z: 146 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,91 (dd, J = 6,56, 10,18 Hz, 6H), 1,92 (p, J = 7,10 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 8,47 Hz, 1H), 3,79 - 3,99 (m, 1H), 5,71 (s, 1H), 7,69 - 8,64 (m, 3H), 13,54 (s, 1H) (los datos indicados hacen referencia al diastereoisómero *anti* mayor) [véase también Tetrahedron 2001, 57, 8267-8276].

Etapas 5. Preparación de ácido (2*R**,3*R**)- y (2*R**,3*S**)-3-hidroxi-4-metil-2-(5-fenilpentoxi-carbonilamino)-pentanoico

- 15 A una mezcla diastereomérica agitada que contenía ácido (2*R**,3*R**)- y (2*R**,3*S**)-2-amino-3-hidroxi-4-metil-pentanoico (0,058 g, 0,4 mmol) y NaHCO₃ (0,035 g, 0,4 mmol) en H₂O (2,0 ml), a ta, se le añadió la mezcla isomérica que contenía 5-fenil-pentil-2-piridil-carbonato y 5-fenil-pentil-2-oxopiridina-1-carboxilato (0,38 g, 1,4 mmol) [preparada como para el ejemplo 32, etapa 1] en THF (2,0 ml). Después de 15 h a ta, la mezcla bruta se evaporó en un evaporador giratorio para eliminar los extractos orgánicos y posteriormente se extrajo con Et₂O (3x10 ml). La fase acuosa se acidificó con disolución de HCl 2,0M hasta pH 2-3 y después se extrajo con AcOEt (3x20 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (0,079 g, 59% en 2 etapas) como una mezcla diastereoisomérica (*anti:sin* 8:2) en la forma de un sólido blanquecino, que se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación. MS (ESI) m/z: 338 [M-H]⁺; (ESI) m/z: 336 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,81 (d, J = 6,69 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,77 Hz, 3H), 1,32 (tt, J = 5,81, 9,52 Hz, 2H), 1,57 (td, J = 4,08, 8,39 Hz, 4H), 1,70 - 1,84 (m, 1H), 2,56 (t, J = 7,71 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 6,09 Hz, 1H), 3,93 (t, J = 6,61 Hz, 2H), 3,96 - 4,04 (m, 1H), 4,84 (s, 1H), 7,12 - 7,21 (m, 4H), 7,27 (t, J = 7,49 Hz, 2H), 12,00 - 12,96 (s, 1H) (los datos indicados hacen referencia al diastereoisómero *anti* mayor).

Etapas 6. Preparación de 5-fenilpentil-*N*-[(2*R**,3*R**)-2-isopropil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

- 30 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de ácido (2*R**,3*R**)-3-hidroxi-4-metil-2-(5-fenilpentoxi-carbonilamino)-pentanoico y ácido (2*R**,3*S**)-3-hidroxi-4-metil-2-(5-fenilpentoxi-carbonilamino)-pentanoico (0,076 g, 0,24 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10,0 ml), a 0 °C, se le añadió Et₃N (0,2 ml, 1,44 mmol) y posteriormente TBTU (0,091 g, 0,28 mmol). La mezcla se dejó agitar a 0 °C por 1 h y a ta por 15 h. Los extractos orgánicos después se eliminaron a presión reducida, y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna, usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy:AcOEt (de 100:0 a 80:20) para dar el compuesto del título puro (0,041 g, 56%), como un diastereoisómero *anti* puro, en la forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 337 [M-NH₄]⁺; (ESI) m/z: 318 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,87 (d, J = 6,75 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,55 Hz, 3H), 1,27 - 1,43 (m, 2H), 1,49 - 1,69 (m, 4H), 1,87 - 2,08 (m, 1H), 2,57 (t, J = 7,67 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 6,59 Hz, 2H), 4,22 (dd, J = 4,39, 9,13 Hz, 1H), 4,73 (dd, J = 4,40, 8,18 Hz, 1H), 7,10 - 7,35 (m, 5H), 8,06 (d, J = 8,16 Hz, 1H).

Ejemplo 52. (4-Fenilfenil)-metil-*N*-[(2*R**,3*R**)-2-isopropil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Etapas 1 a 4, como para el Ejemplo 51.

- 40 Etapas 5. Preparación de ácido (2*R**,3*R**)- y (2*R**,3*S**)-3-hidroxi-4-metil-2-[(4-fenilfenil)-metoxi-carbonilamino]-pentanoico

- 45 A una mezcla diastereoisomérica agitada que contenía ácido (2*R**,3*R**)- y (2*R**,3*S**)-2-amino-3-hidroxi-4-metil-pentanoico (0,05 g, 0,34 mmol) y NaHCO₃ (0,03 g, 0,34 mmol) en H₂O (2,0 ml), a ta, se le añadió la mezcla isomérica que contenía (4-fenilfenil)-metil-2-piridil carbonato y (4-fenilfenil)-metil-2-oxopiridina-1-carboxilato (0,45 g, 1,48 mmol) [preparada como para el ejemplo 17, etapa 1] en THF (2,0 ml). Después de 15 h a ta, la mezcla bruta se evaporó en un evaporador giratorio para eliminar los extractos orgánicos y posteriormente se extrajo con Et₂O (3x10 ml). La fase acuosa se acidificó con disolución de HCl 2,0M hasta pH 2-3 y después se extrajo con AcOEt (3x20 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (0,06 g, 50% en 2 etapas) como una mezcla diastereoisomérica (*anti:sin* 8:2) en la forma de un sólido blanquecino, que se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación. MS (ESI) m/z: 358 [M-H]⁺; (ESI) m/z: 356 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,82 (d, J = 6,55 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,92 Hz, 3H), 1,62 - 1,79 (m, 1H), 3,17 (dd, J = 2,87, 9,15 Hz, 1H), 3,51 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 7,32 - 7,41 (m, 1H), 7,41 - 7,52 (m, 4H), 7,66 (td, J = 1,74, 6,70, 7,42 Hz, 4H) (los datos indicados hacen referencia al diastereoisómero *anti* mayor).

Etapas 6. Preparación de (4-fenilfenil)-metil-*N*-[(2*R**,3*R**)-2-isopropil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

- 55 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de ácido (2*R**,3*R**)-3-hidroxi-4-metil-2-[(4-fenilfenil)-metoxi-carbonilamino]-pentanoico y ácido (2*R**,3*S**)-3-hidroxi-4-metil-2-[(4-fenilfenil)-metoxi-carbonilamino]-pentanoico

(0,059 g, 0,17 mmol) en CH₂Cl₂ seco (7,0 ml), a 0 °C, se le añadió Et₃N (0,07 ml, 0,5 mmol) y posteriormente TBTU (0,065 g, 0,2 mmol). La mezcla se dejó agitar a 0 °C por 1 h y a ta por 15 h. Los extractos orgánicos después se eliminaron a presión reducida, y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna, usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy:AcOEt (de 90:10 a 80:20) para dar el compuesto del título puro (0,01 g, 17%), como un diastereoisómero *anti* puro, en la forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 357 [M-NH₄]⁺; (ESI) m/z: 338 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,89 (d, J = 6,79 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 6,57 Hz, 3H), 1,81 - 2,12 (m, 1H), 4,26 (dd, J = 4,38, 9,11 Hz, 1H), 4,80 (dd, J = 4,39, 8,16 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 7,29 - 7,54 (m, 5H), 7,63 - 7,77 (m, 4H), 8,26 (d, J = 8,21 Hz, 1H).

Ejemplo 53. 5-Fenilpentil-N-[(2S*,3R*)-2-isopropil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

10 Etapa 1. Preparación de (2S*,3R*)-2-(dibencilamino)-3-hidroxi-4-metil-pentanoato de etilo

A una disolución agitada de (2S*)-2-(dibencilamino)-3-oxo-pentanoato de etilo [*preparada como para el ejemplo 47, etapa 1*] (2,76 g, 7,8 mmol) en EtOH (90 ml), a ta, se le añadió una disolución de NH₄Cl (8,34 g, 156 mmol) en H₂O (23 ml). Se añadió luego NaBH₄ (2,95 g, 78 mmol) en pequeñas porciones. Después de 1 h de la última adición, la reacción se inactivó con H₂O y se evaporó el disolvente. La mezcla bruta se recogió con H₂O y CH₂Cl₂, y se corrigió el pH hasta 9 con disolución acuosa de NH₄OH al 20%. Después de la extracción, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar un producto bruto, en la forma de un aceite. La purificación por cromatografía en columna, usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy:AcOEt (90:10), proporcionó el compuesto del título (1,33 g, 48% en 2 etapas), como un diastereoisómero *sin* puro, en la forma de un aceite incoloro. MS (ESI) m/z: 356 [M-H]⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,66 (d, J = 6,69 Hz, 3H), 0,71 (d, J = 6,68 Hz, 3H), 1,26 (t, J = 7,09 Hz, 3H), 1,66 (h, J = 6,63 Hz, 1H), 3,24 (d, J = 7,12 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 13,94 Hz, 2H), 3,63 (m, 1H) 4,06 (d, J = 14,06 Hz, 2H), 4,10 - 4,27 (m, 2H), 4,61 (d, J = 4,60 Hz, 1H), 7,15 - 7,45 (m, 10H).

Etapa 2. Preparación de (2S*,3R*)-2-amino-3-hidroxi-4-metil-pentanoato de etilo

En un matraz con forma de pera, a ta, se disolvió (2S*,3R*)-2-(dibencilamino)-3-hidroxi-4-metil-pentanoato (1,24 g, 3,5 mmol) en EtOH (75 ml) y se pasó por el reactor de flujo de un hidrogenador H-Cube[®], usando Pd/C al 10% como catalizador [flujo:1,0 ml/min; P = 1,0 bar, T = 70 °C]. Después de la evaporación del disolvente, el compuesto del título (0,57 g, cuant.) se obtuvo como un aceite amarillento sin purificación adicional en la etapa siguiente. MS (ESI) m/z: 176 [M-H]⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,83 (d, J = 6,72 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,69 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 7,10 Hz, 3H), 1,64 -1,80 (m, 1H), 3,29 (dd, J = 3,36, 8,06 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 3,37 Hz, 1H), 4,08 (qd, J = 0,99, 7,13 Hz, 2H).

Etapa 3. Preparación de ácido (2S*,3R*)-2-amino-3-hidroxi-4-metil-pentanoico

En un vial de microondas de 35 ml, se disolvió (2S*,3R*)-2-amino-3-hidroxi-4-metil-pentanoato de etilo (0,232 g, 1,33 mmol) en disolución acuosa de HCl 6,0 M (25 ml) y se agitó a 130 °C por 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con Et₂O (3x15 ml), la fase acuosa se concentró a presión reducida, dando como resultado un sólido blanco (0,23 g, 81%), que se utilizó sin más purificación en la etapa siguiente. MS (ESI) m/z: 148 [M-H]⁺; (ESI) m/z: 146 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,87 (d, J = 6,64 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,50 Hz, 3H), 1,74 (tq, J = 5,79, 6,46, 11,64 Hz, 1H), 3,51 - 3,60 (m, 1H), 3,92 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 8,12 (s, 3H), 13,72 (s, 1H) [*véase también Tetrahedron 2001, 57, 8267-8276*].

Etapa 4. Preparación de ácido (2S*,3R*)-3-hidroxi-4-metil-2-(5-fenilpentoxi-carbonilamino)-pentanoico

A una mezcla agitada de ácido (2S*,3R*)-2-amino-3-hidroxi-4-metil-pentanoico (0,152 g, 1,04 mmol) y NaHCO₃ (0,088 g, 1,05 mmol) en H₂O (6,0 ml), a ta, se le añadió la mezcla isomérica que contenía 5-fenil-pentil-2-piridil-carbonato y 5-fenil-pentil-2-oxopiridina-1-carboxilato (0,96 g, 1,21 mmol) [*preparado como para el ejemplo 32, etapa 1*] en THF (6,0 ml). Después de 15 h a ta, la mezcla bruta se evaporó en un evaporador giratorio para eliminar los extractos orgánicos y posteriormente se extrajo con Et₂O (3x10 ml). La fase acuosa se acidificó con disolución de HCl 2,0M hasta pH 2-3 y después se extrajo con AcOEt (3x20 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (0,145 g, 41%) en la forma de un sólido amarillento, que se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación. MS (ESI) m/z: 338 [M-H]⁺; (ESI) m/z: 336 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,80 (d, J = 6,63 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,49 Hz, 3H), 1,28 -1,41 (m, 2H), 1,50 -1,69 (m, 4H), 1,81 - 1,91 (m, 1H), 2,57 (d, J = 7,67 Hz, 2H), 3,47 (d, J = 8,36 Hz, 1H), 3,89 - 3,99 (m, 2H), 4,15 (dd, J = 2,83, 9,47 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 6,64 (d, J = 9,43 Hz, 1H), 7,10 - 7,32 (m, 5H), 12,43 (s, 1H).

Etapa 5. Preparación de 5-fenilpentil-N-[(2S*,3R*)-2-isopropil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de ácido (2S*,3R*)-3-hidroxi-4-metil-2-(5-fenilpentoxi-carbonilamino)-pentanoico (0,14 g, 0,43 mmol) en CH₂Cl₂ seco (20 ml), a 0°C, se añadió Et₃N (0,18 ml, 1,3 mmol) y posteriormente TBTU (0,17 g, 0,55 mmol). La mezcla se dejó agitar a 0 °C por 1 h y a ta por 15 h. Los extractos orgánicos después se eliminaron a presión reducida, y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna, usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy:AcOEt (de 100:0 a 80:20) para dar el compuesto del título puro (0,052 g, 40%), como un diastereoisómero *sin* puro, en la forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 337 [M-NH₄]⁺; (ESI) m/z: 318 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,75 (d, J = 6,57 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 6,51 Hz, 3H), 1,25 - 1,39 (m, 2H), 1,52 - 1,65 (m, 4H), 2,03 (dt, J = 6,53, 10,83 Hz, 1H), 2,57 (t, J = 7,67 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 6,58 Hz,

2H), 4,24 (dd, $J = 5,92, 10,84$ Hz, 1H), 5,44 (dd, $J = 5,92, 9,53$ Hz, 1H), 7,13 - 7,34 (m, 5H), 8,27 (d, $J = 9,52$ Hz, 1H).

Ejemplo 54. (4-Fenilfenil)-metil-*N*-[(2*S**,3*R**)-2-isopropil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Etapas 1 a 3, como para el Ejemplo 53.

5 Etapa 4. Preparación de ácido (2*S**,3*R**)-3-hidroxi-4-metil-2-[(4-fenilfenil)-metoxi-carbonilamino]-pentanoico

A una mezcla diastereomérica agitada que contenía ácido (2*S**,3*R**)-2-amino-3-hidroxi-4-metil-pentanoico (0,156 g, 1,06 mmol) y NaHCO_3 (0,09 g, 1,06 mmol) en H_2O (5,0 ml), a ta, se le añadió la mezcla isomérica que contenía (4-fenilfenil)-metil-2-piridil carbonato y (4-fenilfenil)-metil-2-oxopiridina-1-carboxilato (1,4 g, 4,6 mmol) [preparada como para el ejemplo 17, etapa 1] en THF (5,0 ml). Después de 15 h a ta, la mezcla bruta se evaporó en un evaporador giratorio para eliminar los extractos orgánicos y posteriormente se extrajo con Et_2O (3x10 ml). La fase acuosa se acidificó con disolución de HCl 2,0M hasta pH 2-3 y después se extrajo con AcOEt (3x20 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (0,196 g, 52% en dos etapas) en la forma de un sólido amarillento, que se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación. MS (ESI) m/z : 375 $[\text{M}-\text{NH}_4]^+$; (ESI) m/z : 356 $[\text{M}-\text{H}]^-$. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,82 (d, $J = 6,66$ Hz, 3H), 0,92 (d, $J = 6,39$ Hz, 3H), 1,54 - 1,70 (m, 1H), 3,51 (t, $J = 8,38$ Hz, 1H), 4,20 (dd, $J = 2,88, 9,42$ Hz, 1H), 4,63 (d, $J = 8,86$ Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 6,94 (d, $J = 9,44$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 6,55$ Hz, 1H), 7,44 - 7,52 (m, 4H), 7,63 - 7,75 (m, 4H), 12,57 (s, 1H).

Etapa 5. Preparación de (4-fenilfenil)-metil-*N*-[(2*S**,3*R**)-2-isopropil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de ácido (2*S**,3*R**)-3-hidroxi-4-metil-2-[(4-fenilfenil)-metoxycarbonilamino]-pentanoico (0,193 g, 0,54 mmol) en CH_2Cl_2 seco (25 ml), a 0 °C, se le añadió Et_3N (0,23 ml, 1,65 mmol) y posteriormente TBTU (0,21 g, 0,65 mmol). La mezcla se dejó agitar a 0 °C por 1 h y a ta por 15 h. Los extractos orgánicos después se eliminaron a presión reducida, y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna, usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy:AcOEt (de 90:10 a 80:20) para dar el compuesto del título puro (0,041 g, 22%), como un diastereoisómero *sin* puro, en la forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z : 357 $[\text{M}-\text{NH}_4]^+$; (ESI) m/z : 338 $[\text{M}-\text{H}]^-$. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,76 (d, $J = 6,58$ Hz, 3H), 0,95 (d, $J = 6,50$ Hz, 3H), 1,93 - 2,13 (m, 1H), 4,25 (dd, $J = 5,93, 10,87$ Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,48 (dd, $J = 5,90, 9,49$ Hz, 1H), 7,34 - 7,52 (m, 5H), 7,61 - 7,70 (m, 4H), 8,46 (d, $J = 9,48$ Hz, 1H).

Ejemplo 55. (1,1-Dimetil-5-fenil-pentil)-*N*-[(2*R**,3*R**)-2-isopropil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Etapas 1 a 4, como para el Ejemplo 51.

30 Etapa 5. Preparación de ácido (2*R**,3*R**)- y (2*R**,3*S**)-2-[(1,1-dimetil-5-fenil-pentoxi)-carbonilamino]-3-hidroxi-4-metil-pentanoico

A una mezcla diastereomérica agitada que contenía ácido (2*R**,3*R**)- y (2*R**,3*S**)-2-amino-3-hidroxi-4-metil-pentanoico (0,16 g, 1,08 mmol) y NaHCO_3 (0,23 g, 2,7 mmol) en H_2O (4,0 ml), a ta, se le añadió la mezcla isomérica que contenía (1,1-dimetil-5-fenil-pentil)-2-piridil carbonato y (1,1-dimetil-5-fenil-pentil)-2-oxopiridina-1-carboxilato (0,93 g, 2,98 mmol) [preparada como para el ejemplo 25, etapa 1] en THF (4,0 ml). Después de 15 h a ta, la mezcla bruta se evaporó en un evaporador giratorio para eliminar los extractos orgánicos y posteriormente se extrajo con Et_2O (3x10 ml). La fase acuosa se acidificó con disolución de HCl 2,0M hasta pH 2-3 y después se extrajo con AcOEt (3x20 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar un producto bruto (0,117 g), que consistía principalmente en el compuesto del título, como una mezcla diastereoisomérica (*anti:sin* = 8:2), junto con el material de partida sin reaccionar. Se usó la mezcla bruta en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z : 388 $[\text{M}-\text{NH}_4]^+$; (ESI) m/z : 364 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Etapa 6. Preparación de (1,1-dimetil-5-fenil-pentil)-*N*-[(2*R**,3*R**)-2-isopropil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de ácido (2*R**,3*R**)-2-[(1,1-dimetil-5-fenil-pentoxi)-carbonilamino]-3-hidroxi-4-metil-pentanoico y ácido (2*R**,3*S**)-2-[(1,1-dimetil-5-fenil-pentoxi)-carbonilamino]-3-hidroxi-4-metil-pentanoico (0,11 g, 0,30 mmol) en CH_2Cl_2 seco (15 ml), a 0 °C, se le añadió Et_3N (0,126 ml, 0,9 mmol) y posteriormente TBTU (0,116 g, 0,36 mmol). La mezcla se dejó agitar a 0 °C por 1 h y a ta por 15 h. Los extractos orgánicos después se eliminaron a presión reducida, y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna, usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy:AcOEt (de 100:0 a 80:20) para dar el compuesto del título puro (0,019 g, 18%), como un diastereoisómero *anti* puro, en la forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z : 365 $[\text{M}-\text{NH}_4]^+$; (ESI) m/z : 346 $[\text{M}-\text{H}]^-$. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,86 (d, $J = 6,66$ Hz, 3H), 0,95 (d, $J = 6,54$ Hz, 3H), 1,27 - 1,35 (m, 2H), 1,36 (s, 6H), 1,55 (p, $J = 7,56$ Hz, 2H), 1,66 - 1,85 (m, 2H), 1,96 (dt, $J = 6,52, 8,91$ Hz, 1H), 2,57 (t, $J = 7,71$ Hz, 2H), 4,17 (dd, $J = 4,40, 9,09$ Hz, 1H), 4,69 (dd, $J = 4,40, 8,33$ Hz, 1H), 7,11 - 7,33 (m, 5H), 7,81 (d, $J = 8,32$ Hz, 1H).

Ejemplo 56. 5-Fenilpentil-*N*-[(2*R**,3*R**)-2-*terc*-butil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Etapa 1. Preparación de (2*S**)-2-(dibencilamino)-4,4-dimetil-3-oxo-pentanoato de etilo

En un matraz de fondo redondo, a -78 °C, bajo atmósfera de argón, una disolución de DIPA (0,29 ml, 2,12 mmol) en THF seco (10 ml) se trató con n-BuLi (2,5 M en *n*-hexano, 0,776 ml, 1,94 mmol). Después de 30 min, se le añadió una disolución de 2-(dibencilamino)-acetato de etilo [preparado como se describió en el Ejemplo 47, etapa 1] (0,5 g, 1,77 mmol) en THF seco (10 ml) gota a gota con cánula. Después de 15 min, se añadió cloruro de trimetilacetilo (0,53 ml, 3,53 mmol) gota a gota a -78 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a ta. La reacción se inactivó luego con H₂O, y posteriormente se le añadió Et₂O. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar un producto bruto, en la forma de un aceite. La purificación por cromatografía en columna usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy:AcOEt (98:2), proporcionó el compuesto del título (0,492 g, 76%), en la forma de un aceite incoloro. MS (ESI) *m/z*: 368 [M-H]⁺; (ESI) *m/z*: 366 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,93 (s, 9H), 1,16 - 1,25 (m, 3H), 3,79 (d, J = 13,97 Hz, 2H), 3,98 (d, J = 13,96 Hz, 2H), 4,07 - 4,25 (m, 2H), 4,60 (s, 1H), 7,20 - 7,41 (m, 10H).

Etapas 2. Preparación de (2S*)-2-(terc-butoxi-carbonilamino)-4,4-dimetil-3-oxo-pentanoato de etilo

En un matraz con forma de pera, a ta, a una disolución de (2S*)-2-(dibencilamino)-4,4-dimetil-3-oxo-pentanoato (2,5 g, 6,8 mmol) en EtOH (150 ml), se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (2,96 g, 13,6 mmol). La disolución resultante se dividió en dos alícuotas y cada una se pasó por el reactor de flujo de un hidrogenador H-Cube[®], empleando Pd(OH)₂/C al 10% como catalizador [flujo: 1,0 ml/min, P = 1,0 bar, T = 70 °C]. Las alícuotas se combinaron y, después de la evaporación del disolvente, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna, usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy:AcOEt (de 90:10 a 50:50) para dar el producto del título (1,24 g, 64%) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI) *m/z*: 286 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,15 (s, 9H), 1,18 (t, J = 7,10 Hz, 3H), 1,39 (s, 9H), 4,12 (q, J = 7,09 Hz, 2H), 5,32 (d, J = 8,75 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,72 Hz, 1H).

Etapas 3. Preparación de (2R*,3R*)- y (2R*,3S*)-2-(terc-butoxi-carbonilamino)-3-hidroxi-4,4-dimetil-pentanoato de etilo

En un matraz de fondo redondo, a 0 °C, bajo atmósfera de nitrógeno, a una disolución agitada de (2S*)-2-(terc-butoxi-carbonilamino)-4,4-dimetil-3-oxo-pentanoato (1,19 g, 4,12 mmol) en una mezcla 1:1 de THF/EtOH (26 ml), se le añadió NaBH₄ (0,058,5 g, 1,55 mmol). La reacción se dejó entibiar hasta ta durante un periodo de 1 h, luego se inactivó con H₂O y el disolvente se evaporó. La mezcla bruta se disolvió en AcOEt, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación cromatográfica usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy:AcOEt (70:30), proporcionó el compuesto del título (0,995 g, 83%), como una mezcla diastereoisomérica (*anti:sin* = 9:1), en la forma de un aceite incoloro. MS (ESI) *m/z*: 312 [M-Na]⁺; (ESI) *m/z*: 348 [M-CH₃COO]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,86 (s, 9H), 1,17 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 1,36 (s, 9H), 3,37 (t, J = 6,39 Hz, 1H), 4,03 (q, J = 7,05 Hz, 2H), 4,08 - 4,17 (m, 1H), 5,01 (d, J = 5,94 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,75 Hz, 1H).

Etapas 4. Preparación de ácido (2R*,3R*)- y (2R*,3S*)-2-amino-3-hidroxi-4,4-dimetil-pentanoico

En un matraz con fondo redondo, la mezcla diastereomérica que contenía (2R*,3R*)- y (2R*,3S*)-2-(terc-butoxi-carbonilamino)-3-hidroxi-4,4-dimetil-pentanoato (0,4 g, 1,38 mmol) se disolvió en una disolución de HCl 6,0 M (30 ml). La disolución resultante se dividió en dos alícuotas iguales y se agitó a 130 °C por 1 h. Todas las porciones se combinaron, y la mezcla de reacción se extrajo con Et₂O (3x20 ml). La fase acuosa se concentró a presión reducida proporcionando un producto bruto sólido amarillento, como una mezcla diastereoisomérica (*anti:sin* = 9:1), que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente. MS (ESI) *m/z*: 162 [M-H]⁺; (ESI) *m/z*: 160 [M-H]⁻.

Etapas 5. Preparación de ácido (2R*,3R*)- y (2R*,3S*)-3-hidroxi-4,4-dimetil-2-(5-fenilpentoxi-carbonilamino)-pentanoico

A una mezcla diastereomérica agitada que contenía ácido (2R*,3R*)- y (2R*,3S*)-2-amino-3-hidroxi-4,4-dimetil-pentanoico (0,23 g, 1,38 mmol) y NaHCO₃ (0,118 g, 1,4 mmol) en H₂O (5,0 ml), a ta, se le añadió la mezcla isomérica que contenía 5-fenil-pentil-2-piridil-carbonato y 5-fenil-pentil-2-oxopiridina-1-carboxilato (0,57 g, 2,0 mmol) [preparada como para el ejemplo 32, etapa 1] en THF (5,0 ml). Después de 15 h a ta, la mezcla bruta se evaporó en un evaporador giratorio para eliminar los extractos orgánicos y posteriormente se extrajo con Et₂O (3x10 ml). La fase acuosa se acidificó con disolución de HCl 2,0M hasta pH 2-3 y después se extrajo con AcOEt (3x20 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (0,34 g, 70% en 2 etapas) como una mezcla diastereoisomérica (*anti:sin* 9:1) en la forma de un sólido blanquecino, que se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación. MS (ESI) *m/z*: 352 [M-H]⁺; (ESI) *m/z*: 350 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,87 (s, 9H), 1,27 - 1,41 (m, 2H), 1,57 (q, J = 7,46 Hz, 4H), 2,57 (t, J = 7,70 Hz, 2H), 3,36 (t, J = 7,52 Hz, 2H, bajo señal de agua), 3,85 - 4,15 (m, 3H), 7,13 - 7,32 (m, 5H), 7,32 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 11,91 (s, 1H) (los datos indicados hacen referencia al diastereoisómero *anti* mayor).

Etapas 6. Preparación de 5-fenilpentil-N-[(2R*,3R*)-2-terc-butil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de ácido (2R*,3R*)-3-hidroxi-4,4-dimetil-2-(5-fenilpentoxi-carbonilamino)-pentanoico y ácido (2R*,3S*)-3-hidroxi-4,4-dimetil-2-(5-fenilpentoxi-carbonilamino)-pentanoico (0,325 g, 0,92 mmol) en CH₂Cl₂ seco, (40 ml), a 0 °C, se le añadió Et₃N (0,38 ml, 2,77 mmol) (0,2 ml, 1,44 mmol) y posteriormente TBTU (0,356 g, 1,11 mmol). La mezcla se dejó agitar a 0 °C por 1 h y a ta por 15 h. Los extractos orgánicos después se eliminaron a presión reducida, y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía en

columna, usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy:AcOEt (de 90:10 a 70:30) para dar el compuesto del título (0,165 g, 54%), como un diastereoisómero *anti* puro, en la forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 351 [M-NH₄]⁺; (ESI) m/z: 332 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,94 (s, 9H), 1,29 - 1,39 (m, 2H), 1,52 - 1,65 (m, 4H), 2,58 (t, J = 7,65 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 6,59 Hz, 2H), 4,33 (d, J = 4,66 Hz, 1H), 4,76 (dd, J = 4,65, 8,16 Hz, 1H), 7,11 - 7,36 (m, 5H), 8,05 (d, J = 8,15 Hz, 1H).

Ejemplo 57. (4-Fenil-fenil)-metil-N-[(2R*,3R*)-2-*terc*-butil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Etapas 1 a 3, como para el Ejemplo 56.

Etapas 4. Preparación de ácido (2R*,3R*)- y (2R*,3S*)-3-hidroxi-4,4-dimetil-2-[(4-fenil-fenil)-metoxi-carbonilamino]-pentanoico

- 10 A una mezcla diastereomérica agitada que contenía ácido (2R*,3R*)- y (2R*,3S*)-2-amino-3-hidroxi-4,4-dimetil-pentanoico (0,288 g, 1,78 mmol) y NaHCO₃ (0,15 g, 1,8 mmol) en H₂O (7,0 ml), a ta, se le añadió la mezcla isomérica que contenía (4-fenilfenil)-metil-2-piridil carbonato y (4-fenilfenil)-metil-2-oxopiridina-1-carboxilato (0,82 g, 2,68 mmol) [preparada como para el ejemplo 17, etapa 1] en THF (7,0 ml). Después de 15 h a ta, la mezcla bruta se evaporó en un evaporador giratorio para eliminar los extractos orgánicos y posteriormente se extrajo con Et₂O (3x10 ml). La fase acuosa se acidificó con disolución de HCl 2,0M hasta pH 2-3 y después se extrajo con AcOEt (3x20 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (0,21 g, 32% en 2 etapas) como una mezcla diastereoisomérica (anti:sin 9:1) en la forma de un sólido blanquecino, que se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación. MS (ESI) m/z: 410 [M-K]⁺; (ESI) m/z: 370 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,88 (s, 9H), 3,40 (d, J = 7,37 Hz, 1H), 4,09 - 4,18 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 5,08 (s, ancho, 1H), 7,33 - 7,53 (m, 5H), 7,60 (d, J = 8,97 Hz, 1H), 7,63 - 7,72 (m, 4H), 12,21 (s, 1H) (los datos indicados hacen referencia al diastereoisómero *anti* mayor).

Etapas 5. Preparación de (4-fenil-fenil)-metil-N-[(2R*,3R*)-2-*terc*-butil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

- 25 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de ácido (2R*,3R*)-3-hidroxi-4,4-dimetil-2-[(4-fenil-fenil)-metoxi-carbonilamino]-pentanoico y ácido (2R*,3S*)-3-hidroxi-4,4-dimetil-2-[(4-fenil-fenil)-metoxi-carbonilamino]-pentanoico (0,203 g, 0,55 mmol) en CH₂Cl₂ seco (25 ml), a 0 °C, se le añadió Et₃N (0,23 ml, 1,65 mmol) y posteriormente TBTU (0,21 g, 0,66 mmol). La mezcla se dejó agitar a 0 °C por 1 h y a ta por 15 h. Los extractos orgánicos después se eliminaron a presión reducida, y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna, usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy:AcOEt (de 90:10 a 80:20) para dar el compuesto del título puro (0,063 g, 58%), como un diastereoisómero *anti* puro, en la forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 371 [M-NH₄]⁺; (ESI) m/z: 352 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,95 (s, 9H), 4,37 (d, J = 4,64 Hz, 1H), 4,83 (dd, J = 4,65, 8,16 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 7,32 - 7,56 (m, 5H), 7,60 - 7,75 (m, 4H), 8,25 (d, J = 8,12 Hz, 1H).

Ejemplo 58. 5-Fenilpentil-N-[(2S*,3R*)-2-*terc*-butil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Etapas 1. Preparación de (2S*,3R*)-2-(dibencilamino)-3-hidroxi-4,4-dimetil-pentanoato de etilo

- 35 A una disolución agitada de (2S*)-2-(dibencilamino)-4,4-dimetil-3-oxo-pentanoato de etilo [preparada como para el ejemplo 47, etapa 1] (0,637 g, 1,73 mmol) en EtOH (22 ml), a ta, se le añadió una disolución de NH₄Cl (1,86 g, 34,7 mmol) en H₂O (7,0 ml). Se añadió luego NaBH₄ (0,656 g, 17,3 mmol) en pequeñas porciones. Después de 1 h de la última adición, la reacción se inactivó con H₂O y se evaporó el disolvente. La mezcla bruta se recogió con H₂O y CH₂Cl₂ y se corrigió el pH hasta 9 con disolución acuosa de NH₄OH al 20%. Después de la extracción, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar un producto bruto, en la forma de un aceite. La purificación por cromatografía en columna, usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy:AcOEt (90:10), proporcionó el compuesto del título (0,55 g, 86%), como un diastereoisómero *sin* puro, en la forma de un aceite incoloro. MS (ESI) m/z: 370 [M-H]⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,63 (s, 9H), 1,31 (t, J = 7,10 Hz, 3H), 3,18 (d, J = 9,26 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 13,54 Hz, 2H), 3,63 (d, J = 8,98 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 13,53 Hz, 2H), 4,10 - 4,31 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 7,20 - 7,47 (m, 10H).

- 45 Etapas 2. Preparación de (2S*,3R*)-2-amino-3-hidroxi-4,4-dimetil-pentanoato de etilo

- En un matraz con forma de pera, a ta, se disolvió (2S*,3R*)-2-(dibencilamino)-3-hidroxi-4,4-dimetil-pentanoato (2,0 g, 5,6 mmol) en EtOH (110 ml) y se pasó por el reactor de flujo de un hidrogenador H-Cube[®], usando Pd/C al 10% como catalizador [flujo:1,0 ml/min; P = 1,0 bar, T = 70 °C]. Después de la evaporación del disolvente, el compuesto del título (0,74 g, 70%) se obtuvo como un aceite amarillento sin purificación adicional en la etapa siguiente. MS (ESI) m/z: 190 [M-H]⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,90 (s, 9H), 1,20 (t, J = 7,11 Hz, 3H), 3,35 (d, J = 2,95 Hz, 1H), 3,44 (d, J = 2,92 Hz, 1H), 4,05 - 4,13 (m, 2H).

Etapas 3. Preparación de ácido (2S*,3R*)-2-amino-3-hidroxi-4,4-dimetil-pentanoico

- 55 En un matraz de fondo redondo, se disolvió (2S*,3R*)-2-amino-3-hidroxi-4,4-dimetil-pentanoato de etilo (0,596 g, 3,7 mmol) en una disolución de HCl 6,0 M (70 ml). La disolución resultante se dividió en dos alícuotas iguales y se agitó a 130 °C por 1 h. Todas las porciones se combinaron, y la mezcla de reacción se extrajo con Et₂O (3x50 ml). La fase

acuosa se concentró a presión reducida y el producto bruto sólido amarillento resultante (0,675 g, 93%) se usó sin purificación adicional en la reacción siguiente. MS (ESI) m/z: 162 [M-H]⁺; (ESI) m/z: 160 [M-H]⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,91 (s, 9H), 3,66 (d, J = 3,24 Hz, 1H), 3,89 (s, 1H), 5,95 (d, J = 6,39 Hz, 1H), 7,92 (s, 3H), 13,88 (s, 1H).

Etapas 4. Preparación de ácido (2*R**,3*S**)-3-hidroxi-4,4-dimetil-2-(5-fenil-pentoxi-carbonilamino)-pentanoico

- 5 A una mezcla agitada de ácido (2*S**,3*R**)-2-amino-3-hidroxi-4,4-dimetil-pentanoico (0,36 g, 2,24 mmol) y NaHCO₃ (0,188 g, 2,24 mmol) en H₂O (15 ml), a ta, se le añadió la mezcla isomérica que contenía 5-fenil-pentil-2-piridil-carbonato y 5-fenil-pentil-2-oxopiridina-1-carboxilato (1,95 g, 6,84 mmol) [preparada como para el ejemplo 32, etapa 1] en THF (15 ml). Después de 15 h a ta, la mezcla bruta se evaporó en un evaporador giratorio para eliminar los extractos orgánicos y posteriormente se extrajo con Et₂O (3x40 ml). La fase acuosa se acidificó con disolución de HCl 2,0M hasta pH 2-3 y después se extrajo con AcOEt (3x40 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (0,346 g, 44%) en la forma de un sólido blanquecino, que se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación. MS (ESI) m/z: 352 [M-H]⁺; (ESI) m/z: 350 [M-H]⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,86 (s, 9H), 1,33 (tt, J = 5,95, 9,00 Hz, 2H), 1,57 (ddt, J = 3,93, 6,59, 10,94 Hz, 4H), 2,57 (t, J = 7,70 Hz, 2H), 3,59 (s, 1H), 3,87 - 4,03 (m, 2H), 4,12 - 4,21 (m, 1H), 6,25 (d, J = 9,37 Hz, 1H), 7,10 - 7,32 (m, 5H), 11,55 (s, 1H).

Etapas 5. Preparación de 5-fenilpentil-*N*-[(2*S**,3*R**)-2-*terc*-butil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

- 20 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de ácido (2*R**,3*S**)-3-hidroxi-4,4-dimetil-2-(5-fenil-pentoxi-carbonilamino)-pentanoico (0,346 g, 0,98 mmol) en CH₂Cl₂ seco (45 ml), a 0 °C, se le añadió Et₃N (0,41 ml, 2,95 mmol) y posteriormente TBTU (0,38 g, 1,20 mmol). La mezcla se dejó agitar a 0 °C por 1 h y a ta por 15 h. Los extractos orgánicos después se eliminaron a presión reducida, y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna, usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy:AcOEt (de 90:10 a 70:30) para dar el compuesto del título puro (0,125 g, 38%), en la forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 351 [M-NH₄]⁺; (ESI) m/z: 332 [M-H]⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,93 (s, 9H), 1,34 (h, J = 6,37, 7,16 Hz, 2H), 1,53 - 1,65 (m, 4H), 2,57 (t, J = 7,69 Hz, 2H), 4,02 (q, J = 6,25 Hz, 2H), 4,36 (d, J = 6,24 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 6,32, 8,47 Hz, 1H), 7,07 - 7,34 (m, 5H), 8,38 (d, J = 8,48 Hz, 1H).

Ejemplo 59. (4-Fenil-fenil)-metil-*N*-[(2*S**,3*R**)-2-*terc*-butil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

Etapas 1 a 3, véase el Ejemplo 58.

Etapas 4. Preparación de ácido (2*S**,3*R**)-3-hidroxi-4,4-dimetil-2-[(4-fenil-fenil)-metoxi-carbonilamino]-pentanoico

- 30 A una mezcla agitada de ácido (2*S**,3*R**)-2-amino-3-hidroxi-4,4-dimetil-pentanoico (0,353 g, 2,19 mmol) y NaHCO₃ (0,184 g, 0,84 mmol) en H₂O (15 ml), a ta, se le añadió la mezcla isomérica que contenía (4-fenil-fenil)-metil-2-piridil-carbonato y (4-fenil-fenil)-metil-2-oxopiridina-1-carboxilato (0,815 g, 2,2 mmol) [preparada como para el ejemplo 17, etapa 1] en THF (15 ml). Después de 15 h a ta, la mezcla bruta se evaporó en un evaporador giratorio para eliminar los extractos orgánicos y posteriormente se extrajo con Et₂O (3x20 ml). La fase acuosa se acidificó con disolución de HCl 2,0M hasta pH 2-3 y después se extrajo con AcOEt (3x20 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (0,181 g, 21%) que se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación. MS (ESI) m/z: 410 [M-K]⁺; (ESI) m/z: 370 [M-H]⁺.

Etapas 5. Preparación de (4-fenil-fenil)-metil-*N*-[(2*S**,3*R**)-2-*terc*-butil-4-oxo-oxetan-3-il]-carbamato

- 40 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla agitada de ácido (2*S**,3*R**)-3-hidroxi-4,4-dimetil-2-[(4-fenil-fenil)-metoxi-carbonilamino]-pentanoico (0,18 g, 0,48 mmol) en CH₂Cl₂ seco (20 ml), a 0 °C, se le añadió Et₃N (0,203 ml, 1,45 mmol) y posteriormente TBTU (0,186 g, 0,6 mmol). La mezcla se dejó agitar a 0 °C por 1 h y a ta por 15 h. Los extractos orgánicos después se eliminaron a presión reducida, y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna, usando un aparato Teledyne ISCO, eluyendo con Cy:AcOEt (de 90:10 a 80:20) para dar el compuesto del título puro (0,011 g, 6%), en la forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 371 [M-NH₄]⁺; (ESI) m/z: 352 [M-H]⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,93 (s, 9H), 4,38 (d, J = 6,24 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 2,85 Hz, 2H), 5,61 (dd, J = 6,18, 8,50 Hz, 1H), 7,23 - 7,81 (m, 9H), 8,58 (d, J = 8,48 Hz, 1H).

Ejemplo 60 - Efecto del compuesto 6 sobre las respuestas inflamatorias inducidas por carragenina en ratones

- Los resultados del presente documento demuestran la actividad antiinflamatoria del compuesto 6 y su mecanismo farmacológico. NAAA se expresa predominante en células inmunes innatas, lo que sugiere una función de esta enzima en la inflamación. Estudios previos han demostrado que los inhibidores de NAAA causan efectos antiinflamatorios profundos en ratones, aumentando la señalización de PEA a través del receptor nuclear PPAR-alfa (véase Solorzano C, et al (2009) Proc Natl Acad Sci EE. UU. 106:20966-71).

- Los métodos incluyen lo siguiente: Se inyectó carragenina (1%) en la pata trasera izquierda de ratones albinos suizos. Se midió el edema de la pata usando un pletismómetro. Se determinó la hiperalgesia cutánea (térmica) mediante la prueba plantar (véase Hargreaves K, et al (1988), Pain 32: 77-88). Se administró el compuesto 6 en forma tópica. Los datos se analizaron por ANOVA seguido de la prueba de Bonferroni para múltiples comparaciones.

Este ejemplo y las Figuras 3-6, demuestran que el compuesto 6 produce efectos antiinflamatorios y antihiperálgicos destacados en el modelo de inflamación aguda de carragenina. Como se demostró previamente para otros inhibidores de NAAA, estos efectos son mediados por PPAR-alfa.

Ejemplo 61 - Efecto sobre la integridad de la piel: Comparación con esteroides

- 5 Los resultados de este documento demuestran el efecto de la administración tópica repetida del compuesto 6 en la integridad de la piel.

Este experimento evaluó el efecto de dosis tópicas repetidas (14 días) con el compuesto 6 o dexametasona sobre la integridad de la piel

- 10 Los resultados demostraron que la administración repetida de esteroides tópicos tales como dexametasona causan atrofia de la piel, una limitación grave para el uso terapéutico de estos agentes (véase Schoepe et al (2006), Exp Dermatol 15: 406-420). Los resultados también demuestran que los activadores de PPAR-alfa contrarrestan los eventos adversos de los glucocorticoides en la epidermis (véase Demerjian et al, (2009), Exp Dermatol 18: 643-649)

- 15 Los métodos incluyeron lo siguiente: Se administró fármaco o vehículo por la vía tópica a ambas orejas de ratones CD1 por 14 días. Se determinó el espesor de la oreja usando un micrómetro. Se realizaron análisis histopatológicos en cortes de oreja de 5 mm de espesor embebidos en parafina y fijados con formalina y teñidos con Hematoxilina-Eosina. Se midió el espesor epidérmico con métodos morfométricos estándar de 12 muestras distintas, abarcando el área tratada de cada oreja. Los datos se analizaron por ANOVA seguido de la prueba de Bonferroni para múltiples comparaciones. La administración repetida (14 días) del compuesto 6 (1 y 30%) no afectó la integridad de la piel medida como reducción del espesor de la oreja. El análisis histopatológico y morfométrico de las orejas no demostró alteraciones de la estructura celular. Los resultados demuestran que la administración repetida de dexametasona causó atrofia de la piel según lo sugerido por una reducción importante en el espesor de la piel. Los análisis histopatológicos y morfométricos revelaron que la atrofia de la piel inducida por dexametasona se asoció con: reducción del espesor de la epidermis; pérdida de citoarquitectura epidérmica, del epitelio columnar de múltiples capas a una sola capa; y cambios morfológicos de los queratinocitos (más pequeños y aplanados).

- 25 Estos resultados exponen que el compuesto 6 no demuestra la limitación del uso a largo plazo que poseen ciertos esteroides con respecto a la ruptura de la integridad de la piel (atrofia de la piel). Este es un resultado inesperado y un gran avance en el tratamiento de trastornos de la piel.

Ejemplo 62 - Dermatitis inducida por DNFB en ratones

Los resultados del presente documento demuestran los efectos del compuesto 6 en dermatitis inducida por DNFB.

- 30 Los resultados de este documento demuestran el efecto sobre el aumento del edema de la oreja (brotes).

Este experimento determinó la eficacia del compuesto 6 en el modelo de DNFB de dermatitis de contacto. Este experimento también comparó el compuesto 6 con determinados compuestos de referencia.

- 35 Este experimento ensayó varios criterios incluidos los siguientes. Se demuestra que los inhibidores de NAAA ejercen marcados efectos antiinflamatorios previniendo la degradación de PEA y rehabilitando la activación de PEA de PPAR α (véase Solorzano C, et al (2009) Proc Natl Acad Sci EE. UU. 106:20966-71). Se ha demostrado que la PEA tiene un efecto protector en dermatitis humana y animal (véase Petrosino et al, (2010), Allergy, 65:698-711). Se demuestra que los ratones deficientes de PPAR α son más sensibles a los alérgenos de contacto que los ratones de tipo salvaje (Dubrac et al, (2011), EurJ Immunol, 41:1-12)

- 40 Los métodos incluyeron lo siguiente: Se produjo dermatitis en ratones usando 2-4 dinitrofluorobenceno (DNFB) como lo describen Buckley y Nijkamp (1994), Am J Respir Crit Care Med 149:400-7. Los ratones son sensibilizados en dos días consecutivos con una disolución al 0,5% de DNFB aplicada en el abdomen rasurado. El día 8, las orejas se exponen a disolución al 0,2% de DNFB. Se determinó el espesor de la oreja usando un micrómetro. Se evaluó el rascado como el número de episodios por período de 60 minutos. Los datos se analizaron por ANOVA seguido de la prueba de Bonferroni. Véase también Hargreaves K, et al(1988), Pain 32: 77-88 para información relacionada.

- 45 Los resultados de este documento demuestran que el compuesto 6 revierte el edema de oreja establecido inducido por DNFB (efecto terapéutico). En el protocolo de administración repetida, el compuesto 6 es eficaz en el intervalo de dosis de 0,01-1%. Se observa eficacia total después de 3 días de administración. La eficacia del compuesto 6 también se observa en un protocolo de una sola administración. Se observa eficacia total en dosis de 10-30%. El compuesto 6 previene el aumento del edema de oreja inducido por DNFB (efecto profiláctico). Se usó un protocolo de administración de dosis repetidas (8 días antes de la exposición a DNFB). Se observa eficacia completa en dosis de 0,1-1%.

Los resultados de este documento también demuestran los efectos sobre la respuesta inmunitaria del Compuesto 6 en dermatitis inducida por DNFB

Este experimento expande el perfil de eficacia del compuesto 6 en las alteraciones inmunológicas comúnmente asociadas con dermatitis

5 Este trabajo demuestra que la dermatitis atópica se caracteriza por la desregulación de la respuesta inmune principalmente debida a una inflamación dominante de las células T (véase Leung et al;(2004), J. Clinical Investigation, 113:651-657). Este trabajo demuestra que DNFB es un hapteno químico que activa las células T (Heylings et al, (1996) Toxicology. 109: 57-65). Además, este trabajo demuestra que el compuesto 6 es eficaz en edema inducido por DNFB

10 Los métodos incluyen lo siguiente: Se indujo la dermatitis en ratones con 2-4 Dinitrofluorobenceno (DNFB) como se describió previamente. Se determinaron los niveles en la sangre de IL-4, IL-5, IFN- γ e IgE por inmunoensayos. El efecto del compuesto 6 se ensayó usando un protocolo de tratamiento individual. Los datos se analizaron por ANOVA seguido de la prueba de Bonferroni para múltiples comparaciones.

15 Los resultados de este documento demuestran que la administración tópica del compuesto 6 normaliza las respuestas inmunológicas comprometidas en dermatitis inducida por DNFB. Los resultados de este documento también demuestran que una sola administración del compuesto 6 proporciona eficacia total en un intervalo de dosis de 1 a 30%. Los resultados de este documento demuestran que el efecto del compuesto 6 es superior a aquel de los esteroides. Además, los efectos del compuesto 6 son mediados por la normalización de la señalización de PEA y OEA en PPAR- α .

Efectos del compuesto 6 en dermatitis por DNFB - ruptura del ciclo de comezón-rascado

Este experimento expande el perfil de eficacia del compuesto 6 a rascado asociado con dermatitis.

20 El ciclo de comezón-rascado es un problema médico frecuente asociado con la dermatitis atópica y otras dermatosis. La exacerbación del rascado puede llevar a lesiones en la piel, creando así un entorno adecuado para que los patógenos provoquen infecciones y brotes de síntomas. Existen pocas cosas disponibles para romper el ciclo de comezón-rascado.

Este experimento demuestra que el compuesto 6 es eficaz en otros efectos asociados a dermatitis.

25 Los métodos incluyen lo siguiente: Se indujo comezón con DNFB en ratones, como se describió previamente. Se realizaron estudios adicionales con el modelo 48/80 (un inductor de la desgranulación de mastocitos). Se administró 48/80 por vía subcutánea (30 mg por kg). Los datos se analizaron por ANOVA seguido de la prueba de Bonferroni para múltiples comparaciones. La administración tópica de una sola dosis del compuesto 6 previno la comezón (evaluada como rascado) en los ratones. En el modelo de DNFB, el compuesto 6 es eficaz en dosis de tan solo 0,001%. El efecto total se observa al 1-3%.

35 En el modelo 48/80 de desgranulación de mastocitos, el compuesto 6 es eficaz en dosis de tan solo 0,01% y el efecto es máximo a 1%. En el modelo DNFB, el compuesto 6 es muy eficaz o bien en síntomas establecidos (efecto terapéutico) o en la prevención del desarrollo de los síntomas (efecto profiláctico). Este experimento también demuestra que la potencia farmacológica se maximizó con un protocolo de administración repetida, pero la eficacia se observó también después de una única administración, indicando que el compuesto es adecuado para un planteamiento de carga. Asimismo, el DNFB en ratones causa la desregulación de la respuesta inmunológica como se ha observado en pacientes con dermatitis atópica. Los resultados de este documento demuestran que el compuesto 6 es capaz de estabilizar el perfil inmunológico después de la administración de DNFB. Este efecto es otro índice de la eficacia terapéutica.

40 Los resultados de este documento demuestran que el compuesto 6 es capaz de reducir el rascado debido o bien a irritación por DNFB o a desgranulación de mastocitos inducida por 48/80. Esto sugiere la eficacia en un síntoma muy inabordable. En los protocolos experimentales de este documento, la eficacia del compuesto 6 fue comparable o superior a aquella de los fármacos de referencia. Por consiguiente, el compuesto 6 es un compuesto promisorio para tratar la dermatitis atópica y otras dermatosis asociadas con comezón.

45 El contenido de todas las referencias citadas en este documento se incorpora por referencia para todo fin y en su totalidad.

Ejemplo 62 - Inhibición de *h*-NAAA

Preparación de la proteína NAAA (*h*-NAAA) humana

50 El ensayo se efectuó en placas negras de 96 pocillos Optiplat, en un volumen de reacción total de 200 μ l. Las preparaciones de la proteína NAAA (4 μ g) se pre-incubaron durante 10 minutos con diversas concentraciones de los compuestos de ensayo o vehículo control (5 % DMSO) en tampón de citrato/fosfato 10 mM (pH 4,5) que contenía DTT 3,0 mM, 0,1% Triton X-100, 0,05% BSA, NaCl 150 mM. Se usó *N*-(4-metil-2-oxo-cromen-7-il)-hexadecanamida como sustrato (5,0 μ M) y la reacción se llevó a cabo en 30 minutos a 37° C. La fluorescencia en las muestras se cuantificó en una lectora de placas Perkin Elmer Envision usando una longitud de onda de excitación de 360 nm y

de emisión de 460 nm. Los valores CI_{50} se calcularon por análisis de regresión no lineal de las curvas de [concentración] logarítmica/inhibición usando GraphPad Prism 5 (GraphPad Software Inc., CA-EE. UU.) y aplicando un ajuste de curvas de pendiente estándar.

Ensayo de UPLC/MS *h*-NAAA

- 5 La preparación de la proteína NAAA (10 μ g) se pre-incubó con diversas concentraciones del compuesto de ensayo o vehículo control en NaH_2PO_4 100 mM, citrato trisódico deshidratado 100mM, 0,1% Triton-X, DTT 3mM, pH 4,5 durante 30 minutos a 37°C. Las muestras por duplicado se incubaron luego con 50 μ M C17:1 10-cis-heptadecenoiletanolamida (Avanti Polar Lipids, Alabaster, AL-EE. UU.) a 37°C durante 30 minutos. La reacción finalizó por adición de 0,2 ml de metanol frío, 1 nmol de ácido heptadecanoico (NuChek Prep, Elysian, MN-EE. UU.) como estándar interno. Las muestras luego se analizaron por UPLC/MS. Se eluyeron ácidos heptadecenoicos y heptadecanoicos en una columna Acquity UPLC BEH C18 (50 mm longitud, 2,1 mm i.d., 1,7 μ m tamaño de poro, Waters) en forma isocrática a 0,5 ml/min durante 1,5 min con una mezcla de disolvente de 95% metanol y 5% agua, en donde ambos contenían ácido acético al 0,25% y acetato de amonio 5 mM. La temperatura de la columna era 40°C. La ionización por electropulverización fue en modo negativo, el voltaje del capilar fue 2,7 kV, el voltaje del cono fue 45 V, el voltaje del extractor fue 3 V. La temperatura de la fuente fue 150°C con una temperatura de desolvatación de 400°C. Se usó N_2 como gas de secado a un flujo del cono de 100 l/hora y un flujo de desolvatación de 800 °C. El ion [M-H] se monitoreó en el modo de monitoreo de iones seleccionado (valores m/z: ácido heptadecenoico 267,37, ácido heptadecanoico 269,37). Las curvas de calibración se generaron usando ácido heptadecenoico comercial (NuCheck Prep). La inhibición de la actividad de NAAA se calculó como una reducción de
- 10 ácido heptadecenoico en las muestras en comparación con los vehículos control. Los valores CI_{50} se calcularon por análisis de regresión no lineal de las curvas de [concentración] logarítmica/inhibición usando GraphPad Prism 5 (GraphPad Software Inc., CA-EE. UU.) y aplicando un ajuste de curvas de pendiente estándar.
- 15
- 20

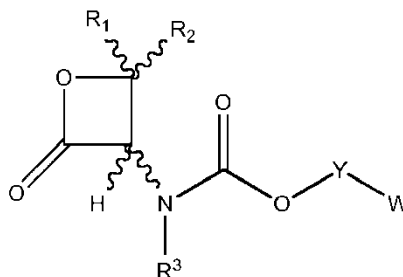
Ensayo de *h*-NAAA fluorogénico

- 25 El ensayo se efectuó en placas negras de 96 pocillos Optiplat, en un volumen de reacción total de 200 μ l. La preparación de la proteína NAAA (4,0 μ g) se pre-incubó durante 10 minutos con diversas concentraciones de los compuestos de ensayo o vehículo control (5% DMSO) en tampón de citrato/fosfato 10 mM (pH 4,5) que contenía DTT 3,0 mM, 0,1% Triton X-100, 0,05 % BSA, NaCl 150 mM. Se usó *N*-(4-metil-2-oxo-cromen-7-il)-hexadecanamida como sustrato (5,0 μ M) y la reacción se llevó a cabo en 30 minutos a 37° C. Las muestras se leyeron luego en una lectora de placas Perkin Elmer Envision usando una longitud de onda de excitación de 360 nm y de emisión de 460
- 30 nm. Los valores CI_{50} se calcularon por análisis de regresión no lineal de las curvas de [concentración] logarítmica/inhibición usando GraphPad Prism 5 (GraphPad Software Inc., CA-EE. UU.) y aplicando un ajuste de curvas de pendiente estándar.

- Si bien la invención precedente se ha descrito en cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo con fines de claridad y comprensión, el experto en la técnica apreciará que se pueden realizar ciertos cambios y modificaciones dentro del
- 35 alcance de las reivindicaciones anejas. Si hubiere desacuerdo entre la presente solicitud y una referencia provista en este documento, regirá la presente solicitud.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la siguiente estructura de:



en donde:

- 5 R_1 es H, y R_2 es alquilo inferior, en donde el alquilo inferior es un radical alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada de 1 a 6 átomos de carbono;

R_3 es H;

- 10 Y representa un enlace, un alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, trifluorometoxi, amino, monoalquilamino y dialquilamino, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido o un grupo $-(CR_aR_b)_n-Q-(CR_cR_d)_m-$,

en donde Q es O, S o NR_6 ;

W representa H, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo $-C(O)-R_5$ o un grupo $-(CR_cR_d)_p-CR_eR_fR_g$;

- 15 R_5 representa un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, o un heterociclilo opcionalmente sustituido;

R_6 representa H, un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heterociclilo opcionalmente sustituido;

- 20 R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , R_f y R_g se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido;

n es un número entero de 2 a 5;

m es un número entero de 0 a 4;

p es un número entero de 0 a 4;

- 25 en donde Y-W no es terc-butilo cuando R_1 es H, y R_2 es metilo; y
en donde W no es fenilo insustituido cuando Y es CH_2 , R_1 es H, y R_2 es metilo o isopropilo;
o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

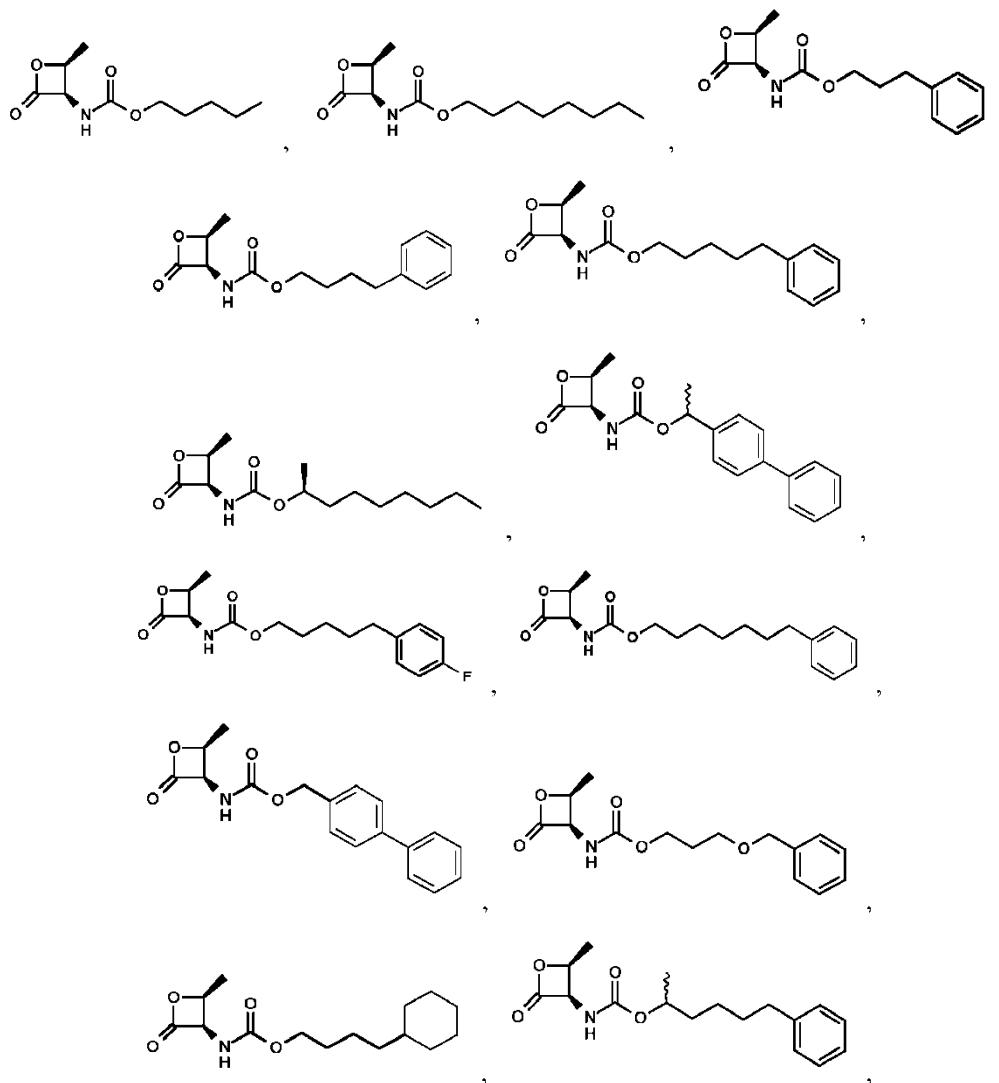
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R_2 es metilo.

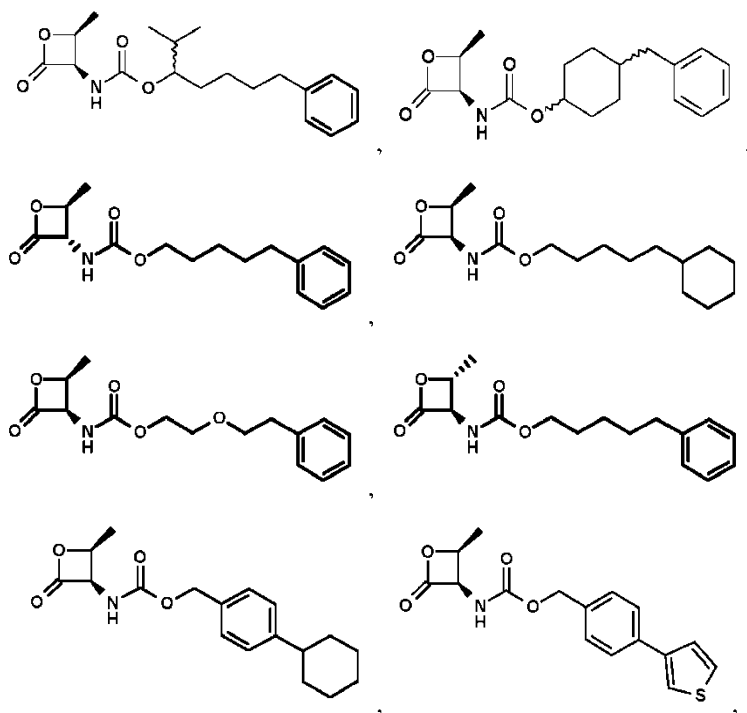
3. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde:

- 30 (i) R_2 es etilo; o
(ii) R_2 es iso-propilo; o
(iii) R_2 es t-butilo.

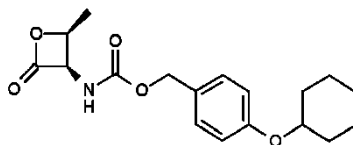
- 35 4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde W es ciclohexilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido o bifenilo opcionalmente sustituido; opcionalmente en donde W es fenilo opcionalmente sustituido o bifenilo opcionalmente sustituido.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde W es ciclohexilo insustituido, fenilo insustituido o bifenilo insustituido.
6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde W es fenilo opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, fenilo, fluoro, cloro, bromo, benciloxi, fenoxi, ciclohexilo, tiazol, CF_3 y ciclohexiloxi.
7. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1-6, en donde Y es un enlace, un alquilo, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido o un grupo $-(\text{CR}_a\text{R}_b)_n\text{-Q-(CR}_c\text{R}_d)_m\text{-}$.
8. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1-6, en donde Y es un enlace, un alquilo, un alquenilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido o un grupo $-(\text{CR}_a\text{R}_b)_n\text{-Q-(CR}_c\text{R}_d)_m\text{-}$.
9. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1-6, en donde Y es metilo, etilo, propilo, n-propilo, i-propilo, butilo, t-butilo, n-butilo, pentilo, i-pentilo, n-pentilo, hexilo o heptilo.
10. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1-9, en donde Y es pentilo.
11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde Q es O.
12. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en



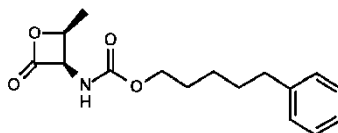


5 y



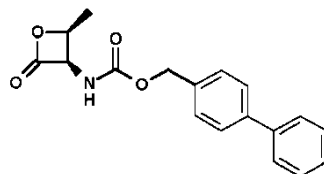
o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

13. El compuesto según la reivindicación 12, en donde el compuesto es



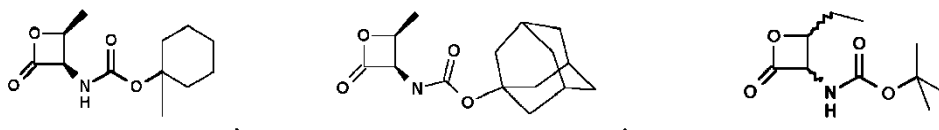
10 o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

14. El compuesto según la reivindicación 12, en donde el compuesto es

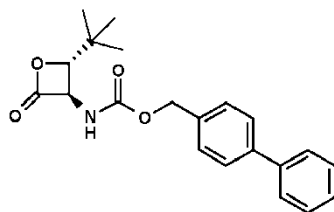
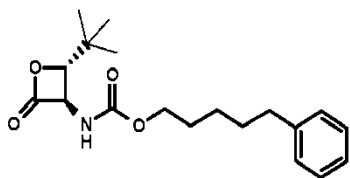
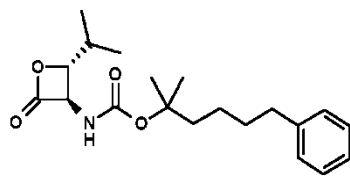
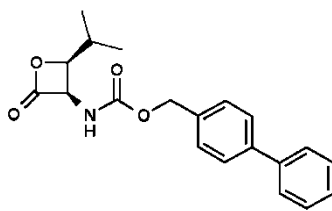
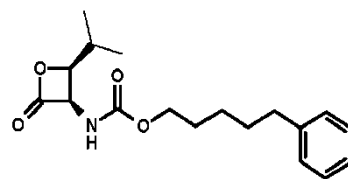
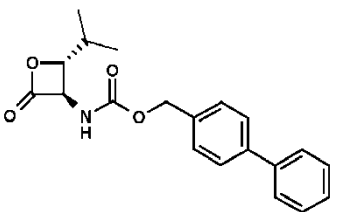
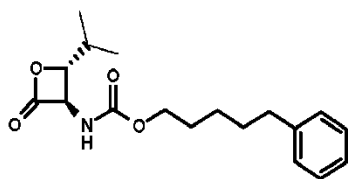
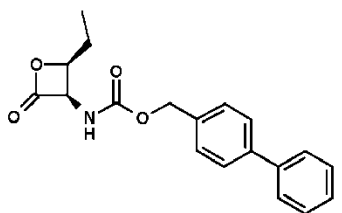
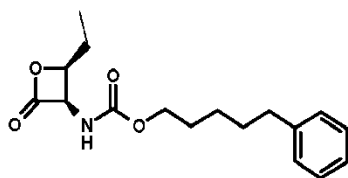
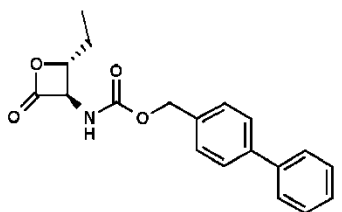
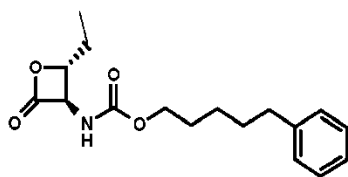
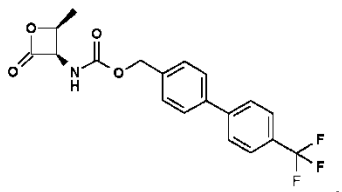
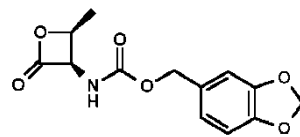
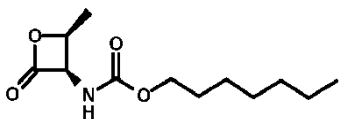
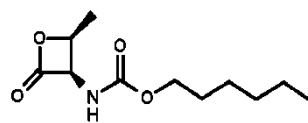
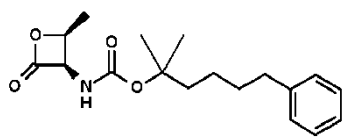


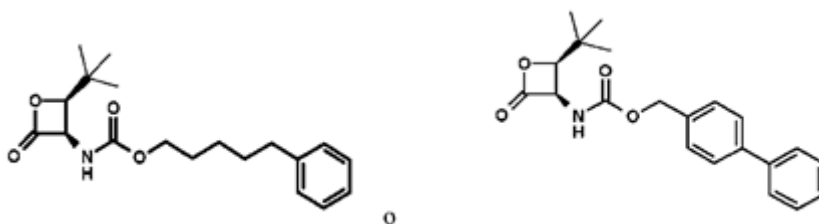
o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

15. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en



15





16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 17. El compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 15, o un éster o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de una afección inflamatoria, un estado patológico o una enfermedad, trastorno o afección dérmica;

opcionalmente en donde:

10 (i) la afección inflamatoria es inflamación aguda, inflamación crónica, artritis, artritis reumatoidea, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad respiratoria del adulto, bronquitis crónica, enfisema, tos, enfermedad inflamatoria de los intestinos, colitis ulcerosa, lupus, reacción injerto contra hospedante (es decir, enfermedad injerto contra hospedante), rechazo de aloinjerto agudo y crónico, síndrome de dificultad respiratoria aguda, artrosis, esclerosis múltiple, restenosis, fibrosis quística, artritis inducida por cristales, inflamación ocular, inflamación inducida por hiperoxia, dislipidemia, miofasciitis, túnel carpiano, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson; o

15 (ii) el estado patológico es migraña, dolores de cabeza sinusales, enfermedad trigeminal, dolor dental, sarcoidosis, polimiositis, gingivitis, inflamación que ocurre después de una lesión, esguinces, contusiones, medicamentos prequirúrgicos, traumatismo post-quirúrgico, daño óseo o cáncer; o

20 (iii) el estado patológico es neuralgia post-herpética, neuralgia trigeminal, neuropatía diabética, lumbalgia neuropática, dolor periférico o polineuropático, neuropatía tóxica, neuropatía crónica causada por agentes quimioterapéuticos, retinopatía de prematuridad, retinopatía diabética, degeneración macular en donde se prefiere el tipo húmedo, neovascularización de la córnea, polimiositis, vasculitis o periodontitis; o

25 (iv) la enfermedad, trastorno o afección dérmica es dermatitis de contacto, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, eczema, urticaria, rosácea, acné, psoriasis, prurito, liquen, acné por artritis psoriásica, cicatrización, cicatrización de heridas en la piel, quemaduras en la piel de diversos orígenes, tales como quemaduras solares o radioterapia, y de diversas gravedades (quemaduras de primer grado, quemaduras de segundo grado, quemaduras de tercer grado, quemaduras de cuarto grado), esclerodermia, queratosis actínica, carcinoma de células escamosas o melanoma.

Figura 1

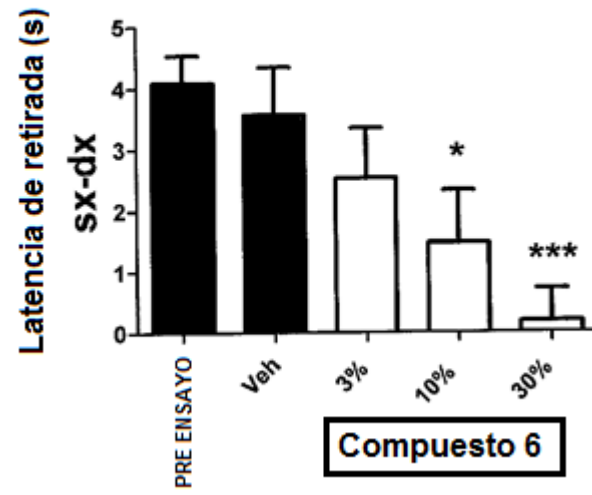


Figura 2.

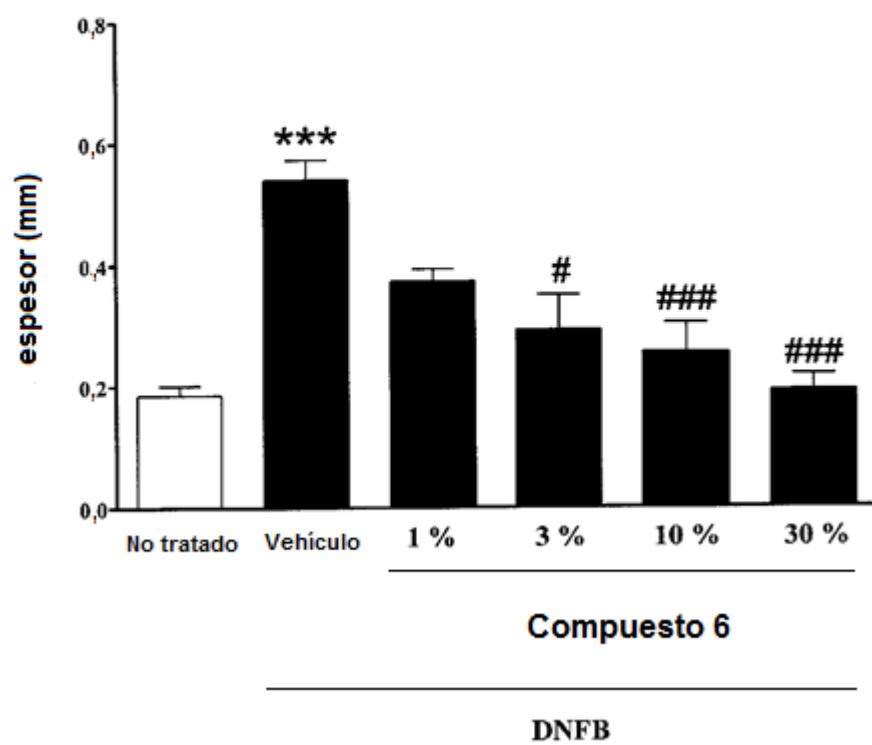


Figura 3

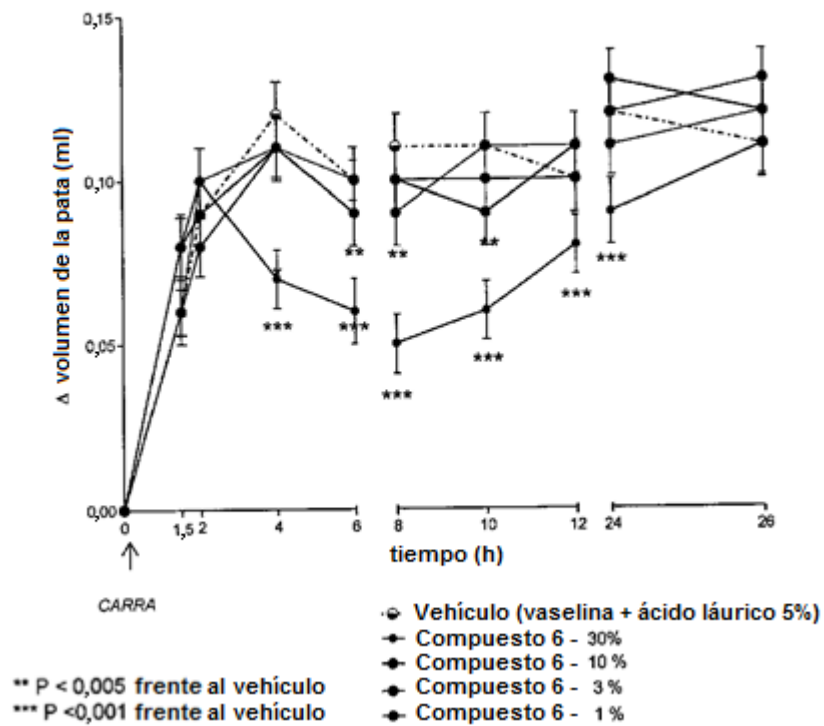


Figura 4.

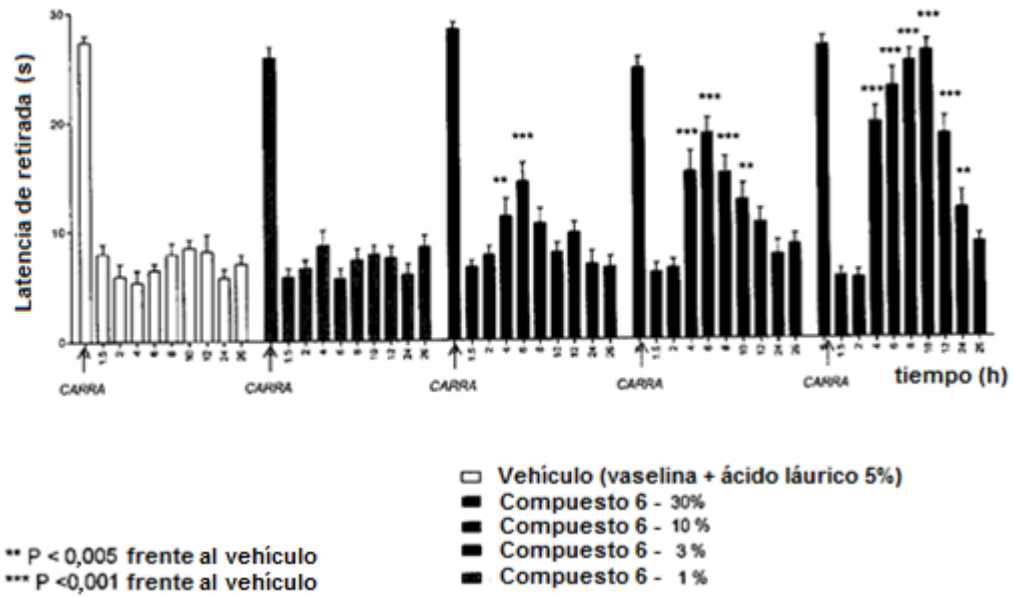


Figura 5.

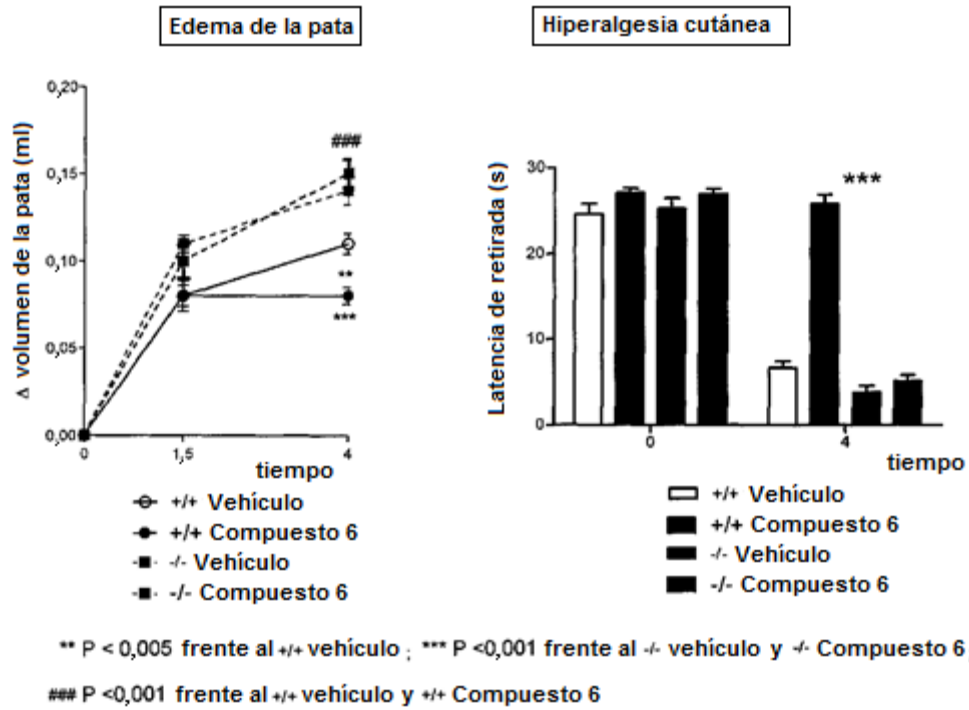
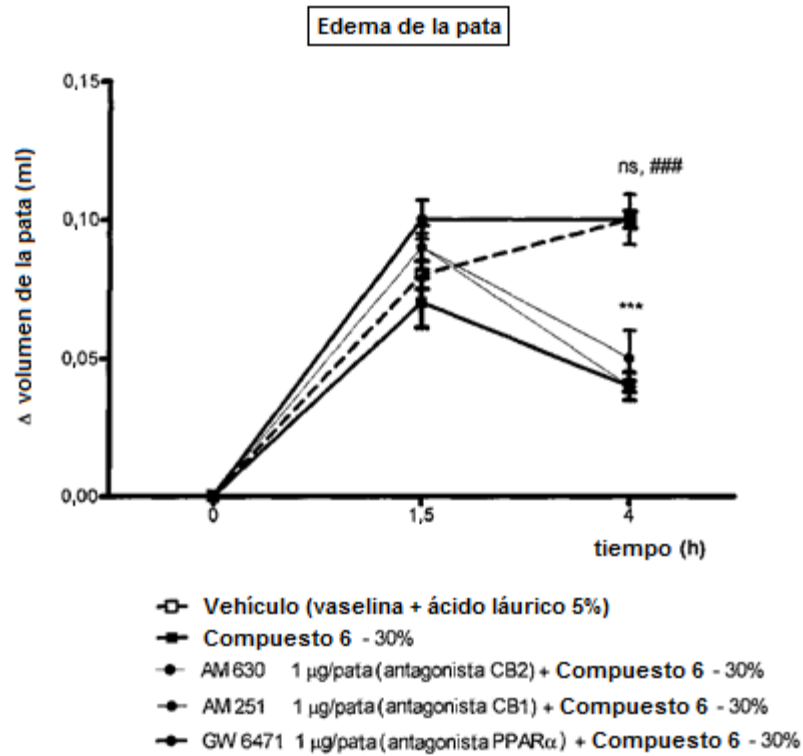


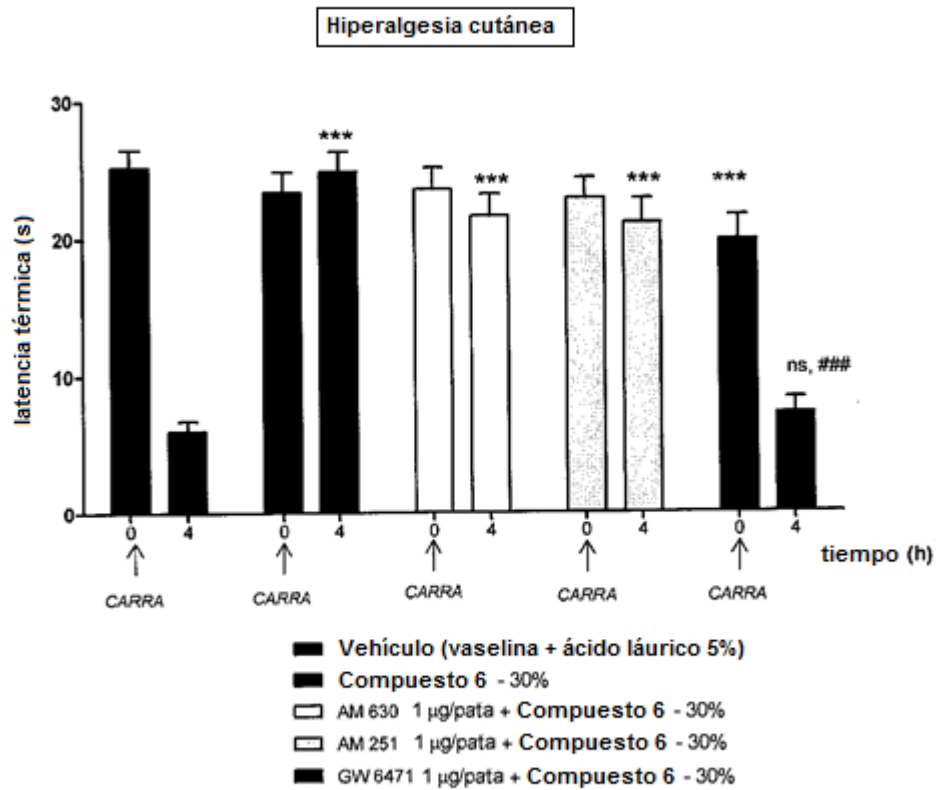
Figura 6.



P < 0,001 frente al Compuesto 6 solo; ns = no significativo frente al vehículo;

*** P < 0,001 frente al vehículo

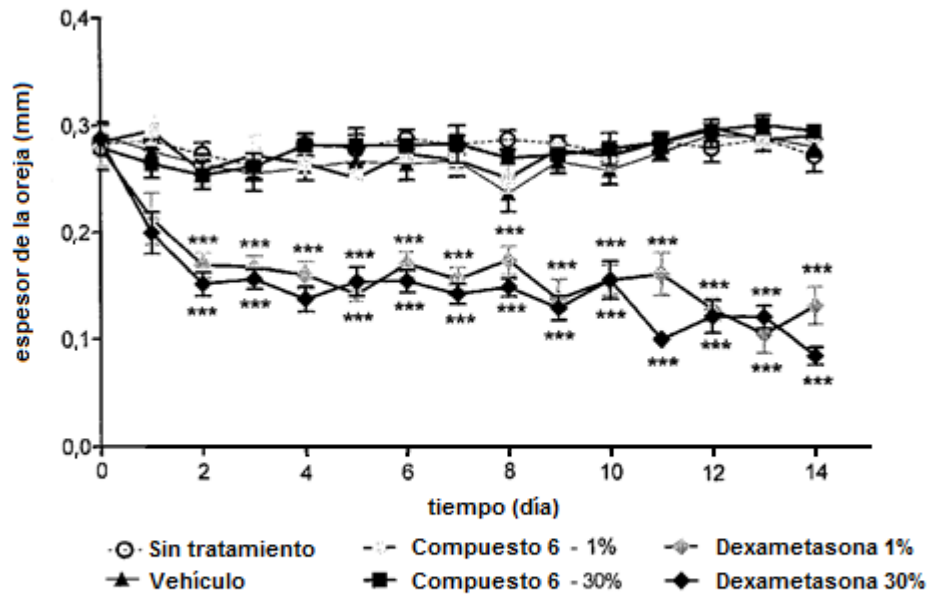
Figura 7.



P < 0,001 frente al Compuesto 6 solo; ns = no significativo frente al vehículo;

*** P < 0,001 frente al vehículo

Figura 8.



*** P < 0,001 frente al vehículo

Notas

1. Los compuestos se administraron en forma tópica (una vez al día durante 14 días)
2. El compuesto 6 y la dexametasona se disolvieron en vaselina + 5 % de ácido láurico

Figura 9.

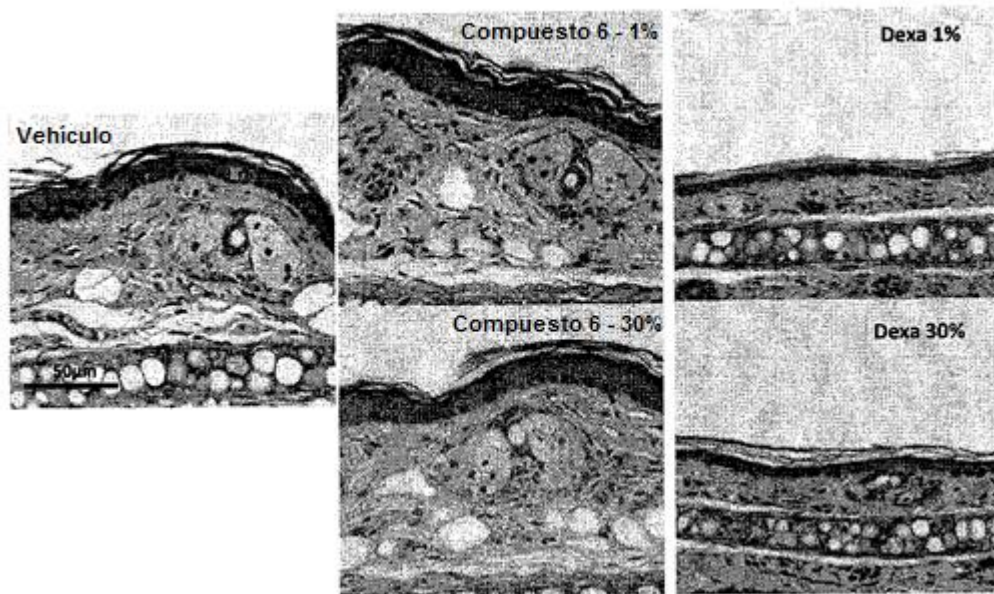
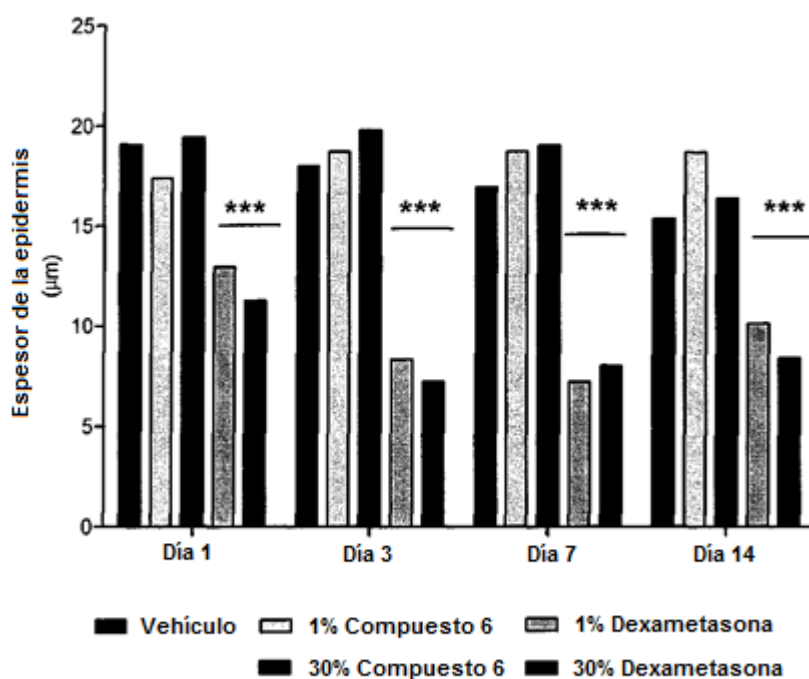


Figura 10.

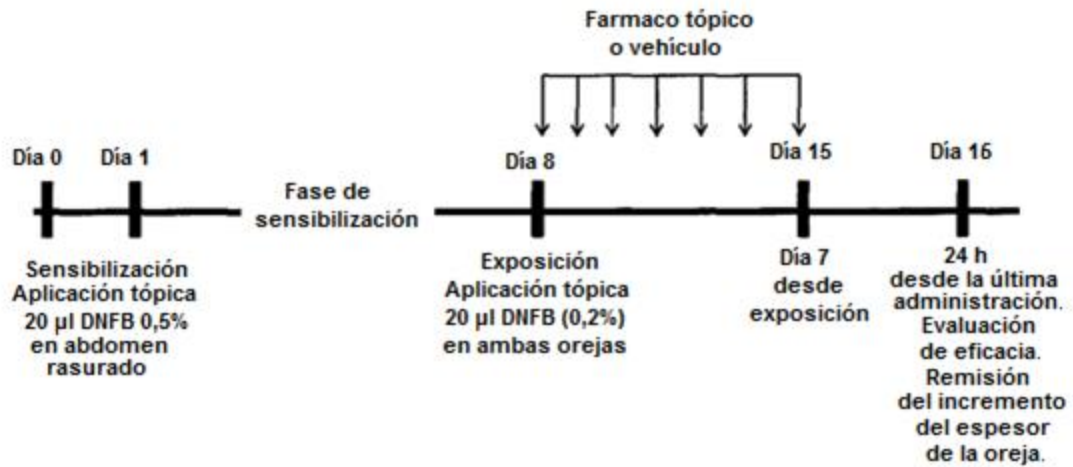
Preparaciones de orejas post mortem



*** P < 0,001 frente al vehículo

Figura 11

Efecto terapéutico (protocolo de administración repetida)



Notas

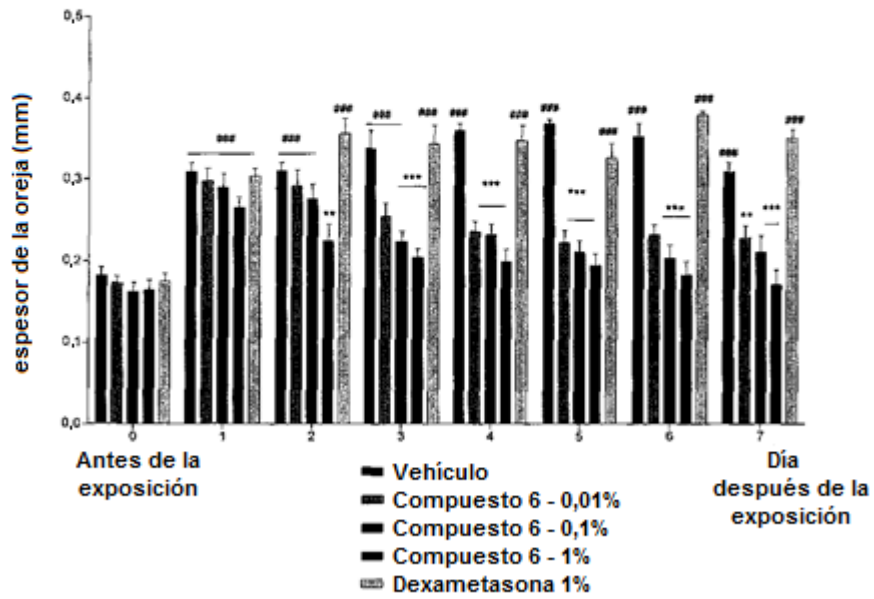
1. Protocolo de tratamiento repetido

- . Primer tratamiento con el fármaco de ensayo al momento de la exposición a DNFB, luego administración una vez por día durante 7 días.
- . Eficacia ensayada 24 horas después de la última administración.

2. El compuesto 6 y la dexametasona se disolvieron en vaselina + 5% de ácido láurico y se administraron en forma tópica.

Figura 12

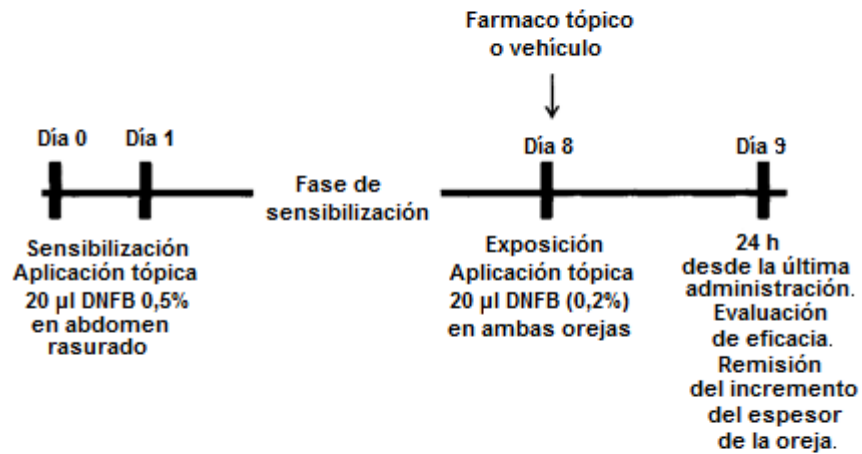
Efecto terapéutico (administración repetida)



***P<0,001 frente a día 0; **P<0,05 frente al vehículo; ***P<0,001 frente a tiempo 0

Figura 13

Efecto terapéutico (protocolo de administración individual)



Notas

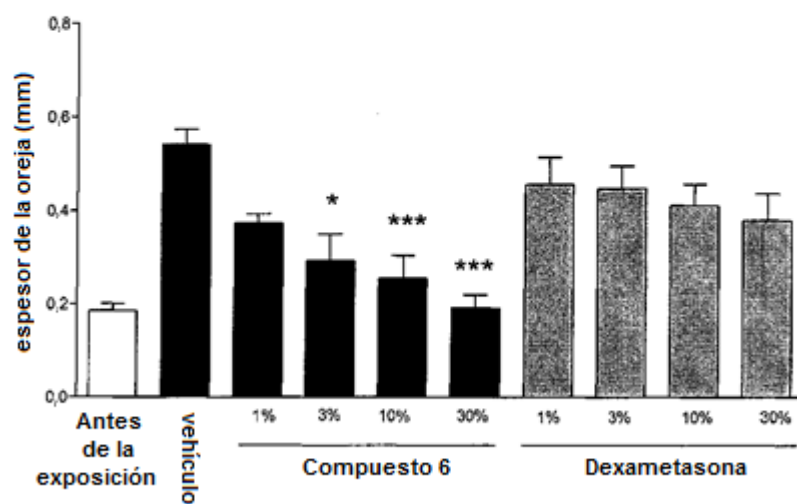
1. Protocolo de tratamiento individual

- . Fármaco de ensayo administrado al momento de la exposición a DNFB
- . Eficacia ensayada 24 horas después

2. El compuesto 6 y la dexametasona se disolvieron en vaselina + 5% de ácido láurico y se administraron en forma tópica.

Figura 14

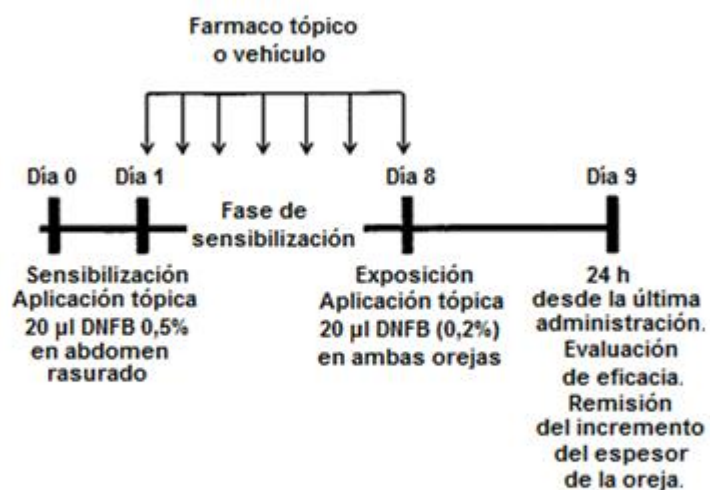
Efecto terapéutico (protocolo de administración individual)



*P<0,05 frente al vehículo; ***P<0,001 frente al vehículo

Figura 15

Efecto preventivo (protocolo de administración repetida)



Notas

1. Protocolo de tratamiento repetido

- . Primer tratamiento después de la segunda sensibilización con DNFB. Luego, una vez al día durante 8 días. Último tratamiento en la exposición.
- . Eficacia ensayada 24 horas después.

2. El compuesto 6 y la dexametasona se disolvieron en vaselina + 5% de ácido láurico y se administraron en forma tópica.

Figura 16

Efecto preventivo (protocolo de administración repetida)

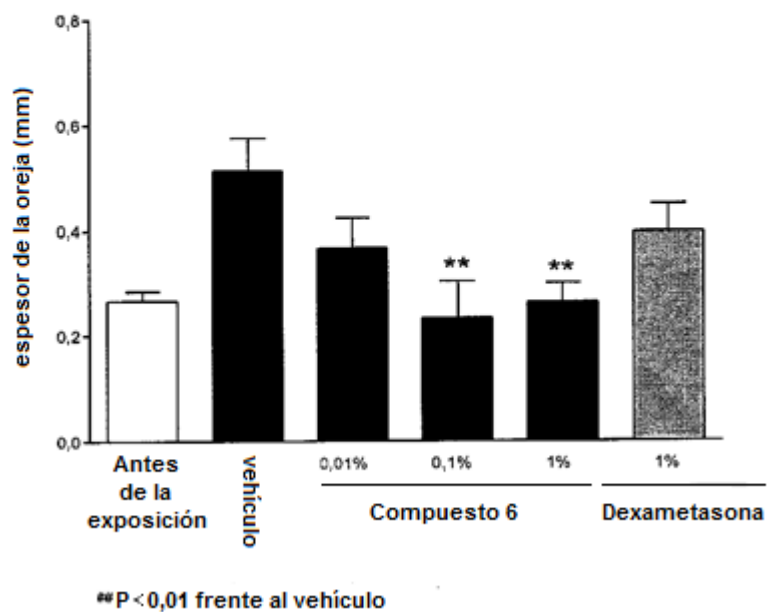
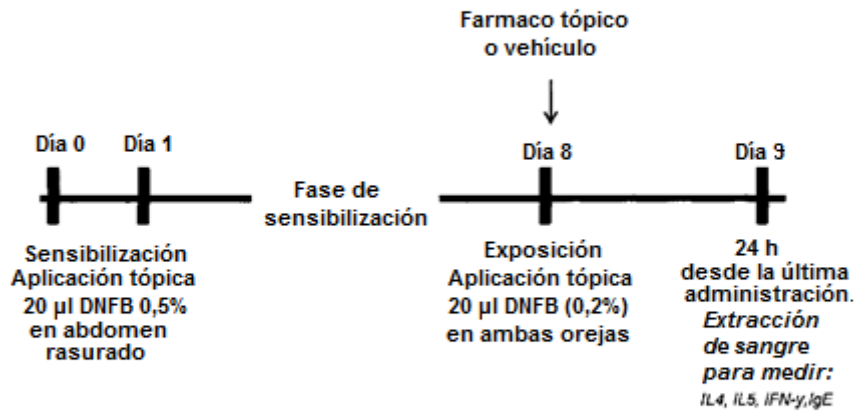


Figura 17

Efecto terapéutico sobre la respuesta inmune
(protocolo de administración individual)



Notas

1. Protocolo de tratamiento individual

- . El fármaco de ensayo se administró al momento de la exposición a DNFB.
- . Extracción de sangre 24 horas después.

2. El compuesto 6 se suspendió en vaselina + 5% de ácido láurico y se administró en forma tópica.

Figura 18

*Niveles de IL-4
protocolo de administración individual*

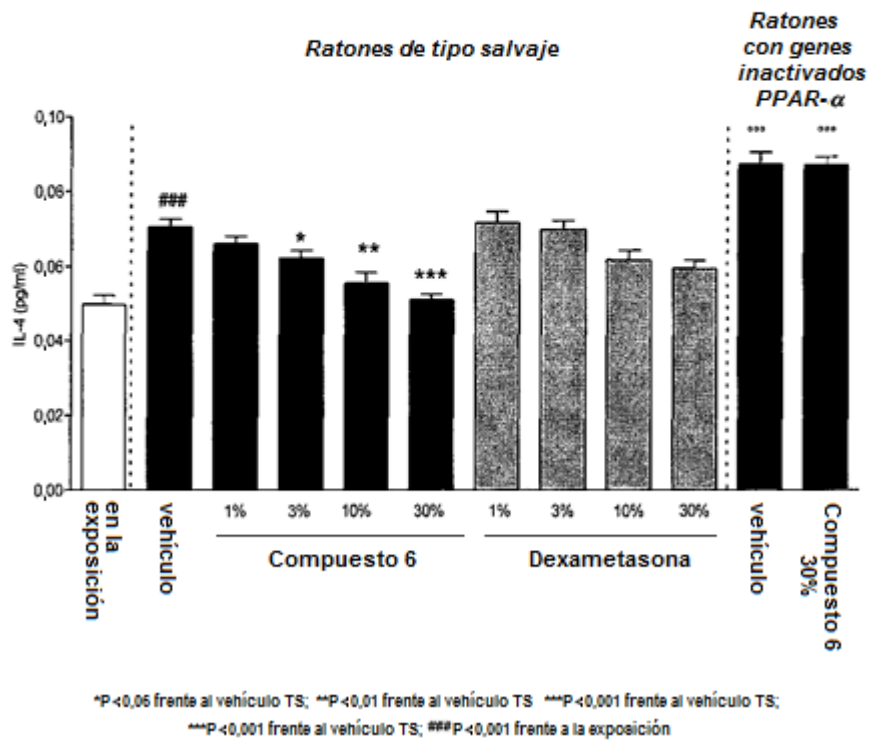
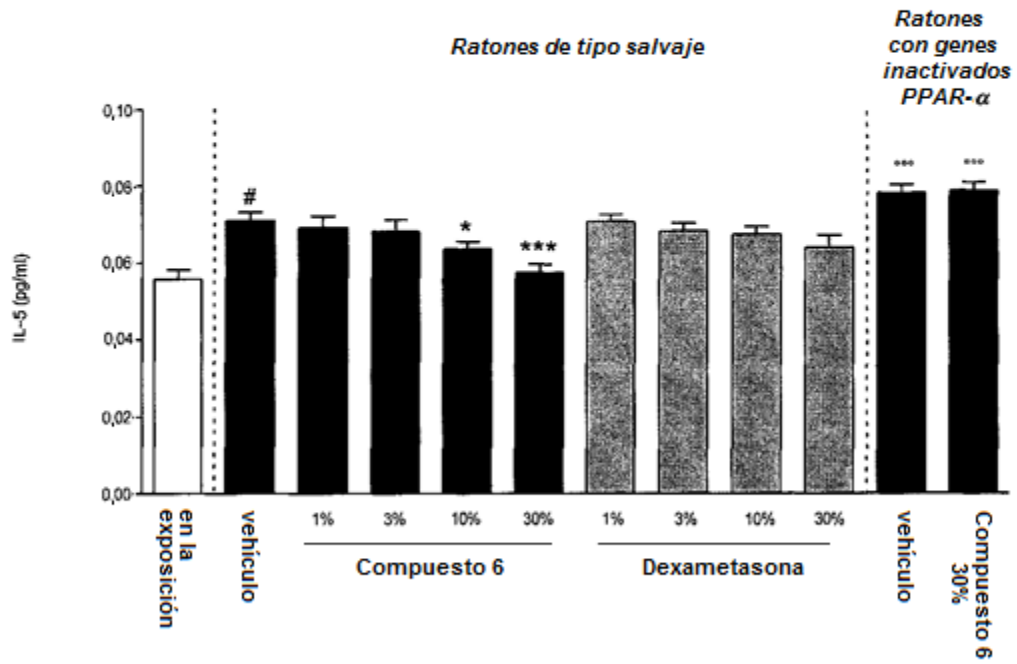


Figura 19

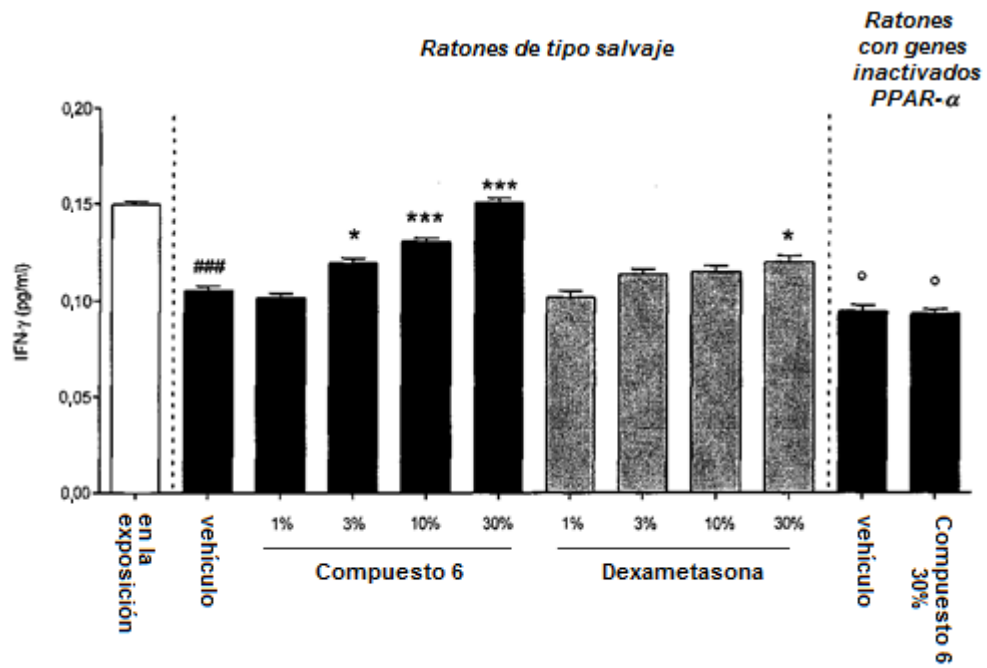
Niveles de IL-5
protocolo de administración individual



*P<0,05 frente al vehículo TS; ***P<0,001 frente al vehículo TS; ***P<0,001 frente al vehículo TS; #P<0,05 frente a la exposición

Figura 20

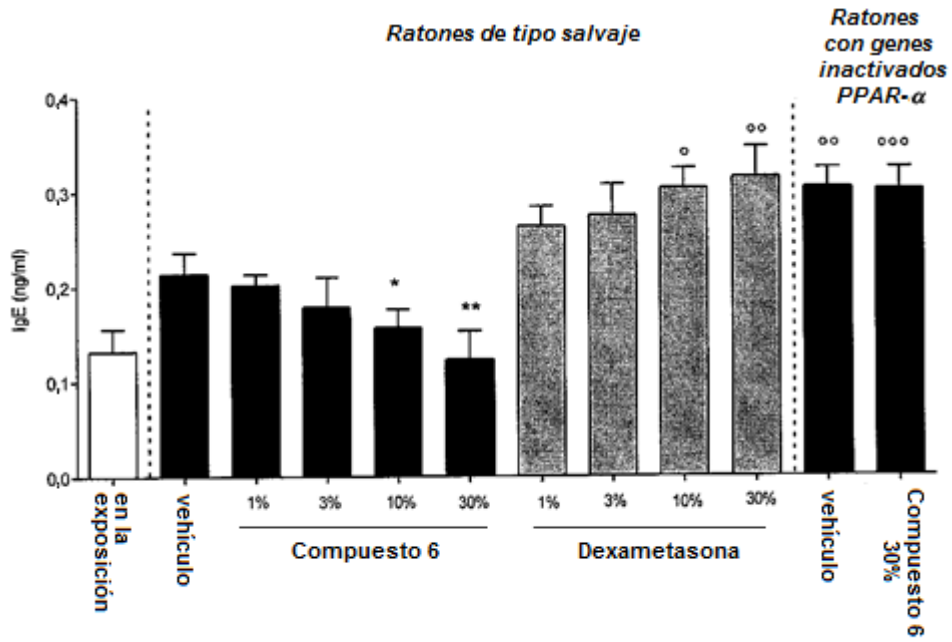
*Niveles de IFN- γ
protocolo de administración individual*



*P<0,05 frente al vehículo TS; ***P<0,001 frente al vehículo TS; *P<0,05 frente al vehículo TS; ###P<0,05 frente a la exposición

Figura 21

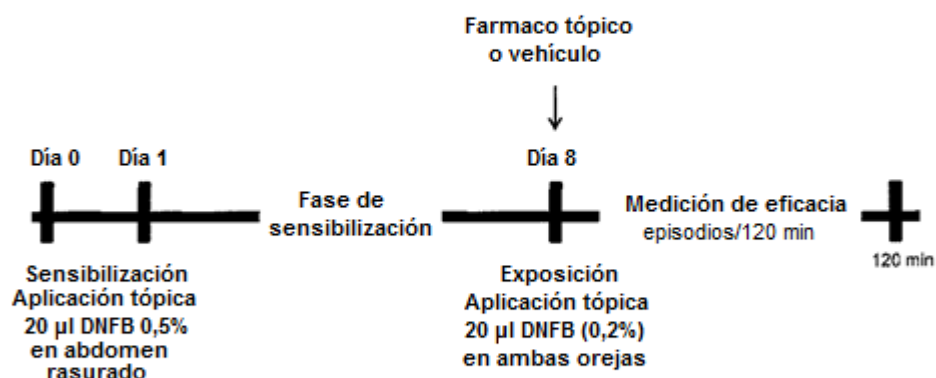
*Niveles de IgE
protocolo de administración individual*



*P<0,05 frente al vehículo; °P<0,05 frente al vehículo; **P<0,01 frente al vehículo; °°P<0,01 frente al vehículo; °°°P<0,001 frente al vehículo

Figura 22

***Rascado inducido por DNFB
protocolo de administración individual***



Notas

1. Protocolo de tratamiento individual

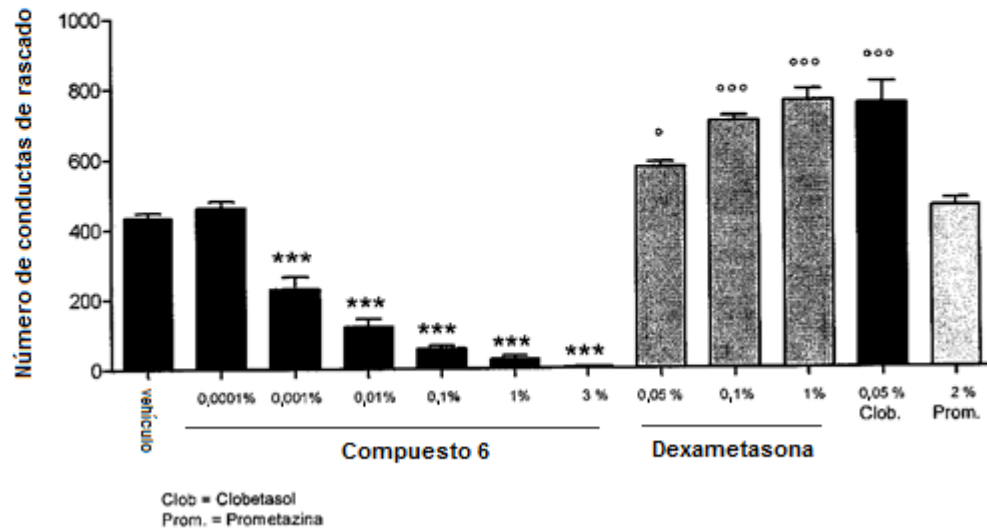
. El fármaco de ensayo se administró al momento de la exposición a DNFB.

. La medición de la eficacia se efectuó en el período de 2 horas después de la administración.

2. El compuesto 6, dexametasona, clobetasol y prometazina se suspendieron en vaselina + 5% de ácido láurico y se administraron en forma tópica.

Figura 23

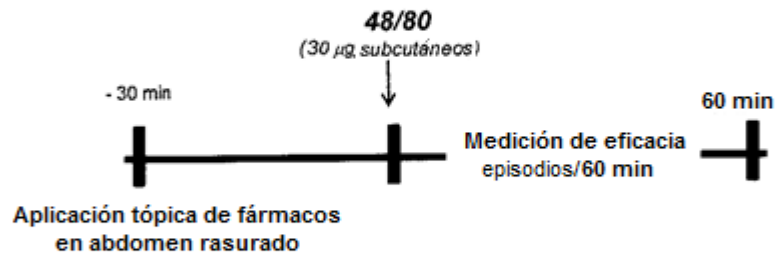
*Efecto terapéutico del rascado inducido por DNFB
protocolo de administración individual*



*P<0,05 frente al vehículo; *P<0,05 frente al vehículo; **P<0,01 frente al vehículo; ***P<0,001 frente al vehículo

Figura 24

48-80 rascados inducidos
protocolo de administración individual



Notas

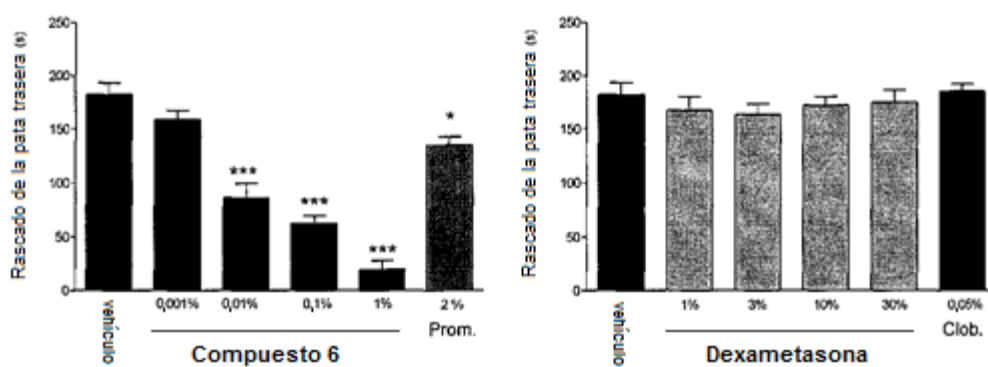
1. Protocolo de tratamiento individual

- . La medición de la eficacia se efectuó en el período de 60 minutos después de la administración del fármaco.

2. El compuesto 6, dexametasona, y clobetasol se suspendieron en vaselina + 5% de ácido láurico y se administraron en forma tópica.

Figura 25

48-80 rascados inducidos
protocolo de administración individual



Prom. = Prometazina
Clob. = Clobetasol

*P<0,05 frente al vehículo : ** P<0,01 frente al vehículo

Figura 26

