



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 335 380**

② Número de solicitud: 200802706

⑤ Int. Cl.:

**C07D 223/10** (2006.01)

**C07D 223/06** (2006.01)

**A61K 31/55** (2006.01)

**C04B 40/00** (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

② Fecha de presentación: **24.09.2008**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **25.03.2010**

④ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
**25.03.2010**

⑦ Solicitante/s: **Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)**  
**c/ Serrano, 117**  
**28006 Madrid, ES**

⑦ Inventor/es: **Núñez Villanueva, Diego;**  
**Bonache de Marcos, María Ángeles;**  
**Martín Martínez, María Mercedes;**  
**García-López, María Teresa y**  
**González Muñiz, María Rosario**

⑦ Agente: **Pons Ariño, Ángel**

⑤ Título: **Nuevos aminoácidos cuaternarios derivados de azepanos y sus aplicaciones.**

⑦ Resumen:

Nuevos aminoácidos cuaternarios derivados de azepanos y sus aplicaciones.

Compuestos (aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -heterocíclicos) en los que el heterociclo posee estructura de azepano, oxoazepano o tioazepano, capaces de inducir estructura secundaria en péptidos o de servir como esqueletos de utilidad en la preparación de quimiotecas de compuestos de interés terapéutico. Además, la invención se refiere al procedimiento de obtención de dichos compuestos.

ES 2 335 380 A1

## DESCRIPCIÓN

Nuevos aminoácidos cuaternarios derivados de azepanos y sus aplicaciones.

5 Esta invención se encuadra en los sectores químico y farmacéutico, y se refiere a compuestos (aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -heterocíclicos) capaces de inducir estructura secundaria en péptidos o de servir como esqueletos de utilidad en la preparación de quimiotecas de compuestos de interés terapéutico.

## Estado de la técnica

10

Los aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -disustituídos han captado gran interés en el campo de la biología y de la química debido a que, incorporados en péptidos, son capaces de mimetizar o inducir elementos concretos de la estructura secundaria peptídica y ayudan a estudiar procesos de reconocimiento molecular.

15

El ácido  $\alpha,\alpha$ -aminoisobutírico (Aib) es uno de los más extensamente estudiado, y aunque no es uno de los 20 aminoácidos proteinogénicos, se encuentra en la naturaleza en una serie de péptidos de origen microbiano<sup>1</sup>. Se ha demostrado experimentalmente que el residuo de Aib es capaz de estabilizar conformaciones de hélice  $3_{10}$  y hélice  $\alpha$  en un gran número de péptidos sintéticos<sup>2</sup>. Se han descrito también numerosos aminoácidos de este tipo incluyendo homólogos de Aib quirales y diferentes derivados de Gly quirales<sup>3</sup>. El interés de estos aminoácidos ha motivado la

20

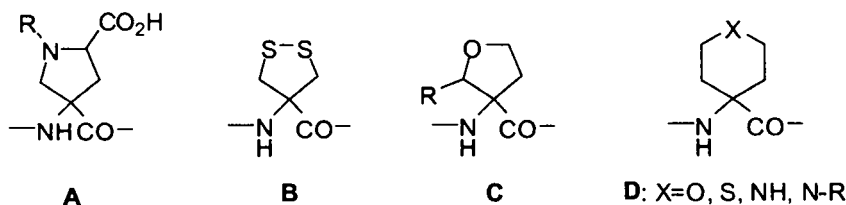
puesta a punto rutas sintéticas adecuadas para acceder a los mismos<sup>4</sup>.

Dentro de los aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -disustituídos se ha prestado especial atención a los derivados en los que los dos sustituyentes en posición  $\alpha$  forman un cicloalquilo<sup>3,5-7</sup>, principalmente los aminoácidos carbocíclicos simétricos con diferente tamaño del anillo.

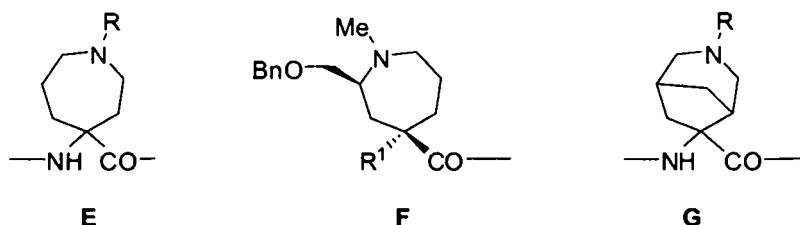
25

Un segundo gran grupo de aminoácidos cuaternarios cíclicos son los que incorporan en el ciclo heteroátomos (heterociclos). Así, se han introducido átomos de O, N y S en anillos de 5 y 6 miembros. En algunos casos tan solo se ha descrito su ruta de síntesis, sin llevar a cabo estudios conformacionales posteriores, como en la preparación de los cuatro diastereoisómeros del derivado de 4-amino-2,4-carboxilatopirrolidina, diseñados como análogos conformacionalmente restringidos del ácido glutámico (A)<sup>8</sup>. Por otra parte, estudios conformacionales realizados sobre péptidos pequeños que incorporan derivados de 4-amino-4-carboxilato-1,2-ditiofanos (B)<sup>9</sup> o de 3-amino-3-carboxilatotetrahidrofurano (C)<sup>10</sup> mostraron que éstos adoptan conformaciones de giro  $\beta$ . Respecto a los derivados con un anillo heterocíclico de seis miembros D, se ha observado que su incorporación en péptidos pequeños fuerzan a éstos a adoptar estructura de giros  $\beta$  o estructuras helicoidales<sup>11,12</sup>, si bien existen discrepancias entre la conformación en estado sólido y en disolución<sup>13,14</sup>. Finalmente, también se han descrito derivados heterocíclicos de 7 eslabones que poseen un átomo de nitrógeno en el anillo. Alguno de ellos, como los compuestos E, son comerciales [empresa Tyger Scientific, Inc. (USA)], mientras que para otros derivados, como los compuestos (F)<sup>15</sup> y (G)<sup>16</sup>, se ha descrito métodos eficaces para su síntesis.

40



50



60

Existen dos recopilaciones bibliográficas que recogen diferentes métodos de síntesis enantio- y diastereoselectivos de aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -heterocíclicos conformacionalmente restringidos<sup>5,6</sup>.

65

Finalmente, es de señalar que algunos de estos derivados heterocíclicos, adecuadamente sustituidos, han sido utilizados como esqueleto central de compuestos con actividad biológica. Quizás el ejemplo más representativo sea el lofantano<sup>17</sup>, que es un agonista de los receptores  $\mu$ -opioides, con mayor potencia analgésica que la morfina y de

utilidad como anestésico. Por otra parte, el derivado de 4-amino-2,4-carboxilatopirrolidina A es un agonista potente y selectivo de los receptores mGluRs<sup>18</sup>. Finalmente, la sustitución de algunos residuos de Ala por Aib, Ac<sub>6</sub>c y/o el compuesto D (X = NH) en péptidos helicoidales antimicrobianos (KAAKKAA)<sub>2</sub> condujo a una serie de análogos restringidos que poseen interesantes propiedades antibacterianas<sup>19</sup>.

## Referencias

1. Nagaraj, G.; Uma, M. V.; Shivayogi, M. S. y Balaram, H. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001, *45*, 145-149.
2. Karle, I. L. y Balaram, P. *Biochemistry* 1990, *29*, 6747-6756.
3. Toniolo, c.; Crisma, M.; Formaggio, F. y Peggion, C. *Biopolymers* 2001, *60*, 396-419.
4. Cativiela, C. y Díaz-de-Villegas, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* 1998, *9*, 3517-3599.
5. Cativiela, C. y Díaz-de-Villegas, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* 2000, *11*, 645-732.
6. Maity, P. y König, B. *Pept. Sci.* 2007, *90*, 8-27.
7. Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Cativiela, C.; Peregrina, J. M. y Rodríguez F. *Tet. Lett.* 2002, *43*, 1429-1432.
8. Tanaka, K.I. y Sawanishi, H. *Tetrahedron: Assymetry* 1995, *6*, 1641-1656.
9. Morera, E.; Lucente, G.; Ortar, G.; Nalli, M.; Mazza, F.; Gavuzzo E. y Spisani, S. *Bioorg. Med. Chem.* 2002, *10*, 147-157.
10. Maity, P.; Zabel, M. y König, B. *J. Org. Chem.* 2007, *72*, 8046-8053.
11. Yokum, T. S.; Gauthier, T. J.; Hammer, R. P. y McLaughlin, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, *119*, 1167-1168.
12. Strässler, C.; Linden, A. y Heimgartner, H. *Helv. Chim. Acta* 1997, *80*, 1528-1554.
13. Torrini, I.; Pagani Zecchini, G.; Paglialunga Paradisi, M.; Lucente, G.; Gavuzzo, E.; Mazza, F.; Pochetti, G.; Traniello, S.; Spisani, S. y Cericheli, G. *Biopolymers* 1994, *34*, 1291-1302.
14. Torrini, I.; Pagani Zecchini, G.; Paglialunga Paradisi, M.; Lucente, G. y Mastropietro, G. Gavuzzo, E.; Mazza, F.; Pochetti, G.; Traniello, S. y Spisani, S. *Biopolymers* 1996, *39*, 327-337.
15. Sivaprakasam, M.; Couty, F.; David, O.; Marrot, J.; Sridhar, R.; Srinivas, B. y Rao, K. R. *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 5734-5739.
16. Gelmi, M. L.; Cattaneo, C.; Pellegrino, S.; Clerici, F.; Montali, M. y Marini, C. *J. Org. Chem.* 2007, *72*, 9811-9814.
17. Filizola, M.; Villar, H. O. y Loew, G. H. *Bioorg. Med. Chem.* 2001, *9*, 69-76.
18. Monn, J. A.; Valli, M. J.; Jonson, B. G.; Salhoff, C. R.; Wright, R. A.; Howe, T.; Bond, A.; Lodge, D.; Spangle, L. A.; Pascual, J. W.; Campbell, J. B.; Griffey, K.; Tizzano, J. P. y Schoepp, D. D. *J. Med. Chem.* 1996, *39*, 2990-3000.
19. Yokum, T. S.; Elzer, P. H. y McLaughlin, M. L. *J. Med. Chem.* 1996, *39*, 3603-3605.

## Descripción de la invención

La presente invención se basa en la obtención de aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -heterocíclicos, que con respecto a los existentes presentan dos centros estereogénicos definidos y asimetría en la localización del heteroátomo del anillo heterocíclico, que permiten el direccionamiento selectivo de los sustituyentes sobre dicho heteroátomo en el conjunto de la hélice. Además, el sistema heterocíclico puede contener grupos carbonilo o tiocarbonilo, que contribuyen a estabilizar determinadas estructuras secundarias en los péptidos que los contengan.

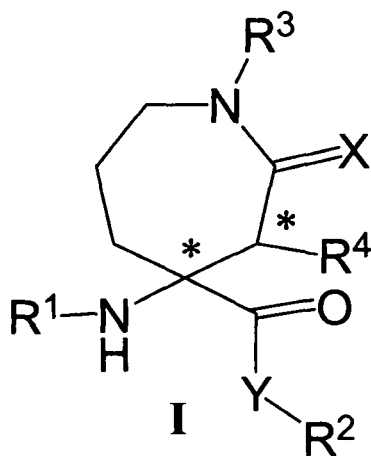
Además, los compuestos de la invención son más polares, incrementando la solubilidad de los compuestos que los contienen, y pueden incorporar diferentes sustituyentes sin aumentar excesivamente la dificultad sintética. La capacidad de estos aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -heterocíclicos para inducir estructura secundaria peptídica, principalmente hélices  $\alpha$ , se ha corroborado mediante estudios teóricos de modelización molecular.

Los aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -heterocíclicos objeto de la invención pueden contener grupos carbonilo o tiocarbonilo en el anillo heterocíclico que pueden contribuir a fijar estructuras secundarias peptídicas. Permiten la incorporación de diferentes sustituyentes en las posiciones 1 y 3 del sistema heterocíclico, que ayudan a modular posibles interacciones

intermoleculares y/o la solubilidad de los compuestos que contengan estos aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -heterocíclicos. Poseen dos centros estereogénicos definidos que, junto a la disposición no simétrica del átomo de nitrógeno del anillo, puede permitir el direccionamiento espacial de los sustituyentes sobre dicho átomo.

5 Los aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -heterocíclicos de la invención e intermedios para su preparación, son útiles como esqueletos inductores de estructura secundaria peptídica tras su incorporación en péptidos, principalmente de hélices  $\alpha$ , de aplicación en la búsqueda de nuevos miméticos de péptidos biológicamente relevantes, moduladores de interacciones proteína-proteína de interés terapéutico, de potencial aplicación como fármacos y para el estudio de la conformación bioactiva de péptidos. Enfocados al mismo interés, estos compuestos podrían servir alternativamente como esqueletos  
10 centrales de quimiotecas combinatorias, mediante la incorporación de diversidad molecular en tres de las posiciones funcionales que poseen. Estas quimiotecas se podrían utilizar en el proceso de desarrollo de nuevos fármacos.

Así, un aspecto de la invención lo constituyen aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -heterocíclicos, en adelante aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -heterocíclicos o compuestos de la invención, en los que el heterociclo posee estructura de azepano, oxoazepano o tioazepano y constituido por la fórmula general I  
15



35 en la que  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (lineal o ramificado), alquilo sustituido (la sustitución con uno o más grupos seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, alcóxido, tiol, amino, acilamino, ciano, carboxilato, carboxamida, carboxiéster, o combinaciones de estos grupos), aralquilo, arilo, arilo sustituido (la sustitución con uno o más grupos alquilo, halógeno, hidroxilo, alcóxido, tiol, nitro, amino, acilamino, ciano, carboxilato, carboxamida, carboxiéster, o combinaciones de estos grupos), heteroarilo, heteroarilo sustituido (con grupos alquilo, halógeno, hidroxilo, alcóxido, tiol, nitro, amino, acilamino, ciano, carboxilato, carboxamida, carboxiéster, o combinaciones de estos grupos), acilo (con grupos alquilo lineales y ramificados, aralquilo, arilo, heteroarilo, arilos o heteroarilos sustituidos, con las acepciones anteriores), sulfonilo (con grupos alquilo lineales o ramificados, aralquilo, arilo, heteroarilo, arilos o heteroarilos sustituidos, con las acepciones anteriores), grupos protectores de aminos en la química de péptidos (Boc, Z, Fmoc, Alloc, etc.), aminoacilo derivados de aminoácidos naturales y no proteínogénicos, protegidos o desprotegidos, o fragmentos peptídicos, protegidos o desprotegidos.  
40  
45

Y se selecciona de la lista que comprende un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno, un grupo  $CH_2$  o un grupo amino sustituido (representado por "NR", donde R a su vez representa un grupo alquilo, lineal o ramificado, aralquilo, arilo, heteroarilo, o arilo o heteroarilo sustituidos).  
50

$R^2$  se selecciona de la lista que comprende un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo (lineal o ramificado), aralquilo, arilo, heteroarilo, o arilo o heteroarilo sustituidos.

55 El agrupamiento  $R^2Y$  puede representar aminoácidos naturales y no proteínogénicos, protegidos o desprotegidos, o fragmentos peptídicos, protegidos o desprotegidos.

$R^3$  representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo (lineal o ramificado), alquilo sustituido (con grupos halógeno, hidroxilo, alcóxido, tiol, amino, acilamino, ciano, carboxilato, carboxamida, carboxiéster, o combinaciones de estos grupos), aralquilo, arilo o arilos sustituido (con grupos alquilo, halógeno, hidróxido, alcóxido, tiol, nitro, amino, acilamino, ciano, carboxilato, carboxamida, carboxiéster, o combinaciones de estos grupos), heteroarilo o heteroarilo sustituido (con grupos alquilo, halógeno, hidróxido, alcóxido, tiol, nitro, amino, acilamino, ciano, carboxilato, carboxamida, carboxiéster, o combinaciones de estos grupos), acilo (con grupos alquilo lineales y ramificados, aralquilo, arilo, heteroarilo, arilos y heteroarilos sustituidos, con las acepciones anteriores), grupo sulfonilo (con grupos alquilo lineales y ramificados, aralquilo, arilo, heteroarilo, arilos y heteroarilos sustituidos, con las acepciones anteriores), grupo protector de aminos en la química de péptidos (Boc, Z, Fmoc, Alloc, etc.), aminoacilo derivados de aminoácidos naturales y no proteínogénicos, protegidos o desprotegidos, o fragmentos peptídicos, protegidos o desprotegidos.  
60  
65

## ES 2 335 380 A1

X representa un átomo de oxígeno o azufre, o dos átomos de hidrógeno.

R<sup>4</sup> representa un grupo alquilo lineal o ramificado o un alquilo sustituido (con grupos halógeno, hidróxido, alcóxido, tiol, amino, acilamino, ciano, carboxilato, carboxamida, carboxiéster, o combinaciones de estos grupos).

En realizaciones preferidas, los compuestos de la invención presentan las siguientes sustituciones:

R<sup>1</sup> se selecciona de la lista que comprende alquilo, acilo, alquil- o ariloxycarbonilo, aminoacilo derivado de amino ácidos naturales y no proteinogénicos protegidos o desprotegidos o fragmentos peptídicos protegidos o desprotegidos. Más preferiblemente, R<sup>1</sup> es un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un grupo protector de aminos en la química de péptidos, como por ejemplo, pero sin limitarse un grupo t-butoxicarbonilo (Boc), fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), aliloxycarbonilo (Alloc) o benciloxycarbonilo.

Y se selecciona de la lista que comprende un átomo de oxígeno, nitrógeno o un grupo amino sustituido. Más preferiblemente un átomo de oxígeno.

R<sup>2</sup> se selecciona de la lista que comprende un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, o junto a Y formar el grupo R<sup>2</sup>Y que representa aminoácidos naturales y no proteinogénicos, protegidos o desprotegidos, o fragmentos peptídicos, protegidos o desprotegidos.

R<sup>3</sup> se selecciona de la lista que comprende un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, un aralquilo, o grupos alquil- o ariloxycarbonilo. Mas preferiblemente R<sup>3</sup> es un hidrógeno, un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) no sustituido o un aralquilo como por ejemplo, pero sin limitarse, un grupo bencilo.

X es un átomo de oxígeno, azufre o equivale a dos protones (este último caso indica la no sustitución en esa posición). Más preferiblemente X es un átomo de oxígeno.

R<sup>4</sup> es un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido. Mas preferiblemente R<sup>4</sup> es un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) no sustituido.

En una realización aún más preferida, el compuesto anteriormente descrito se selecciona de la lista que comprende:

- a. (3*S*,4*S*)-4-(*tert*-butoxicarbonil)amino-3-metil-4-metoxycarbonil-2-oxoazepano.
- b. (3*S*,4*S*)-4-*tert*-butoxicarbonil-4-(*tert*-butoxicarbonil)amino-3-metil-2-oxoazepano.
- c. (3*S*,4*S*)-4-(*tert*-butoxicarbonil)amino-1,3-dimetil-4-metoxycarbonil-2-oxoazepano.
- d. (3*S*,4*S*)-1-bencil-4-(*tert*-butoxicarbonil)amino-3-metil-4-metoxycarbonil-2-oxoazepano.
- e. (3*S*,4*S*)-4-(*tert*-butoxicarbonil)amino-4-carboxi-3-metil-2-oxoazepano.
- f. (3*S*,4*S*)-4-(*tert*-butoxicarbonil)amino-4-carboxi-1,3-dimetil-2-oxoazepano.
- g. trifluoroacetato de (3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-4-metoxycarbonil-2-oxoazepano.
- h. trifluoroacetato de (3*S*,4*S*)-4-amino-4-carboxi-3-metil-2-oxoazepano.
- i. trifluoroacetato de (3*S*,4*S*)-4-amino-1-bencil-3-metil-4-metoxycarbonil-2-oxoazepano.
- j. trifluoroacetato de (3*S*,4*S*)-1,3-dimetil-4-metilamino-4-metoxycarbonil-2-oxoazepano.

o sus correspondientes enantiómeros.

El término "alquilo" se refiere, en la presente invención, a cadenas alifáticas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *tert*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, etc. Preferiblemente el grupo alquilo tiene entre 1 y 3 átomos de carbono. Los radicales alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, alcóxido, tiol, amino, acilamino, ciano, carboxilato, carboxamida, carboxiéster, arilo o heteroarilo o combinaciones de estos grupos.

El término "arilo" se refiere, en la presente invención, a anillos aromáticos que tienen entre 5 y 7 eslabones en los que se ha eliminado un protón del anillo. Preferentemente el grupo arilo tiene entre 5 y 6 átomos de carbono. Los radicales arilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como grupos alquilo, halógeno, hidroxilo, alcóxido, tiol, nitro, amino, acilamino, ciano, carboxilato, carboxamida, carboxiéster, o combinaciones de estos grupos.

## ES 2 335 380 A1

El término "heteroarilo" se refiere, en la presente invención, a anillos heterocíclicos aromáticos (mono- o bicíclicos) que tienen entre 5 y 10 eslabones en los que se ha eliminado un protón del anillo. Preferentemente el grupo heteroarilo tiene entre 5 y 6 átomos de carbono. Los radicales arilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como grupos alquilo, halógeno, hidroxilo, alcóxido, tiol, nitro, amino, acilamino, ciano, carboxilato, carboxamida, carboxiéster, o combinaciones de estos grupos.

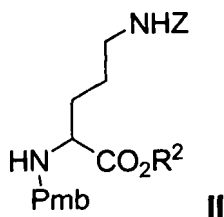
El término "aralquilo" se refiere, en la presente invención, a una cadena alifática en el que al menos uno de los hidrógenos se ha sustituido por un grupo arilo, con las acepciones anteriores. Como por ejemplo, pero sin limitarse, un grupo bencilo o fenetilo.

El término "acilo" se refiere, en la presente invención, a un derivado de ácido carboxílico por eliminación de un grupo hidroxilo. Los derivados de ácido carboxílico tienen como fórmula general  $R^5-CO-$ , donde  $R^5$  se refiere a grupos alquilo lineal o ramificado, aralquilo, arilo, heteroarilo o arilo y heteroarilo sustituidos, con las acepciones anteriores.

El término "sulfonilo" se refiere, en la presente invención, a un derivado de ácido sulfónico por eliminación de un grupo hidroxilo. Los derivados de ácido sulfónico tienen como fórmula general  $R^6-SO_2-$ , donde  $R^6$  se refiere a grupos alquilo lineal o ramificado, aralquilo, arilo, heteroarilo o arilo y heteroarilo sustituidos, con las acepciones anteriores.

Otro aspecto de la invención lo constituye el procedimiento de elaboración del o los compuesto de la invención, que comprende los siguientes pasos:

a. reacción de un derivado de N-p-metoxibencilornitina de fórmula general II



con cloruros de ácido de fórmula general  $ClCOCH(R^4)Cl$ ,

donde  $R^2$  y  $R^4$  se describen anteriormente,

b. ciclación en medio básico de los compuestos obtenidos en el paso (a),

c. reacción de oxidación para la eliminación del grupo *p*-metoxibencilo de las 2-oxoazetidinas obtenidas en el paso (b),

d. reacción con dicarbonato de di-*tert*-butilo para la incorporación de un grupo *tert*-butiloxicarbonilo en el NH del anillo de las 2-oxoazetidinas obtenidas en el paso (c),

e. desprotección del grupo benciloxicarbonilo y apertura del anillo de 2-oxoazetidina de los compuestos obtenidos en el paso (d).

Por último, para obtener los distintos tipos de compuestos con los distintos posibles sustituyentes bien se podría realizar una hidrólisis o una alquilación según los pasos (f) o (g) y posteriores transformaciones según el paso (h), que se describen a continuación:

f. hidrólisis ácida o básica de los ésteres carboxílicos y/o de los grupos uretano de los sustituyentes en posición 4 de los compuestos obtenidos en el paso (e).

g. reacción de los compuestos obtenidos en el paso (e.) con agentes alquilantes de fórmula general  $R^3X$ , en medio básico, donde X es un átomo de halógeno y  $R^3$  como se especifica anteriormente. Adicionalmente a este paso, se pueden desproteger los compuestos obtenidos, tal y como se describe en el paso (f)

h. Incorporación de los sustituyentes  $R^1$  y/o  $YR^2$  en los compuestos obtenidos en el paso (e) o (g), mediante reacciones adecuadas (alquilación, acilación, sulfonación...). Adicionalmente a este paso, se pueden desproteger los compuestos obtenidos, tal y como se describe en el paso (f).

De forma más concreta se muestra este procedimiento con el siguiente esquema de reacción (Esquema 1).

Esquema 1

5

10

15

20

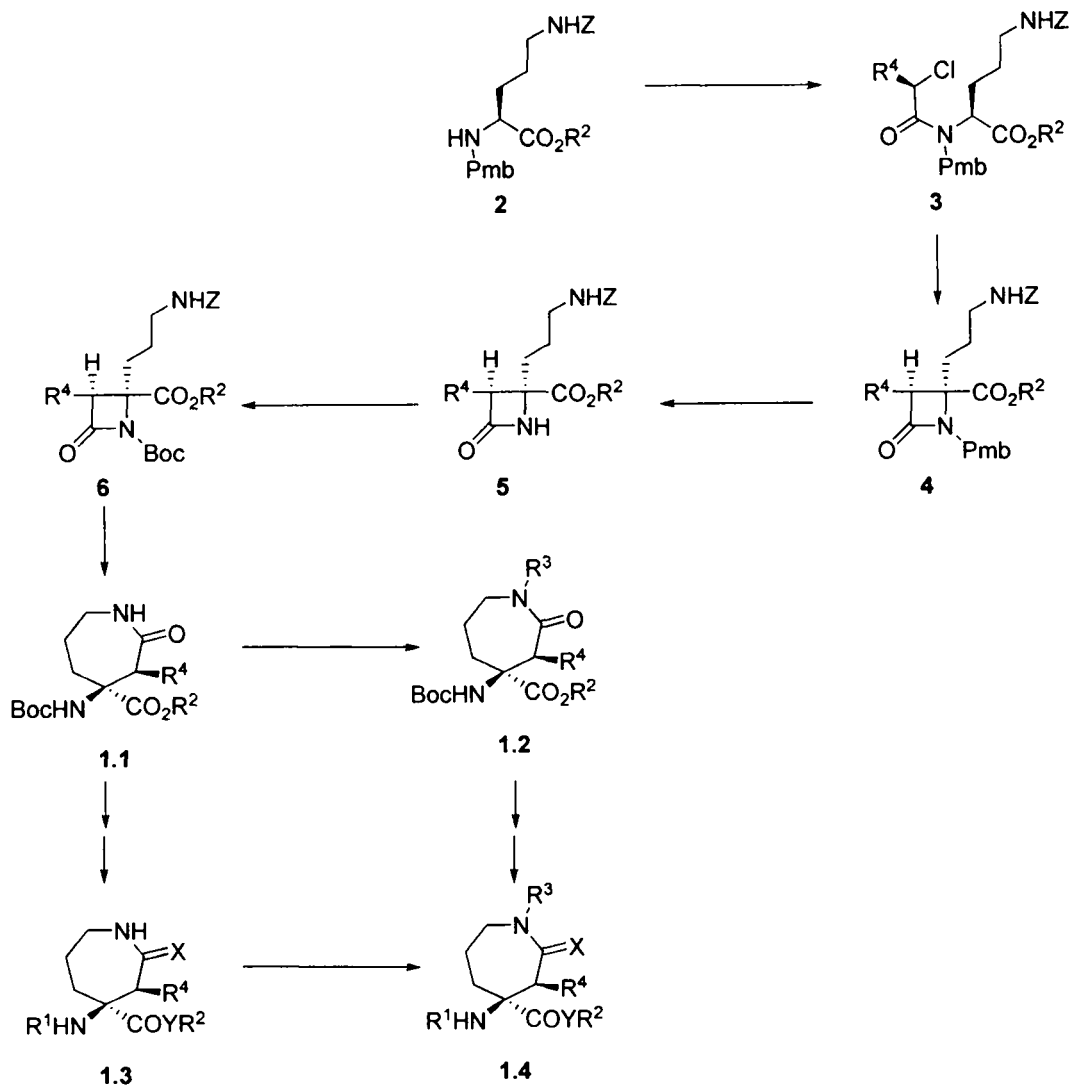
25

30

35

40

45



50

Los compuestos de fórmula general I (entre los que se encuentran los de tipo 1.1, 1.2, 1.3 o 1.4) se pueden preparar en varias etapas (Esquema 1) a partir de derivados de ornitina ortogonalmente protegidos de fórmula general 2, donde R<sup>2</sup> mantienen la significación ya señalada.

55

Los cloroalquil derivados 3, donde R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> mantienen la significación ya indicada, se pueden obtener a partir de los derivados *N*-benzilados 2 por tratamiento con cloruros de ácido de fórmula general ClCOCH(R<sup>4</sup>)Cl, de procedencia comercial, o preparados *in situ* a partir del correspondiente ácido carboxílico, en presencia de un agente captador de hidrácido.

60

Las  $\beta$ -lactamas 4, donde R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> mantienen la significación ya indicada, pueden prepararse a partir de los cloroalquil derivados 3 por tratamiento en medio básico fuerte.

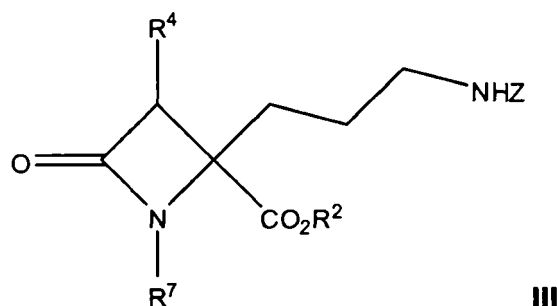
Las  $\beta$ -lactamas 5 se pueden preparar mediante eliminación del grupo Pmb de los análogos 4 mediante un proceso de oxidación utilizando K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>/K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>.

65

Las  $\beta$ -lactamas *N*-Boc protegidas 6 se obtienen a partir de las  $\beta$ -lactamas 5 por reacción con dicarbonato de di-*tert*-butilo.

## ES 2 335 380 A1

Por todo ello, otro aspecto de la invención esta dirigido a los compuestos intermedios de reacción de fórmula general III (que incluyen las  $\beta$ -lactamas de tipo 4, 5 y 6):



donde  $R^2$  y  $R^4$  se especifican anteriormente y  $R^7$  se selecciona de entre hidrógeno, grupos arilo, aralquilos, o Boc; y Z es un grupo benciloxycarbonilo.

20 Una realización preferida es aquella donde el radical  $R^4$  del compuesto de fórmula general III es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ( $C_1$ - $C_3$ ) y/o donde  $R^2$  se selecciona de la lista que comprende un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ) lineal o ramificado o un aralquilo.

25 Más preferiblemente, el compuesto de fórmula general III se selecciona de la lista que comprende:

- 30
- 35
- 40
- (3*S*,4*S*)-4-[3-(benciloxycarbonil)amino]propil-3-metil-1-*p*-metoxibencil-4-metoxycarbonil-2-oxoazetidina.
  - (3*S*,4*S*)-4-[3-(benciloxycarbonil)amino]propil-3-metil-4-metoxycarbonil-2-oxoazetidina.
  - (3*S*,4*S*)-4-[3-(benciloxycarbonil)amino]propil-1-*tert*-butoxicarbonil-3-metil-4-metoxycarbonil-2-oxoazetidina.
  - (3*S*,4*S*)-4-[3-(benciloxycarbonil)amino]propil-4-*tert*-butoxicarbonil-3-metil-1-*p*-metoxibencil-2-oxoazetidina.
  - (3*S*,4*S*)-4-[3-(benciloxycarbonil)amino]propil-4-*tert*-butoxicarbonil-3-metil-2-oxoazetidina.
  - (3*S*,4*S*)-4-[3-(benciloxycarbonil)amino]propil-1,4-di-*tert*-butoxicarbonil-3-metil-2-oxoazetidina.

o sus correspondientes enantiómeros

45 Para la obtención de los compuestos de fórmula general I a partir de las  $\beta$ -lactamas de fórmula general III descritas anteriormente, se realizan distintos pasos de síntesis que se han descrito de forma general y que se detallan de forma algo más concreta a continuación.

50 Los derivados de azepano 1.1 se pueden preparar por apertura de los Boc-imido derivados 6 mediante ataque nucleófilo del grupo amino del sustituyente 4-(3-aminobutil), previa desprotección del grupo Z por hidrogenación catalítica utilizando Pd-C como catalizador.

55 Los compuestos 1.2 se pueden preparar por reacción de los derivados de oxoazepano 1.1, con diferentes agentes alquilantes de fórmula general  $R^3X$  (donde X es un átomo de halógeno y  $R^3$  mantiene la significación ya indicada) en medio básico.

Los compuestos 1.3 y 1.4 se pueden preparar mediante transformaciones adecuadas sobre los grupos amino, carboxilato y amida (ver Esquema 1).

60 Estudios de modelización molecular, recogidos en los ejemplos 11 y 12 demuestran la capacidad inductora de estructura secundaria peptídica de los compuestos de fórmula general I. Por todo ello, otro aspecto de la presente invención se refiere al uso del o de los compuestos de fórmula general I, para el estudio de la conformación de péptidos, así como esqueleto central para la elaboración de quimiotecas combinatorias.

65 Otro aspecto más de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula general I, compuestos de la invención, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y/o uno o más agentes terapéuticos activos.



Los excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los adyuvantes y vehículos conocidos por los técnicos en la materia y utilizados habitualmente en la elaboración de composiciones terapéuticas.

5 En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad del agente o compuesto capaz de desarrollar la acción terapéutica determinada por sus propiedades farmacológicas, calculada para producir el efecto deseado y, en general, vendrá determinada, entre otras causas, por las características propias de los compuestos, incluyendo la edad, estado del paciente, la severidad de la alteración o trastorno, y de la ruta y frecuencia de administración.

10 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra “comprende” y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

### Breve descripción de las figuras

20 Fig. 1.- Ejemplos representativos de los conformeros con estructura de giro  $\alpha$  de pentapéptidos sencillos que incorporan un residuo de 2-oxoazepano en posición i+1 (A) e i+2 (B).

Fig. 2.- Mínimos globales de los modelos dodecapeptídicos que incorporan aminoácidos heterocíclicos I en posición i+2 (A), i+9 (B), y en posiciones i+2 e i+6 (C)

### 25 Ejemplos

Los compuestos de esta invención, su síntesis química, así como los intermedios necesarios, que son igualmente parte de la invención, se ilustran con los siguientes ejemplos aunque éstos no deben considerarse como limitantes de ésta.

30

#### Ejemplo 1

35 *Síntesis del compuesto de la invención (3S,4S)-4-(terc-Butoxicarbonil)amino-3-metil-4-metoxicarbonil-2-oxoazepano (1.1a)*

##### Etapa 1

40 *Síntesis del compuesto intermedio N-[(S)-2-Cloropropionil]-N-Pmb-L-Orn(Z)-OMe (3a)*

A una disolución del ácido (S)-2-cloropropiónico (1.90 mL, 22.02 mmol) y de  $\text{Cl}_3\text{CCN}$  (2.90 mL, 28.98 mmol) en THF seco (50 mL), se le adiciona, a 0°C,  $\text{PPh}_3$  (7.61 g, 29.03 mmol) y se deja reaccionar durante 30 minutos. Aparte se disuelve el derivado de N-p-metoxibencilornitina 2 (5.80 g, 14.49 mmol) en óxido de propileno (15.2 mL, 217.32 mmol) y esta disolución se adiciona lentamente sobre la disolución anterior. Tras 2 h de reacción a temperatura ambiente se evapora el disolvente a sequedad, se disuelve el residuo resultante en éter, se filtra sobre celita, y se evapora a sequedad. A continuación, el residuo resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice empleando como eluyente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -acetona (30:1) para dar lugar a 5.27 g (74%) del producto del epígrafe.

50  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.46 (m, 2H,  $\gamma$ -H), 1.62 (d, 3H,  $J = 6.4$ , 3'-H), 1.71 (m, 1H,  $\beta$ -H), 2.01 (m, 1H,  $\beta$ -H), 3.11 (m, 2H,  $\delta$ -H), 3.51 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.77 (s, 3H,  $p$ - $\text{OCH}_3$ ), 4.51 (m, 2H, 2'-H, N- $\text{CH}_2$ ), 4.69 (m, 2H,  $\alpha$ -H, N- $\text{CH}_2$ ), 4.84 (s a, 1H, NH-Z), 5.07 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ , Z), 6.87 (d, 2H,  $J = 8.3$ , 3-H y 5-H, Pmb), 7.13 (d, 2H,  $J = 8.3$ , 2-H y 6-H, Pmb), 7.33 (s, 5H, Ph, Z).

55 Análisis Elemental.- Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_6$ : C 61.16, H 6.36, N 5.71; Hallado: C 60.98, H 6.54, N 5.85.

##### Etapa 2

60 *Síntesis del compuesto intermedio (3S,4S)-4-[3-(Benciloxicarbonil)amino]propil-3-metil-1-p-metoxibencil-4-metoxicarbonil-2-oxoazetidina (4a)*

A una disolución del derivado 3a (2.97 g, 6.06 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  seco (20 mL), se le adiciona BTTPP (2.8 mL, 9.09 mmol). Tras 48 h de agitación a temperatura ambiente, bajo atmósfera de Ar, se evapora el disolvente a sequedad. El residuo resultante se disuelve en AcOEt y se lava sucesivamente con  $\text{H}_2\text{O}$ , y disolución saturada de NaCl, secándose a continuación sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Se evapora el disolvente a sequedad y el crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, empleando como eluyente un gradiente de hexano-AcOEt desde 4:1 a 1:1. Se obtienen así 2.39 g (87%) del producto indicado en el epígrafe en forma de sirupe.

## ES 2 335 380 A1

$[\alpha]_D^{20} = -16.8$  (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.14 (d, 3H, J = 7.5, 3-CH<sub>3</sub>), 1.27 (m, 2H, 2'-H), 1.73 (m, 2H, 1'-H), 2.85 (m, 2H, 3'-H), 3.12 (c, 1H, J = 7.5, 3-H), 3.70 (s, 3H, *p*-OCH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.07 (d, 1H, J = 15.4, 1-CH<sub>2</sub>), 4.31 (s a, 1H, NH-Z), 4.77 (d, 1H, J = 15.4, 1-CH<sub>2</sub>), 5.05 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, Z), 6.82 (d, 2H, J = 8.6, 3-H y 5-H, Pmb), 7.19 (d, 2H, J = 8.6, 2-H y 6-H, Pmb), 7.34 (s, 5H, Ph, Z).

EM: 477.45 (M+Na)<sup>+</sup>.

10 Análisis Elemental.- Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C 66.06, H 6.65, N 6.16. Hallado: C 65.87, H 6.72, N 6.15.

### Etapa 3

15 *Síntesis del compuesto intermedio (3S,4S)-4-[3-(Benciloxicarbonil)amino]propil-3-metil-4-metoxicarbonil-2-oxoazetidina (5a)*

A una disolución de la 1-Pmb-2-oxoazetidina 4a (3.48 g, 7.66 mmol) en CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 1:1 (260 mL), se le adiciona sucesivamente K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (5.35 g, 30.69 mmol) y K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (10.37 g, 38.37 mmol), y se deja reaccionar 2 h a 75°C, bajo atmósfera de Ar. A continuación se evapora el disolvente y la fase acuosa resultante se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución de NaHCO<sub>3</sub> al 10% y disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se evapora a sequedad. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente un gradiente de hexano-AcOEt desde 3:1 a 1:1. Se obtienen así 1.95 g de 5a (76%) en forma de sirupe.

25 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.08 (d, 3H, J = 7.6, 3-CH<sub>3</sub>), 1.62 (m, 2H, 2'-H), 2.12 (m, 2H, 1'-H), 3.03 (c, 1H, J = 7.6, 3-H), 3.12 (m, 2H, 3'-H), 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.95 (s, 1H, NH-Z), 5.01 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, Z), 6.68 (s, 1H, 1-H), 7.27 (s, 5H, Ph, Z).

30 Análisis Elemental.- Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: Calc: C 61.07, H 6.63, N 8.38. Hallado: C 61.36, H 6.51, N 8.13.

### Etapa 4

35 *Síntesis del compuesto intermedio (3S,4S)-4-[3-(Benciloxicarbonil)amino]propil-1-terc-butoxicarbonil-3-metil-4-metoxicarbonil-2-oxoazetidina (6a)*

A una disolución del derivado de 2-oxoazetidina 5a (1.51 g, 4.53 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (65 mL), se le adiciona TEA (0.63 mL, 4.53 mmol), DMAP (0.06 g, 0.46 mmol) y Boc<sub>2</sub>O (0.97 g, 4.44 mmol). Tras 3 horas de agitación a temperatura ambiente se evapora a sequedad. El crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, empleando como eluyentes AcOEt-hexano (1:1), obteniéndose 1.51 g (77%) del producto arriba indicado en forma de sirupe.

45 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.15 (d, 3H, J = 7.5, 3-CH<sub>3</sub>), 1.48 (s, 9H, 'Bu), 1.55 (m, 1H, 2'-H), 1.77 (m, 1H, 2'-H), 2.12 (m, 2H, 1'-H), 3.22 (m, 3H, 3-H, 3'-H), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.90 (s, 1H, NH-Z), 5.08 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, Z), 7.34 (s, 5H, Ph, Z).

Análisis Elemental.- Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: C 60.82, H 6.96, N 6.45. Hallado: C 60.71, H 6.79, N 6.36.

### Etapa 5

*Síntesis del compuesto (3S,4S)-4-(terc-Butoxicarbonil)amino-3-metil-4-metoxicarbonil-2-oxoazepano (1.1a)*

55 A una disolución de la N-Boc-2-oxoazetidina 6a (1.65 g, 3.79 mmol) en MeOH (288 mL), se le añade Pd/C al 10% (0.16 g). La suspensión se hidrogena a temperatura ambiente y 15 psi durante 4 horas. Tras la filtración del catalizador, el disolvente se evapora a sequedad y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyentes CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (60:1). Se obtienen así 0.98 g del producto del epígrafe (86%) en forma de sólido blanco (pf: 138-140°C).

60  $[\alpha]_D^{20} = -40.2$  (c = 0.7, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.04 (d, 3H, J = 7.0, 3-CH<sub>3</sub>), 1.41 (s, 9H, 'Bu), 1.73 (m, 2H, 6-H), 2.18 (m, 1H, 5-H), 3.05 (m, 1H, 5-H), 3.11 (c, 1H, J = 7.0, 3-H), 3.22 (m, 1H, 7-H), 3.32 (m, 1H, 7-H), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.86 (s, 1H, 4-NH), 6.29 (s, 1H, 1-H).

65 EM: 323.3 (M+Na)<sup>+</sup>.

Análisis Elemental.- Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C 55.98, H 8.05, N 9.33. Hallado: C 55.73, H 8.18, N 9.11.

## ES 2 335 380 A1

### Ejemplo 2

*Síntesis del compuesto de la invención (3S,4S)-4-terc-butoxicarbonil-4-(terc-Butoxicarbonil)amino-3-metil-2-oxoazepano (1.1b)*

#### Etapa 1

*Síntesis del compuesto intermedio N-[(S)-2-Cloropropionil]-N-Pmb-L-Orn(Z)-O<sup>t</sup>Bu (3b)*

A partir de N-Pmb-Orn(Z)-O<sup>t</sup>Bu (2b) y siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 1, y tras purificar en columna de gel de sílice utilizando AcOEt-hexano (1:6) como eluyente se obtiene el producto arriba indicado en forma de sirupe (67%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.38 (s, 9H, (t<sup>t</sup>Bu), 1.45 (m, 2H, γ-H), 1.64 (d, 3H, J = 6.0, 3'-H), 1.66 (m, 1H, β-H), 2.04 (m, 1H, β-H), 3.10 (m, 2H, δ-H), 3.79 (s, 3H, p-OCH<sub>3</sub>), 4.28 (t, 1H, J = 7.2, α-H), 4.56 (m, 2H, 2'-H, N-CH<sub>2</sub>), 4.64 (m, 1H, N-CH<sub>2</sub>), 4.78 (s a, 1H, NH-Z), 5.08 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, Z), 6.88 (d, 2H, J = 7.8, 3-H y 5-H, Pmb), 7.20 (d, 2H, J = 7.8, 2-H y 6-H, Pmb), 7.34 (s, 5H, Ph, Z).

Análisis Elemental.- Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C 63.09, H 7.00, N 5.26. Hallado: C 62.85, H 7.08, N 5.46.

#### Etapa 2

*Síntesis del compuesto intermedio (3S,4S)-4-[3-(Benciloxicarbonil)amino]propil-4-terc-butoxicarbonil-3-metil-1-p-metoxibencil-2-oxoazetidina (4b)*

A partir del compuesto de la etapa anterior y siguiendo el procedimiento de la Etapa 2 del Ejemplo 1 se obtiene el producto del epígrafe (94%) como sirupe, tras purificación en columna de gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente de hexano-AcOEt desde 6:1 a 1:1.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -10.7 (c = 0.70, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.19 (d, 3H, J = 7.5, 3-CH<sub>3</sub>), 1.47 (s, 9H, (t<sup>t</sup>Bu), 1.53 (m, 2H, 2'-H), 1.67 (m, 2H, 1'-H), 2.81 (m, 2H, 3'-H), 3.07 (c, 1H, J = 7.5, 3-H), 3.69 (s, 3H, p-OCH<sub>3</sub>), 4.04 (d, 1H, J = 16.2, 1-CH<sub>2</sub>), 4.21 (s a, 1H, NH-Z), 4.79 (d, 1H, J = 16.2, 1-CH<sub>2</sub>), 5.03 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, Z), 6.81 (d, 2H, J = 8.6, 3-H y 5-H, Pmb), 7.19 (d, 2H, J = 8.6, 2-H y 6-H, Pmb), 7.32 (s, 5H, Ph, Z).

EM: 497.47 (M+H)<sup>+</sup>.

Análisis Elemental.- Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C, 67.72, H 7.31, N 5.64. Hallado: C, 67.43, H 7.50, N 5.39.

#### Etapa 3

*Síntesis del compuesto intermedio (3S,4S)-4-[3-(Benciloxicarbonil)amino]propil-4-terc-butoxicarbonil-3-metil-2-oxoazetidina (5b)*

El compuesto obtenido en la etapa anterior se somete a la secuencia de reacciones indicadas en la Etapa 3 del Ejemplo 1 para dar lugar al compuesto 5b, en forma de sirupe, con un rendimiento del 53%, tras purificación en columna de gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente de hexano-AcOEt desde 6:1 a 1:1.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.22 (d, 3H, J = 8.0, 3-CH<sub>3</sub>), 1.48 (s, 9H, (t<sup>t</sup>Bu), 1.52 (m, 2H, 2'-H), 2.01 (m, 2H, 1'-H), 3.15 (c, 1H, J = 8.0, 3-H), 3.20 (m, 2H, 3'-H), 4.83 (s, 1H, NH-Z), 5.16 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, Z), 6.24 (s, 1H, 1-H), 7.35 (s, 5H, Ph, Z).

Análisis Elemental.- Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C 63.81, H 7.50, N 7.44. Hallado: C 63.50, H 7.38, N 7.22.

#### Etapa 4

*Síntesis del compuesto intermedio (3S,4S)-4-[3-(Benciloxicarbonil)amino]propil-1,4-di-terc-butoxicarbonil-3-metil-2-oxoazetidina (6b)*

A partir del compuesto de la etapa anterior siguiendo la metodología indicada en la Etapa 4 del Ejemplo 1 se obtiene el compuesto del epígrafe con un rendimiento de 91% en formas de sólido blanco, tras purificación en columna de gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente de hexano-AcOEt desde 7:1 a 3:1. (pf: 69-72°C).

## ES 2 335 380 A1

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.15 (d, 3H, *J* = 7.5, 3-CH<sub>3</sub>), 1.42 (s, 9H, 'Bu), 1.43 (s, 9H, 'Bu), 1.64 (m, 2H, 2'-H), 2.03 (m, 2H, 1'-H), 3.15 (m, 3H, 3-H, 3'-H), 4.79 (s, 1H, NH-Z), 5.02 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, Z), 7.28 (m, 5H, Ph, Z).

Análisis Elemental.- Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: C 63.01, H 7.61, N 5.88. Hallado: 62.78, H 7.91, N 5.89.

### Etapa 5

*Síntesis del compuesto de la invención (3S,4S)-4-terc-butoxicarbonil-4-(terc-Butoxicarbonil)amino-3-metil-2-oxoazepano (1.1b)*

De la forma indicada en la Etapa 5 del Ejemplo 1 y utilizando la 2-oxoazetidina de la etapa anterior se obtiene el compuesto arriba indicado (75%) en forma de sólido blanco (pf: 132-135°C), tras purificación por columna de gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH desde 80:1 a 60:1.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -46.6 (c = 1.4, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.09 (d, 3H, *J* = 7.0, 3-CH<sub>3</sub>), 1.38 (s, 9H, 'Bu), 1.44 (s, 9H, 'Bu), 1.65 (m, 2H, 6-H), 2.11 (m, 1H, 5-H), 2.98 (m, 1H, 5-H), 3.08 (c, 1H, *J* = 7.0, 3-H), 3.19 (m, 1H, 7-H), 3.31 (m, 1H, 7-H), 4.84 (s, 1H, 4-NH), 6.60 (s, 1H, 1-H).

EM: 365.42 (M+Na)<sup>+</sup>.

Análisis Elemental.- Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C 59.63, H 8.83, N 8.18. Hallado: C 59.48, H 9.12, N 8.10.

### Ejemplo 3

*Síntesis del compuesto de la invención (3S,4S)-4-(terc-Butoxicarbonil)amino-1,3-dimetil-4-metoxicarbonil-2-oxoazepano (1.2a)*

A una disolución del derivado de 2-oxoazepano 1.1a del Ejemplo 1 (0.19 g, 0.64 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (9 mL), se le añade BTPP (0.59 mL, 1.93 mmol). Tras 1 h de agitación a temperatura ambiente, se le adiciona MeI (0.32 mL, 5.14 mmol). Después de 48 h se evapora el disolvente a sequedad, el residuo resultante se disuelve en AcOEt y se lava con H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Tras evaporar el disolvente a sequedad, el crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, empleando como eluyente un gradiente de hexano-AcOEt desde 3:1 a 1:1. Así se obtiene el producto del epígrafe con un 21% de rendimiento (0.04 g) en forma de sólido blanco (pf: 76-79°C).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.04 (d, 3H, *J* = 6.9, 3-CH<sub>3</sub>), 1.41 (s, 9H, 'Bu), 1.70 (m, 2H, 6-H), 2.21 (m, 1H, 5-H), 2.97 (m, 1H, 5-H), 3.01 (s, 3H, 1-CH<sub>3</sub>), 3.15 (m, 1H, 7-H), 3.19 (c, 1H, *J* = 6.9, 3-H), 3.72 (m, 1H, 7-H), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.92 (s, 1H, 4-NH).

Análisis Elemental.- Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C 57.31, H 8.34, N 8.91. Hallado: C 57.18, H 8.07, N 9.04.

### Ejemplo 4

*Síntesis del compuesto de la invención (3S,4S)-1-Bencil-4-(terc-butoxicarbonil)amino-3-metil-4-metoxicarbonil-2-oxoazepano (1.2b)*

A una disolución de derivado de 2-oxoazepano 1.1a del Ejemplo 1 (0.02 g, 0.07 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (0.75 mL), se le añade BTPP (0.06 mL, 0.20 mmol) y BnBr (0.02 mL, 0.20 mmol). Tras calentamiento por microondas a 120°C durante 30 min, se evapora a sequedad y se añade AcOEt. La disolución obtenida se lava sucesivamente con H<sub>2</sub>O y disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora a sequedad. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, empleando como eluyente un gradiente de hexano-AcOEt desde 10:1 a 2:1. Se obtienen así 0.02 g (59%) del producto 1.2a en forma de sirupe.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.09 (d, 3H, *J* = 6.9, 3-CH<sub>3</sub>), 1.42 (s, 9H, 'Bu), 1.57 (m, 2H, 6-H), 2.14 (m, 1H, 5-H), 2.92 (m, 1H, 5-H), 3.21 (m, 1H, 7-H), 3.23 (c, 1H, *J* = 6.9, 3-H), 3.57 (m, 1H, 7-H), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.44 (d, 1H, *J* = 14.7, 1-CH<sub>2</sub>), 4.80 (d, 1H, *J* = 14.7, 1-CH<sub>2</sub>), 4.98 (s, 1H, 4-NH), 7.25-7.31 (m, 5H, Ph).

Análisis Elemental.- Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C 64.59, H 7.74, N 7.17. Hallado: C 64.36, H 7.53, N 6.89.

## ES 2 335 380 A1

### Ejemplo 5

*Síntesis del compuesto de la invención (3S,4S)-4-(terc-Butoxicarbonil)amino-4-carboxi-3-metil-2-oxoazepano (1.3a)*

5 A una disolución del derivado de 2-oxoazepano 1.1a del Ejemplo 1 (0.05 g, 0.17 mmol) en MeOH (2 mL) se le añade NaOH 2N (0.33 mL, 0.66 mmol). Tras 4 días de agitación a temperatura ambiente, se elimina el disolvente y se adiciona H<sub>2</sub>O (5 mL), se acidifica con HCl 1N hasta pH=3 y se extrae el producto con AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora a sequedad. Se obtienen así 0.04 g (90%) del producto del epígrafe en forma de sólido amarillo (pf: 83-86°C).

10 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.26 (d, 3H, J = 7.2, 3-CH<sub>3</sub>), 1.38 (s, 9H, 'Bu), 1.89 (m, 3H, 6-H, 5-H), 2.46 (m, 1H, 5-H), 3.11 (c, 1H, J = 7.2, 3-H), 3.26 (m, 1H, 7-H), 3.38 (m, 1H, 7-H), 5.26 (s, 1H, 4-NH), 6.90 (s, 1H, 1-H).

15 Análisis Elemental.- Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C 54.53, H 7.74, N 9.78. Hallado: C 54.28, H 7.61, N 9.55.

### Ejemplo 6

20 *Síntesis del compuesto de la invención (3S,4S)-4-(terc-Butoxicarbonil)amino-4-carboxi-1,3-dimetil-2-oxoazepano (1.3b)*

A partir del derivado de 2-oxoazepano 1.2a del Ejemplo 3 y siguiendo la metodología del Ejemplo 5 se obtiene el compuesto arriba indicado con un 93% de rendimiento en forma de sirupe.

25 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.25 (d, 3H, J = 7.4, 3-CH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 9H, 'Bu), 1.86 (m, 1H, 5-H), 1.94 (m, 1H, 6-H), 2.03 (m, 1H, 6-H), 2.45 (m, 1H, 5-H), 3.02 (s, 3H, 1-CH<sub>3</sub>), 3.19 (c, 1H, J = 7.4, 3-H), 3.38 (m, 2H, 7-H), 5.42 (s, 1H, 4-NH).

30 Análisis Elemental.- Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C 55.98, H 8.05, N 9.33. Hallado: C 55.79, H 8.27, N 9.09

### Ejemplo 7

35 *Síntesis del compuesto de la invención Trifluoroacetato de (3S,4S)-4-amino-3-metil-4-metoxicarbonil-2-oxoazepano (1.3c)*

40 A una disolución del derivado de 2-oxoazepano 1.1a del Ejemplo 1 (0.04 g, 0.13 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL), se le adiciona TFA (2 mL, 26.92 mmol). Después de 4 horas de reacción a temperatura ambiente, se evapora a sequedad, coevaporando varias veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El residuo resultante se disuelve en H<sub>2</sub>O y se liofiliza. Se obtienen el compuesto 1.3c en forma de sirupe, con un 96% de rendimiento.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 1.00 (d, 3H, J = 7.1, 3-CH<sub>3</sub>), 1.62 (m, 1H, 6-H), 1.83 (m, 1H, 6-H), 2.08 (m, 1H, 5-H), 2.34 (m, 1H, 5-H), 3.22 (m, 1H, 7-H), 3.35 (m, 1H, 7-H), 3.49 (c, 1H, J = 7.1, 3-H), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

### Ejemplo 8

*Síntesis del compuesto de la invención Trifluoroacetato de (3S,4S)-4-amino-4-carboxi-3-metil-2-oxoazepano (1.3d)*

50 De la forma indicada en el Ejemplo 7 y a partir del derivado de 2-oxoazepano 1.1b del Ejemplo 2, se obtiene el compuesto arriba indicado con un rendimiento del 99% en forma de sirupe higroscópico.

55 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 1.00 (d, 3H, J = 7.0, 3-CH<sub>3</sub>), 1.54 (m, 1H, 6-H), 1.78 (m, 1H, 6-H), 1.89 (m, 2H, 5-H), 3.19 (m, 2H, 7-H), 3.39 (c, 1H, J = 7.0, 3-H).

### Ejemplo 9

60 *Síntesis del compuesto de la invención Trifluoroacetato de (3S,4S)-4-amino-1-bencil-3-metil-4-metoxicarbonil-2-oxoazepano (1.4a)*

A partir derivado de 2-oxoazepano 1.2b del Ejemplo 3 y siguiendo la metodología del Ejemplo 7, se obtiene el compuesto arriba indicado con un 97% de rendimiento en forma de sirupe.

65 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.11 (d, 3H, J = 7.0, 3-CH<sub>3</sub>), 1.65 (m, 2H, 6-H), 2.16 (m, 1H, 5-H), 3.20 (m, 1H, 5-H), 3.25 (m, 1H, 7-H), 3.32 (c, 1H, J = 7.0, 3-H), 3.56 (m, 1H, 7-H), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.48 (d, 1H, J = 14.6, 1-CH<sub>2</sub>), 4.81 (d, 1H, J = 14.6, 1-CH<sub>2</sub>), 7.27-7.30 (m, 5H, Ph).

## ES 2 335 380 A1

### Ejemplo 10

*Síntesis del compuesto de la invención Trifluoroacetato de (3S,4S)-1,3-Dimetil-4-metilamino-4-metoxicarbonil-2-oxoazepano (1.4b).*

A una disolución del derivado de 2-oxoazepano 1.1a del Ejemplo 1 (0.12 g, 0.39 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL), se le adiciona NaH 60% dispersión en aceite mineral (0.03 g, 1.18 mmol). Después de 1 h de agitación a temperatura ambiente, se adiciona MeI (0.17 mL, 2.75 mmol). Tras 2 días de agitación a temperatura ambiente, el disolvente se evapora a sequedad, el residuo resultante se disuelve en AcOEt, se lava con disolución saturada de NaCl y se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Tras evaporar el disolvente a sequedad, el crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, empleando como eluyente un gradiente de hexano-AcOEt desde 3:1 a 1:1. Así se obtiene un producto Boc-  
protegido que se trata de la forma indicada en el Ejemplo 7 para dar lugar al compuesto del epígrafe en forma de sirupe, con un 20% de rendimiento global de las dos etapas.

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO):  $\delta$  1.20 (d, 3H,  $J = 7.0$ , 3- $\text{CH}_3$ ), 1.77 (m, 2H, 6-H), 2.22 (m, 2H, 5-H), 2.57 (s, 3H, 4- $\text{NCH}_3$ ), 2.92 (s, 3H, 1- $\text{CH}_3$ ), 3.27 (m, 1H, 7-H), 3.59 (c, 1H,  $J = 7.0$ , 3-H), 3.80 (m, 1H, 7-H), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 9.36 (s a, 1H, 4-NH).

Análisis Elemental.- Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}_3$ : C 45.61, H 6.18, N 8.18. Hallado: C 45.47, H 5.81, N 7.91.

### Ejemplo 11

*Estudio de la capacidad inductora de estructura secundaria peptídica de los compuestos de fórmula general I cuando se incorporan en modelos pentapeptídicos*

La capacidad inductora de estructura secundaria peptídica de los compuestos de fórmula general I, objeto de esta invención, ha sido evaluada mediante estudios de dinámica molecular, utilizando el campo de fuerzas AMBER implementado en Insightll (versión 2000.1, Byosym Tech, San Diego, USA). Para ello se han incorporado estos aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -heterocíclicos en sistemas peptídicos sencillos basados en secuencias ricas en alanina. Los cálculos se realizaron utilizando una constante dieléctrica  $\epsilon = 4$ r. Tras los estudios de dinámica molecular se agruparon en familias los conformeros en una ventana de + 3 Kcal  $\text{mol}^{-1}$  del mínimo global en función de los ángulos de torsión del esqueleto peptídico ( $\phi$  y  $\psi$ ). Seguidamente se estudió la presencia de enlaces de hidrógeno entre los oxígenos carbonílicos y los protones amídicos del esqueleto peptídico, con objeto de comparar este patrón de enlaces de hidrógeno con el que existe en los diferentes elementos de estructura secundaria peptídica. Así, la sustitución secuencial de los residuos presentes en el modelo pentapeptídico Ac-Ala-Ala-Ala-NHMe por los aminoácidos heterocíclicos reivindicados en la presente patente ha mostrado la capacidad de estos aminoácidos cuaternarios para inducir giros inversos cuando se incorporan en cualquiera de las posiciones i+1, i+2 e i+3. La Figura 1 recoge ejemplos ilustrativos de giros  $\alpha$  ( $\text{CO}^i\text{-NH}^{i+4} \leq 2.5 \text{ \AA}$ ).

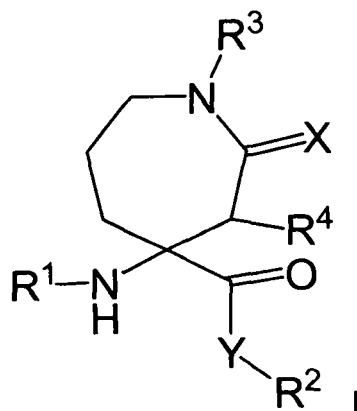
### Ejemplo 12

*Estudio de la capacidad inductora de estructura secundaria peptídica de los compuestos de fórmula general I cuando se incorporan en modelos dodecapeptídicos*

Para el análisis conformacional se siguió la metodología descrita en el Ejemplo 11, utilizando una constante dieléctrica  $\epsilon = 1$ , y seleccionando las familias de conformero en una ventana de + 5 Kcal  $\text{mol}^{-1}$  del mínimo global. Así, se han realizado estudios en derivados dodecapeptídicos modelo ricos en alanitas en los que se han realizado tanto sustituciones secuenciales de cada residuo por los diferentes aminoácidos heterocíclicos objeto de esta patente, como sustituciones simultáneas de dos residuos. Los estudios de dinámica molecular han mostrado que los aminoácidos conformacionalmente restringidos reivindicados en esta patente de fórmula general I son capaces de inducir conformaciones helicoidales cuando se incorporan en la secuencia dodecapeptídica, siendo más favorable las posiciones 1, 2, 3, 4 o 9. Por otra parte, cuando se introducen dos residuos de aminoácido heterocíclico también se obtienen altos porcentajes de conformaciones helicoidales. En la Figura 2 se recogen los mínimos globales de derivados peptídicos que incorporan aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -heterocíclicos reivindicados en la presente patente.

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuesto de fórmula general I



donde  $R^1$  y  $R^3$  son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de la lista que comprende un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (lineal y ramificado), alquilo sustituido (con uno o varios grupos halógeno, hidroxilo, alcóxido, tiol, amino, acilamino, ciano, carboxilato, carboxamida, carboxiéster, o combinaciones de estos grupos), aralquilo, arilo, arilo sustituido (con grupos alquilo, halógeno, hidroxilo, alcóxido, tiol, nitro, amino, acilamino, ciano, carboxilato, carboxamida, carboxiéster, o combinaciones de estos grupos), heteroarilo o heteroarilo sustituido (con grupos alquilo, halógeno, hidroxilo, alcóxido, tiol, nitro, amino, acilamino, ciano, carboxilato, carboxamida, carboxiéster, o combinaciones de estos grupos), acilo (con grupos alquilo lineales y ramificados, aralquilo, arilo, heteroarilo, arilos y heteroarilos sustituidos, con las acepciones anteriores), sulfonilo (con grupos alquilo lineales y ramificados, aralquilo, arilo, heteroarilo, arilos y heteroarilos sustituidos, con las acepciones anteriores), grupos protectores de amino en la química de péptidos, aminoacilo derivados de aminoácidos naturales y no proteinogénicos, protegidos o desprotegidos, o fragmentos peptídicos, protegidos o desprotegidos.

Y se selecciona de la lista que comprende un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno, un grupo  $CH_2$  o un grupo amino sustituido ( $NR$ , donde R representa grupos alquilo, lineal o ramificado, aralquilo, arilo, heteroarilo o arilo o heteroarilo sustituido)

$R^2$  se selecciona de la lista que comprende un átomo de hidrógeno, grupos alquilo (lineal y ramificado), aralquilos, arilos, heteroarilos, arilos o heteroarilos sustituidos.

El agrupamiento  $R^2Y$  se selecciona de la lista que comprende aminoácidos naturales y no proteinogénicos, protegidos o desprotegidos, o fragmentos peptídicos, protegidos o desprotegidos.

X se selecciona de la lista que comprende un átomo de oxígeno o azufre, o equivale a dos átomos de hidrógeno.

$R^4$  se selecciona de la lista que comprende un grupo alquilo lineal o ramificado o un alquilo sustituido (con grupos halógeno, hidróxido, alcóxido, tiol, amino, acilamino, ciano, carboxilato, carboxamida, carboxiéster, o combinaciones de estos grupos).

2. Compuesto según la reivindicación 1 donde  $R^1$  es un grupo alquilo, acilo, alquil- o ariloxicarbonilo, aminoacilo derivado de aminoácidos naturales y no proteinogénicos protegidos o desprotegidos o fragmentos peptídicos protegidos o desprotegidos.

3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 donde Y es un átomo de oxígeno, nitrógeno o un grupo amino sustituido.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde  $R^2$  se selecciona de la lista que comprende un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ( $C_1$ - $C_3$ ) lineal o ramificado.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde el agrupamiento  $YR^2$  es un aminoácido natural o no proteinogénico, protegido o desprotegido, o fragmento peptídico, protegido o desprotegido.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde  $R^3$  se selecciona de la lista que comprende un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo ( $C_1$ - $C_3$ ) sustituido o no sustituido, un aralquilo, o un alquil- o ariloxicarbonilo.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde X es un átomo de oxígeno o azufre.

## ES 2 335 380 A1

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 donde R<sup>4</sup> es un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

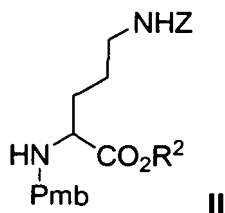
9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 seleccionado de la lista que comprende:

- 5 a. (3*S*,4*S*)-4-(*tert*-butoxicarbonil)amino-3-metil-4-metoxicarbonil-2-oxoazepano,  
b. (3*S*,4*S*)-4-*tert*-butoxicarbonil-4-(*tert*-butoxicarbonil)amino-3-metil-2-oxoazepano,  
10 c. (3*S*,4*S*)-4-(*tert*-butoxicarbonil)amino-1,3-dimetil-4-metoxicarbonil-2-oxoazepano,  
d. (3*S*,4*S*)-1-bencil-4-(*tert*-butoxicarbonil)amino-3-metil-4-metoxicarbonil-2-oxoazepano  
e. (3*S*,4*S*)-4-(*tert*-butoxicarbonil)amino-4-carboxi-3-metil-2-oxoazepano,  
15 f. (3*S*,4*S*)-4-(*tert*-butoxicarbonil)amino-4-carboxi-1,3-dimetil-2-oxoazepano,  
g. trifluoroacetato de (3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-4-metoxicarbonil-2-oxoazepano,  
h. trifluoroacetato de (3*S*,4*S*)-4-amino-4-carboxi-3-metil-2-oxoazepano,  
20 i. trifluoroacetato de (3*S*,4*S*)-4-amino-1-bencil-3-metil-4-metoxicarbonil-2-oxoazepano, o  
j. trifluoroacetato de (3*S*,4*S*)-1,3-dimetil-4-metilamino-4-metoxicarbonil-2-oxoazepano,

25 o sus correspondientes enantiómeros.

10. Procedimiento de obtención de compuestos de fórmula general I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende los siguientes pasos:

- 30 a. reacción de un derivado de *N*-*p*-metoxibencilornitina de fórmula general II



con cloruros de ácido de fórmula general ClCOCH(R<sup>4</sup>)Cl,

45 donde R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> se describen en la reivindicación 1

- b. ciclación en medio básico de los compuestos obtenidos en el paso (a.),  
c. reacción de oxidación para la eliminación del grupo *p*-metoxibencilo de las 2-oxoazetidinas obtenidas en el paso (b.),  
50 d. reacción con dicarbonato de di-*tert*-butilo para la incorporación de un grupo *tert*-butiloxicarbonil en el NH del anillo de las 2-oxoazetidinas obtenidas en el paso (c.),  
e. desprotección del grupo benciloxicarbonil y apertura del anillo de 2-oxoazetidina de los compuestos obtenidos en el paso (d.).

11. Procedimiento según la reivindicación 10 que además comprende el paso de:

- 60 f. hidrólisis ácida o básica de los ésteres carboxílicos y/o de los grupos uretano de los sustituyentes en posición 4 de los compuestos obtenidos en el paso (e.).

12. Procedimiento según la reivindicación 10 que además comprende el paso de:

- 65 g. reacción de los compuestos obtenidos en el paso (e.) con agentes alquilantes de fórmula general R<sup>3</sup>X, en medio básico, donde X es un átomo de halógeno y R<sup>3</sup> como se especifica anteriormente.



## ES 2 335 380 A1

13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 10 o 12 que además comprende el paso de:

- h. Incorporación de los sustituyentes  $R^1$  y/o  $YR^2$  en los compuestos obtenidos en el paso (e.) o (g.), mediante reacciones adecuadas (alquilación, acilación, sulfonación...).

5

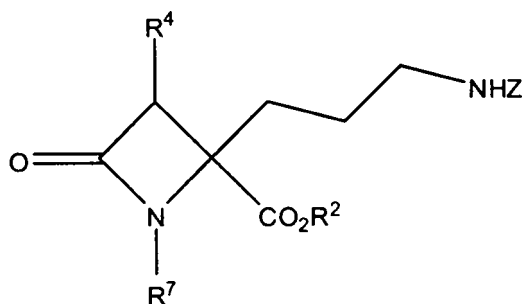
14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12 o 13 que además comprende el paso de:

- i. hidrólisis ácida o básica de los ésteres carboxílicos y/o de los grupos uretano de los sustituyentes en posición 4 de los compuestos obtenidos en el paso (g) ó (h).

10

15. Compuesto de fórmula general III:

15



III

30

donde  $R^2$  y  $R^4$  se especifican en la reivindicación 1,

$R^7$  se selecciona de entre hidrógeno, grupos arilo, aralquilo, o Boc y Z es un grupo benciloxycarbonilo.

35

16. Compuesto según la reivindicación 15 donde  $R^4$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ( $C_1$ - $C_3$ ).

17. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 16 donde  $R^2$  se selecciona de la lista que comprende un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ) lineal o ramificado o un aralquilo.

40

18. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17 seleccionado de la lista que comprende:

45

- a. (3*S*,4*S*)-4-[3-(benciloxycarbonil)amino]propil-3-metil-1-*p*-metoxibencil-4-metoxycarbonil-2-oxoazetidina.
- b. (3*S*,4*S*)-4-[3-(benciloxycarbonil)amino]propil-3-metil-4-metoxycarbonil-2-oxoazetidina.
- c. (3*S*,4*S*)-4-[3-(benciloxycarbonil)amino]propil-1-*tert*-butoxicarbonil-3-metil-4-metoxycarbonil-2-oxoazetidina.
- d. (3*S*,4*S*)-4-[3-(benciloxycarbonil)amino]propil-4-*tert*-butoxicarbonil-3-metil-1-*p*-metoxibencil-2-oxoazetidina.
- e. (3*S*,4*S*)-4-[3-(benciloxycarbonil)amino]propil-4-*tert*-butoxicarbonil-3-metil-2-oxoazetidina.
- f. (3*S*,4*S*)-4-[3-(benciloxycarbonil)amino]propil-1,4-di-*tert*-butoxicarbonil-3-metil-2-oxoazetidina.

50

55

o sus correspondientes enantiómeros.

60

19. Uso del o de los compuestos de fórmula general I, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para el estudio de la conformación de péptidos.

20. Uso del o de los compuestos de fórmula general I, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la elaboración, como esqueleto central, de quimiotecas combinatorias.

65

## ES 2 335 380 A1

21. Composición farmacéutica **caracterizada** porque comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 22. Composición según la reivindicación 21 **caracterizada** porque comprende, además, uno o más agentes terapéuticos activos.

10

15

20

25

30

35

40

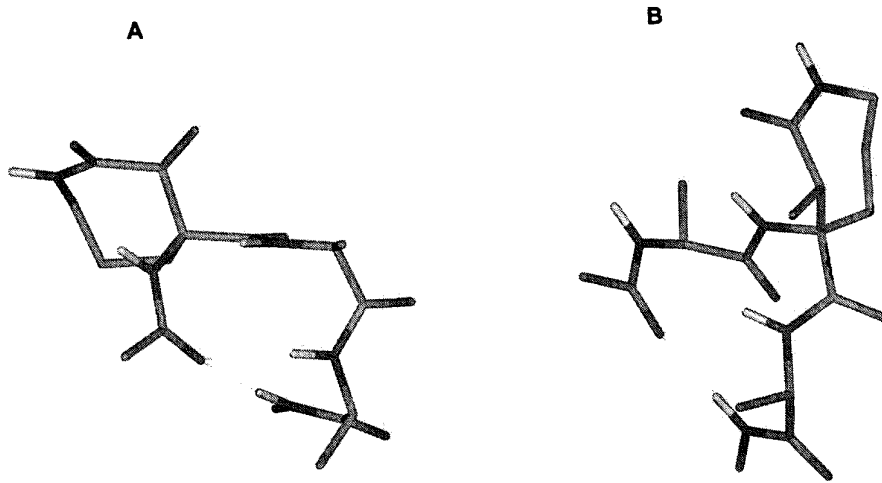
45

50

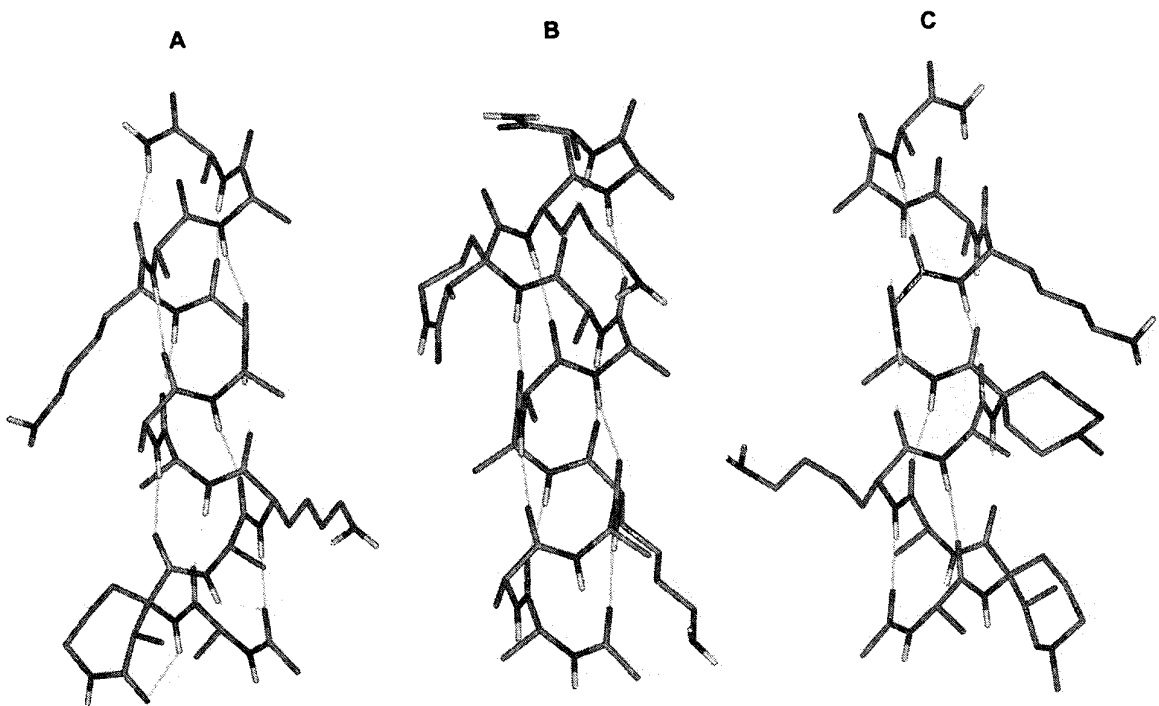
55

60

65



**Fig. 1**



**Fig. 2**



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 335 380

② Nº de solicitud: 200802706

③ Fecha de presentación de la solicitud: 24.09.2008

④ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: Ver hoja adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	BONACHE, M.A. et al. "Memory of chirality in the stereoselective synthesis of beta-lactams: importance of the starting amino acid derivative". Tetrahedron: Asymmetry 2003, Volumen 14, páginas 2161-2169. Ver página 2162, esquema 1, compuesto 51; página 2163, columna 2, párrafo 2.	10-18
A	CATIVIELA, C. & DÍAZ DE VILLEGAS, M.D. "Stereoselective synthesis of quaternary beta-amino acids. Part 2: Cyclic compounds" Tetrahedron: Asymmetry 2000, Volumen 11, páginas 645-732. Ver página 723, esquema 152, compuesto 771; página 724, esquemas 153 y 154, compuestos 778 y 781.	1-22
A	DE 3719225 A1 (BAYER AG) 22.12.1988, página 2, líneas 4-20.	1

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

26.02.2010

Examinador

G. Esteban García

Página

1/4

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

**C07D 223/10** (2006.01)

**C07D 223/06** (2006.01)

**A61K 31/55** (2006.01)

**C04B 40/00** (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A61K, C04B

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, TXTE, REGISTRY, CAPLUS, MEDLINE, BIOSIS, NPL, EMBASE, XPESP, WOK, GOOGLE

## OPINIÓN ESCRITA

Nº de solicitud: 200802706

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 26.02.2010

### Declaración

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-22	<b>SÍ</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-22	<b>SÍ</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial**. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

### Base de la Opinión:

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

**1. Documentos considerados:**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	Tetrahedron: Asymmetry 2003, Vol. 14, pp. 2161-2169	2003
D02	Tetrahedron: Asymmetry 2000, Vol. 11, pp. 645-732	2000
D03	DE 3719225 A1	22/12/1988

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

El objeto de la invención es un compuesto derivado de azepano de fórmula general I, un procedimiento de obtención del mismo a partir de un derivado de N-p-metoxibencilornitina de fórmula general II, un compuesto de fórmula general III con estructura de beta-lactama, intermedio en dicho procedimiento, el uso de los compuestos de fórmula general I para el estudio de la conformación de péptidos y para la elaboración de quimiotecas combinatorias, y una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general I.

El documento D01 divulga un procedimiento de síntesis estereoselectiva de beta-lactamas a partir de aminoácidos quirales, y los productos así obtenidos, entre los que se encuentra la beta-lactama 51, que se prepara a partir del derivado de ornitina 32 (página 2163, columna 2, párrafo 2), y que se diferencia del compuesto de fórmula III de la invención en que la posición 3- del anillo no se encuentra sustituida, es decir, carece del sustituyente R4 presente en el compuesto III (ver página 2162, esquema 1).

El documento D02 presenta un estudio sobre la síntesis estereoselectiva de alfa-aminoácidos cuaternarios cíclicos, que desempeñan un papel importante en el diseño de péptidos debido a las restricciones conformacionales que inducen en éstos. Entre estos derivados de aminoácidos se encuentran algunos ácidos alfa-alquilazepano-2-carboxílicos, como el derivado de oxazepano 771 (ver página 723, esquema 152) o los azepanos 778 y 781 (ver página 724, esquemas 153 y 154), cuya principal diferencia con respecto a los compuestos de fórmula I de la invención es que el grupo carboxilo se encuentra en posición 2 con respecto al N del ciclo y no en posición 4, y que además carecen del grupo amino en esta misma posición.

El documento D03 divulga un derivado de aminoácido de fórmula I que comprende un grupo 2-oxaazepano, presentando la posición 3 del anillo sustituida por un resto carboxiamida (ver página 2, líneas 4-20). Este compuesto también se diferencia del compuesto I de la invención en la posición en la que se encuentra el sustituyente amida y en la ausencia del grupo carboxilo en esa misma posición.

Los documentos citados D01-D03 muestran tan sólo el estado de la técnica del campo al que pertenece la invención. Ninguno de ellos, tomado solo o en combinación con los otros, revela ni contiene sugerencia alguna que dirija al experto en la materia hacia un compuesto derivado de azepano de fórmula general I (reivindicación independiente 1), ni hacia el compuesto de fórmula general III con estructura de beta-lactama (reivindicación independiente 15), y por tanto, tampoco hacia un procedimiento de obtención del compuesto a partir de un derivado de N-p-metoxibencilornitina de fórmula general II (reivindicación independiente 10), ni hacia el uso de dichos compuestos de fórmula general I para el estudio de la conformación de péptidos y para la elaboración de quimiotecas combinatorias (reivindicaciones independientes 19 y 20), como tampoco hacia una composición farmacéutica que lo comprenda un compuesto de fórmula general I (reivindicación independiente 21).

Por lo tanto, se considera que la invención definida en las reivindicaciones 1-22 cumple los requisitos de novedad y actividad inventiva, según lo establecido en los Artículos 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes.