

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 520**

51 Int. Cl.:
C07D 207/36 (2006.01)
C07D 215/38 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08718147 .5**
96 Fecha de presentación: **21.03.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2134681**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.12.2009**

54 Título: **Reorganización transanular de lactamas activadas**

30 Prioridad:
21.03.2007 FR 0753973

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.09.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.09.2012

73 Titular/es:
**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (CNRS)
3, RUE MICHEL-ANGE
75016 PARIS, FR y
UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER I**

72 Inventor/es:
**MARTINEZ, Jean;
DEWYNTER, Georges y
FARRAN, Daniel**

74 Agente/Representante:
Curell Aguilá, Mireia

ES 2 387 520 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

Reorganización transanular de lactamas activadas.

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento que permite sintetizar unos productos naturales, o unos intermedios quirales de síntesis de productos naturales, de manera simple y estereocontrolada.

5 Este procedimiento da acceso a una serie de moléculas cuyas vías de síntesis existentes son largas y fastidiosas.

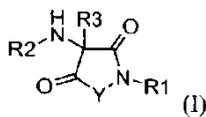
En efecto, los procedimientos de la técnica anterior de dimerización de los UNCA son siempre racemizantes y no permiten ninguna diversidad estructural de los compuestos obtenidos puesto que los grupos R de las cadenas laterales son, por definición, idénticos. Ahora bien, de manera sorprendente, la reorganización del procedimiento según la presente invención está totalmente enantiocontrolado y los productos obtenidos pueden ser ópticamente puros. La síntesis de derivados de pirrolidin-2,4-diona y de dihidroquinolin-2,4-diona ya se ha descrito en los documentos DE 1 934 383 y FR 2 320 752.

El procedimiento según la invención utiliza una reorganización de lactamas activadas tales como las dicetopiperazinas y las benzodiazepindionas en condiciones básicas.

15 El procedimiento de la invención permite preparar unos aminotetramatos y unas aminoquinoleínas mediante una etapa de reducción de ciclo concomitante a una exclusión de un grupo amino, y eventualmente una sustitución simultánea del ciclo.

La invención se refiere asimismo a una nueva familia de compuestos de interés biológico o farmacéutico, que se pueden obtener según el procedimiento de la invención.

Más precisamente, la invención se refiere a un procedimiento de síntesis de un compuesto de fórmula (I) siguiente:



20

en la que:

- R1 y R2 representan independientemente uno del otro un grupo N-protector;
- R3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁ a C₆, un grupo aril(alquilo de C₁ a C₆), un grupo alquenoilo de C₂ a C₆, o un grupo alcóxicarbonilalquilo;

25

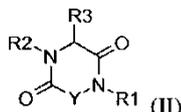
- Y representa

un grupo -C(HR4)- en el que R4 representa el átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁ a C₆, un grupo arilo, un grupo aril(alquilo de C₁ a C₆) o un grupo alquenoilo de C₂ a C₆, o

un grupo orto-fenileno,

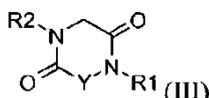
caracterizado porque comprende:

- 30 - una etapa (a₁) que consiste en hacer reaccionar con una base el compuesto de fórmula (II) siguiente:



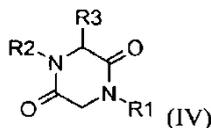
en la que R1, R2, R3 e Y son tal como se han definido anteriormente, o

- una etapa (a₂) que consiste en hacer reaccionar con una base el compuesto de fórmula (III) siguiente:



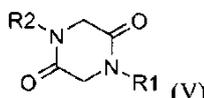
35 en presencia de un compuesto R3-X en las que R1 y R2 son tal como se han definido anteriormente, R3 es tal como se ha definido anteriormente con la exclusión del hidrógeno, y X representa un halógeno, o,

- en el caso en que Y representa un grupo -C(HR4)-, una etapa (a₃) que consiste en hacer reaccionar con una base el compuesto de fórmula (IV) siguiente:



- 5 en presencia de un compuesto de fórmula R4-X en las que R1, R2 y R3 son tal como se han definido anteriormente, R4 es tal como se ha definido anteriormente con la exclusión del hidrógeno, y X representa un halógeno, o

- en el caso en que Y representa un grupo -C(HR4)-, una etapa (a₄) que consiste en hacer reaccionar con una base el compuesto de fórmula (V) siguiente:



- 10 en presencia de un compuesto de fórmula R4-X, en las que R1 y R2 son tal como se han definido anteriormente, R3 es idéntico a R4 y es tal como se ha definido anteriormente con la exclusión del hidrógeno, y X representa un halógeno.

X es ventajosamente Cl o Br.

- 15 Por el término "grupo alquilo de C₁ a C₆" se entiende, en el sentido de la presente invención, cualquier grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, lineal o ramificado, en particular, los grupos metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo. Ventajosamente, se trata de un grupo metilo o isopropilo.

Por el término "grupo alqueno de C₂ a C₆" se entiende, en el sentido de la presente invención, cualquier grupo alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, lineal o ramificado, en particular el grupo vinilo o alilo, ventajosamente un alilo.

- 20 Por el término "grupo arilo" se entiende, en el sentido de la presente invención, uno o varios ciclos aromáticos que tienen de 5 a 8 átomos de carbono, que pueden estar acoplados o fusionados. En particular, los grupos arilo pueden ser unos grupos monocíclicos o bicíclicos, preferentemente fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo o indanilo. Ventajosamente, se trata de un grupo fenilo.

- 25 Por el término "grupo arilalquilo de C₁ a C₆" se entiende, en el sentido de la presente invención, cualquier grupo arilo tal como se ha definido anteriormente, unido por medio de un grupo alquilo de C₁ a C₆ tal como se ha definido anteriormente. En particular un grupo arilalquilo es un grupo bencilo.

Por el término "grupo alcoxi" se entiende, en el sentido de la presente invención, cualquier grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, lineal o ramificado, en particular los grupos OCH₃ y OC₂H₅.

- 30 Por el término "grupo alcoxycarbonilo" se entiende, en el sentido de la presente invención, cualquier grupo alcoxi tal como se ha definido anteriormente unido por medio de un grupo carbonilo. Un ejemplo de grupo alcoxycarbonilo es el grupo acetilo. Ventajosamente, se trata de un grupo *terc*-butiloxycarbonilo.

Por el término "grupo ariloxi" se entiende, en el sentido de la presente invención, cualquier grupo arilo tal como se ha definido anteriormente, unido por medio de un átomo de oxígeno. Ventajosamente, se trata del grupo benciloxi.

- 35 Por el término "grupo ariloxycarbonilo" se entiende, en el sentido de la presente invención, cualquier grupo ariloxi tal como se ha definido anteriormente, unido por medio de un grupo carbonilo. Ventajosamente, el grupo ariloxycarbonilo es el grupo carbobenciloxi.

Por el término "alcoxycarbonilalquilo" se entiende, en el sentido de la presente invención, cualquier grupo alcoxi tal como se ha definido anteriormente, unido por medio de un carbonilo unido a su vez por medio de un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente. Ventajosamente, se trata de un grupo CH₂COOC₂H₅ o CH₂CH₂COOCH₃.

- 40 Por el término "grupo N-protector" se entiende, en el sentido de la presente invención, cualquier sustituyente que protege el grupo NH₂ contra las reacciones indeseables tales como los grupos N-protectores descritos en Greene, "Protective Groups In Organic Synthesis", (John Wiley & Sons, New York (1981)) y Harrison *et al.* "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vol. 1 a 8 (J. Wiley & sons, 1971 a 1996). Los grupos N-protectores comprenden los carbamatos, las amidas, los derivados N-alquilados, los derivados aminoacetal, los derivados N-bencilado, los derivados imina, los derivados enamina y los derivados N-heteroátomo. En particular, el grupo N-protector
- 45

comprende el formilo, el acetilo, el benzoilo, el pivaloilo, el fenilsulfonilo, el bencilo (Bn), el t-butiloxicarbonilo (boc), el benciloxicarbonilo (cbz), el p-metoxibenciloxicarbonilo, el p-nitro-benciloxicarbonilo, el tricloroetoxicarbonilo (troc), el aliloxicarbonilo (alloc), el 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), el trifluoro-acetilo, los carbamatos de bencilo (sustituidos o no) y similares. Es ventajoso utilizar o bien boc o bien cbz como grupo N-protector debido a la facilidad relativa de eliminación, por ejemplo mediante unos ácidos moderados en el caso del boc, por ejemplo el ácido trifluoroacético o el ácido clorhídrico en acetato de etilo; o mediante una hidrogenación catalítica en el caso de cbz. Ventajosamente, se trata del grupo boc.

Por el término "átomo de halógeno" se entiende, en el sentido de la presente invención, cualquier átomo de halógeno, ventajosamente seleccionado de entre Cl, Br, I o F.

En la presente invención, se entiende designar mediante "farmacéuticamente aceptable" lo que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente seguro, no tóxico ni biológicamente ni de otra forma no deseable y que es aceptable para una utilización veterinaria así como farmacéutica humana.

Se entiende designar por "sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto, unas sales que son farmacéuticamente aceptables, tal como se han definido en la presente memoria, y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto pariente.

Dichas sales comprenden:

(1) las sales de adición de ácido formadas con unos ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico y similares; o formadas con unos ácidos orgánicos tales como el ácido acético, el ácido bencensulfónico, el ácido benzoico, el ácido canfresulfónico, el ácido cítrico, el ácido etano-sulfónico, el ácido fumárico, el ácido glucoheptónico, el ácido glucónico, el ácido glutámico, el ácido glicólico, el ácido hidroxinaftoico, el ácido 2-hidroxietansulfónico, el ácido láctico, el ácido maleico, el ácido málico, el ácido mandélico, el ácido metansulfónico, el ácido mucónico, el ácido 2-naftalensulfónico, el ácido propiónico, el ácido salicílico, el ácido succínico, el ácido dibenzoil-L-tártrico, el ácido tártrico, el ácido p-toluen-sulfónico, el ácido trimetilacético, el ácido trifluoroacético, y similares; o

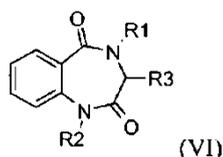
(2) las sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental o bien está sustituido por un ión metálico, por ejemplo un ión de metal alcalino, u ión de metal alcalino-térreo o un ión de aluminio; o bien se coordina con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables comprenden la dietanolamina, la etanolamina, la N-metilglucamina, la trietanolamina, la trometamina, y similares. Las bases inorgánicas aceptables comprenden el hidróxido de aluminio, el hidróxido de calcio, el hidróxido de potasio, el carbonato de sodio y el hidróxido de sodio.

Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son las sales formadas a partir de ácido clorhídrico o de ácido trifluoroacético.

Los compuestos según la invención poseen todos un centro de asimetría y pueden existir por lo tanto en forma de isómeros ópticos. La presente invención comprende también estos isómeros o bien separadamente, o bien como mezcla.

Sin embargo, ventajosamente, el procedimiento según la presente invención está totalmente enantiocontrolado y los compuestos obtenidos son ópticamente puros.

Ventajosamente, en el caso en que Y representa el grupo orto-fenileno, la etapa (a₁) consiste en hacer reaccionar con una base el compuesto de fórmula (VI) siguiente:



en la que R1, R2, y R3 son tal como se han definido anteriormente.

R1 y R2 pueden ser ventajosamente seleccionados independientemente uno del otro de entre el grupo constituido por los alcoxicarbonilos de C₁ a C₆, los ariloxicarbonilos y el benzoilo, preferentemente el terc-butiloxicarbonilo o el carbobenciloxi.

R1 y R2 son ventajosamente el terc-butiloxicarbonilo.

R3 y R4 pueden ser ventajosamente seleccionados independientemente uno del otro de entre el grupo constituido por el isopropilo, el bencilo, el metilo, el sec-butilo, el prenilo (o 3,3-dimetilalilo), el alilo, -CH₂COOC₂H₅ y -CH₂CH₂COOCH₃.

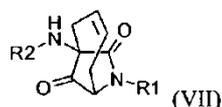
La base se puede seleccionar de entre el grupo constituido por el *tert*-butilato de potasio, el hidruro de sodio, la litio-diisopropilamina, el litio-hexametildisilazano, el potasio hexametildisilazano y la dimetilaminopiridina.

La base es ventajosamente el *tert*-butilato de potasio o el litio hexametildisilazano o el hidruro de sodio. Ventajosamente, en el caso de la etapa (a1) la base es el *tert*-butilato de potasio. En este caso, la etapa (a1) puede comprender, tras la reacción con la base, una etapa de lavado con HCl. Ventajosamente, en el caso de las etapas (a2), (a3) o (a4), la base es el litio hexametildisilazano o el hidruro de sodio.

El disolvente de reacción es un disolvente orgánico, ventajosamente el tetrahidrofurano (THF).

Ventajosamente, la reacción tiene lugar a temperatura ambiente. Sin embargo, también puede tener lugar a una temperatura inferior, ventajosamente a una temperatura comprendida entre -78°C y la temperatura ambiente, de manera ventajosa a 0°C o a -78°C. En particular la temperatura de reacción depende de la base utilizada. Así, con NaH, la temperatura es ventajosamente de 0°C, con LiHMDS, la temperatura es ventajosamente de -78°C y con *t*BuOK, la reacción tiene lugar ventajosamente a temperatura ambiente.

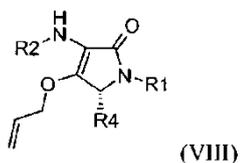
En el caso en que Y representa un grupo -C(HR4)- y R3 y R4 son idénticos y representan un grupo alilo, el procedimiento comprende una etapa suplementaria (b1) que consiste en hacer sufrir al compuesto de fórmula (I) una reacción de metátesis de las olefinas intramolecular para dar el compuesto de fórmula (VII) siguiente:



en la que R1 y R2 son tal como se han definido anteriormente.

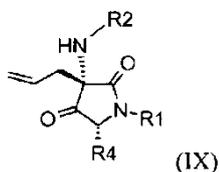
En el caso en que Y representa el grupo -C(HR4)-, el procedimiento comprende las etapas sucesivas suplementarias siguientes que consisten en:

- (b2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I) en medio básico con un halogenuro de alilo para dar el compuesto de fórmula (VIII) siguiente:



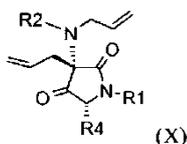
en la que R1, R2 y R4 son tal como se han definido anteriormente, preferentemente R4 es el isopropilo,

- (c) convertir mediante calentamiento, preferentemente con microondas, el compuesto de fórmula (VIII) en compuesto de fórmula (IX) siguiente:



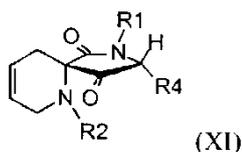
en la que R1, R2 y R4 son tal como se han definido anteriormente, preferentemente R4 es el isopropilo,

- (d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IX) con un halogenuro de alilo para formar el compuesto de fórmula (X) siguiente:



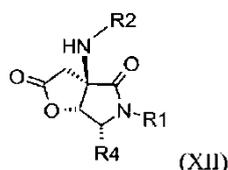
en la que R1, R2 y R4 son tal como se han definido anteriormente, preferentemente R4 es el isopropilo, y

- (e) convertir el compuesto de fórmula (X) mediante metátesis de las olefinas intramolecular en compuesto de fórmula (XI) siguiente:



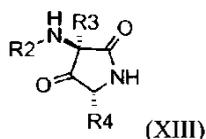
en la que R1, R2 y R4 son tal como se han definido anteriormente, preferentemente R4 es el isopropilo. Ventajosamente, esta metátesis ciclizante se realiza según Grubbs. De manera ventajosa, las etapas (c) y (d) son una reorganización de tipo Claisen.

- 5 En el caso en que R3 representa el grupo EtOOCCH₂- e Y representa el grupo -C(HR₄)-, el procedimiento comprende una etapa suplementaria (b₃) que consiste en hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I) con un hidruro, ventajosamente un borohidruro, de manera ventajosa NaBH₄, para formar el compuesto de fórmula (XII) siguiente:



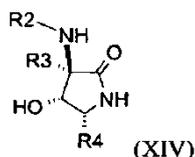
- 10 en la que R1, R2 y R4 son tal como se han definido anteriormente, preferentemente R4 es el isopropilo.

Cuando Y representa un grupo -(CHR₄)-, el procedimiento comprende una etapa suplementaria (b₄) que consiste en hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I) con el ácido trifluoroacético, ventajosamente a una concentración másica comprendida entre 3% y 10%, preferentemente igual a 5%, para dar el compuesto de fórmula (XIII) siguiente:



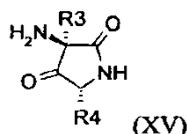
- 15 en la que R3 y R4 son tal como se han definido anteriormente, preferentemente R4 es el isopropilo.

Cuando Y representa un grupo -(CHR₄)-, el procedimiento comprende una etapa suplementaria (c₄) que consiste en hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIII) con un hidruro, preferentemente un borohidruro y más preferentemente NaBH₄, para formar el compuesto de fórmula (XIV) siguiente:



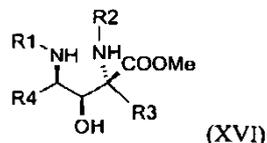
- 20 en la que R2, R3 y R4 son tal como se han definido anteriormente, preferentemente R4 es el isopropilo.

Cuando Y representa un grupo -(CHR₄)-, el procedimiento comprende una etapa suplementaria (c₅) que consiste en hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIII) con el ácido trifluoroacético, ventajosamente a una concentración másica comprendida entre 10% y 25%, preferentemente igual a 15%, para dar el compuesto de fórmula (XV) siguiente:



- 25 en la que R3 y R4 son tal como se han definido anteriormente, preferentemente R4 es el isopropilo. En el caso en que Y representa el grupo -(CHR₄)-, el procedimiento comprende una etapa suplementaria (b₅) que consiste en hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I) con un borohidruro, preferentemente NaBH₄, para formar el

compuesto de fórmula (XVI) siguiente:



en la que R1, R2, R3 y R4 son tal como se han definido anteriormente.

5 Los procedimientos de la presente invención abren una vía suplementaria hacia varias familias de moléculas de interés biológico o farmacéutico importante, que han constituido el objeto de numerosas investigaciones y publicaciones. Estos procedimientos dan acceso en efecto a una variedad de intermedios claves en la síntesis total de moléculas biológicamente activas, o permiten sintetizar unos compuestos que poseen unas propiedades interesantes.

10 Así, los compuestos de fórmula (VIII) son estructuralmente comparables a la vitamina C, bien conocida entre otros por sus propiedades antioxidantes.

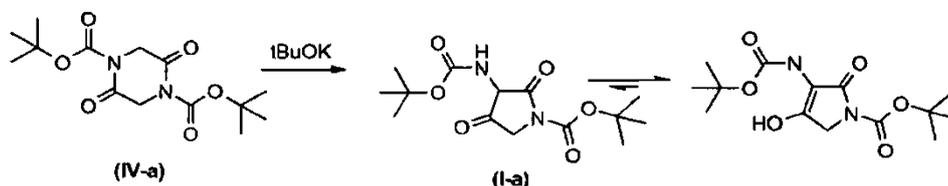
Los compuestos de fórmula (XVI) poseen la sub-estructura peptídica de la bleomicina (antibiótico y anticancerígeno), de la janolusimida y de las estatinas (inhibidores enzimáticos).

Los compuestos de fórmula (XII) son análogos a la lactona de la isocitrimida de la mescalina, una sustancia psicoactiva procedente del mescal.

15 Los compuestos de fórmula (VI) están emparentados con unos compuestos que presentan unas propiedades antitumorales, anti-VIH, antihipertensoras, anti-inflamatorias, analgésicas, y tienen un poder relajante sobre los músculos.

La invención se ilustrará ahora, de manera no limitativa, mediante los ejemplos siguientes.

20 **Ejemplo 1: Síntesis de la 1-*tert*-butoxicarbonil-4-hidroxi-3-*tert*-butiloxicarbonilamino-1,5-dihidropirrol-2-ona (I-a).**

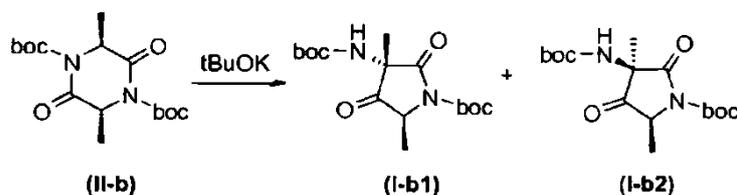


25 A una disolución de la piperazin-2,5-ona (IV-a) sustituida (0,794 g, 2,53 mmoles) en THF deshidratado (10,3 ml) se ha añadido t-BuOK (0,312 g, 2,78 mmoles) a temperatura ambiente. La disolución se agitó durante 12 horas bajo una atmósfera de argón. Después, el medio se diluyó por medio de AcOEt (20 ml), se lavó con una disolución de HCl 0,1N y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice (diclorometano/MeOH 100/0→90/10). La lactama (I-a) se aisló en forma de un sólido incoloro (0,575 g) que corresponde a la forma enólica.

Rendimiento = 72% (compuesto puro). Punto de fusión = 65°C, no corregido.

30 RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 1,51 (s, 9H, CH₃C); 1,55 (s, 9H, CH₃C); 4,16 (s, 2H, CH₂); 6,65 (s1, 1H, NH); (DMSO-d₆, 200 MHz): δ 1,40 (s, 9H, CH₃C); 1,46 (s, 9H, CH₃C); 4,12 (s, 2H, CH₂); 7,84 (s1, 1H, NH); 11,96 (m, 1H, OH). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 28,0 (CH₃C); 47,0 (CH₂); 83,1 y 83,3 (CCH₃); 104,1 (CvinN); 148,9 y 155,7 (CO carbamato); 150,8 (CvinO); 165,1 (CO lactama). LC/MS: tr = 3,84 min; 646, [2M+NH₄⁺]; 629; [2M+H⁺]; 332, [M+NH₄⁺]; 315, [M+H⁺]; 259, [(M+H⁺) - tBu]; 203, [(M+H⁺) - 2tBu]; 159 [(M+H⁺) - 2Boc]. tr = 2,66 min 2 con la pérdida de un grupo Boc *in situ*: 215 [(M+H⁺-Boc)]. HPLC = 11,46 min.

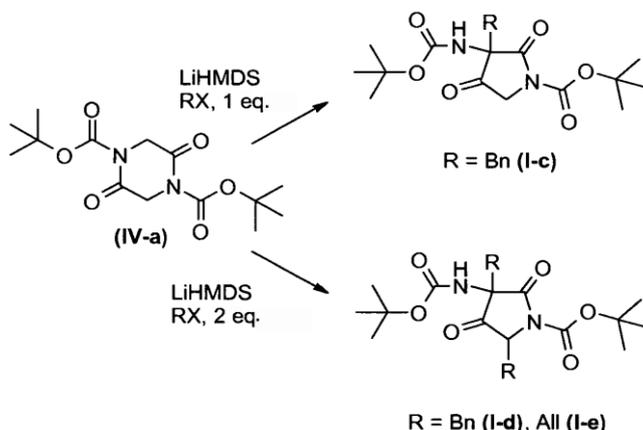
35

Ejemplo 2: Síntesis de los (3S,5S) 1-terc-butoxicarbonil-3-terc-butoxicarbonilamino-3,5-dimetilpirrolidin-2,4-diona (I-b1) y (3R,5S) (I-b2)

Los compuestos se sintetizaron según el procedimiento descrito anteriormente. (I-b1) (3S,5S); punto de fusión = 104°C (no corregido); $[\alpha]_{D20} = -9,0$ ($c = 2,12$, diclorometano). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,35 (s, 9H, CH_3C); 1,40 (d, 3H, CH_3); 1,52 (s, 3H, CH_3 cuat); 1,54 (s, 9H, CH_3C); 4,52 (q, 1H, CH^* , $J = 7,1$ Hz); 5,54 (sb, 1H, NH). nOe entre $\text{CH}_\alpha\text{Ala}$ y NH Boc. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 17,9, 20,2 (CH_3 Ala); 28,0, 28,1 (CH_3C Boc); 59,5 (Ccuat); 60,6 (CH^*); 81,5, 84,0 (CCH_3); 149,0, 154,9 (CO carbamato); 172,0 (CO lactama); 207,1 (CO cetona). LC/MS: tr = 3,75 min; 343 $[\text{M}+\text{H}^+]$; 287 $[(\text{M}+\text{H}^+) - \text{tBu}]$; 231 $[(\text{M}+\text{H}^+) - 2\text{tBu}]$. HR-MS 343,1870 Th (calculado = 343,1869 Th).

HPLC; tr = 11,153 min.

(I-b1) (3R,5S); punto de fusión = 159°C (no corregido); $[\alpha]_{D20} = -101,3$ ($c = 1,57$, diclorometano). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,41 (s, 9H, CH_3C); 1,43 (s, 3H, CH_3Ccuat); 1,59 (s, 9H, CH_3C); 1,69 (d, 3H, CH_3CH^* , $J = 6,6$ Hz); 4,47 (q, 1H, CH^* , $J = 6,7$ Hz); 5,23 (sb, 1H, NH), NOe entre $\text{CH}_\alpha\text{Ala}$ y CH_3Ccuat , y entre CH_3CH^* y NH-Boc. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 16,4 (CH_3CH^*); 19,8 (CH_3Ccuat); 28,0, 28,1 (CH_3C); 59,9 (CH^*); 60,0 (Ccuat); 81,4, 84,0 (CCH_3); 149,1, 154,4 (CO carbamato); 171,6 (CO lactama); 207,2 (CO cetona). LC/MS: tr = 3,90 min: 343 $[\text{M}+\text{H}^+]$; 287 $[(\text{M}+\text{H}^+) - \text{tBu}]$; 231 $[(\text{M}+\text{H}^+) - 2\text{tBu}]$; 143 $[(\text{M}+\text{H}^+) - 2\text{Boc}]$. HR-MS 343,1870 Th (calculado = 343,1869 Th). HPLC tr = 11,602 min.

Ejemplo 3: Síntesis de 1-terc-butoxicarbonil-3-bencil-3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-2,4-diona (I-c), 1-terc-butiloxicarbonil-3-terc-butoxicarbonilamino-3,5-dibencilpirrolidin-2,4-diona (I-d) y 3-terc-butiloxicarbonilamino-3,5-dialil-1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-2,4-diona (I-e)

A una disolución agitada del compuesto (IV-a) (0,237 g, 0,75 mmoles) en THF deshidratado (3,8 ml), se añadió gota a gota una disolución de LiHMDS 1,06 M en THF (1,78 ml, 1,89 mmoles) a -78°C bajo atmósfera de argón. Al cabo de 45 minutos, se añadió bromuro de bencilo (0,20 ml, 1,66 mmoles). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 12 horas, y después se diluyó con AcOEt (10 ml) y se lavó por medio de una disolución de HCl 0,1 N. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se concentró *in vacuo*. La mezcla en bruto de compuestos alquilados se purificó mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice (diclorometano-AcOEt), lo cual dio sucesivamente los compuestos (I-d) (0,092 g) y (I-c) (0,058 g), en forma de polvos incoloros.

(I-c): punto de fusión 126°C (no corregido). RMN ^1H (DMSO-d_6 , 200 MHz): δ 1,36 (s, 9H, CH_3C); 1,40 (s, 9H, CH_3C); 2,93, 3,90 (dd, 2H, CH_2 Gly, JAB = 18,4 Hz); 2,96, 3,05 (dd, 2H, CH_2Ph , JAB = 12,6 Hz); 7,00 - 7,35 (m, 5H, Harom); 8,42 (s, 1H, NH), nOe detectado entre el protón más protegido del Gly metileno (proS) y los protones aromáticos. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 27,9, 28,2 (CH_3C); 40,5 (CH_2Ph); 54,6 (CH_2 Gly); 65,2 (CCH_2Ph); 81,9, 83,7 (CCH_3); 126,6 - 135,7 (Carom); 148,3, 154,8 (CO carbamatos); 171,0 (CO lactama). HPLC: tr = 12,779 min. LC/MS: tr = 4,40 min, 809 $[2\text{M}+\text{H}^+]$; 405 $[\text{M}+\text{H}^+]$; 349 $[(\text{M}+\text{H}^+) - \text{tBu}]$; 305 $[(\text{M}+\text{H}^+) - \text{Boc}]$; 249 $[(\text{M}+\text{H}^+) - \text{Boc} - \text{tBu}]$; 205 $[(\text{M}+\text{H}^+) - 2\text{Boc}]$. HR-MS: 405,2048 Th (calculado = 405,2026 Th); $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$.

(I-d): punto de fusión 147°C (no corregido). RMN ^1H (DMSO-d_6 , 200 MHz): δ 1,32 (s, 9H, CH_3C); 1,45 (s, 9H, CH_3C); 1,65, 2,30 (ddd, 2H, $\text{CH}^* \text{CH}_2\text{Ph}$, JAB = 13,9 Hz, JAX = 8,8 Hz, JBX = 4,3 Hz); 2,62, 2,97 (dd, 2H, Ccuat CH_2Ph ,

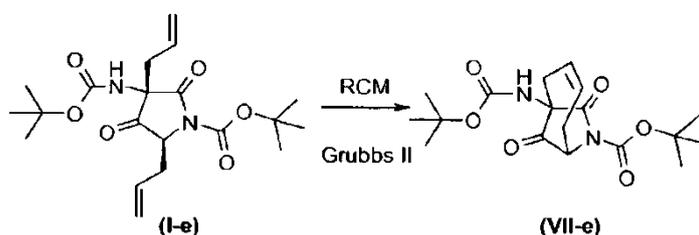
JA'B' = 13,3 Hz); 4,3, 4,44 (dd, 1H, JAX = 8,7 Hz, JBX = 4,3 Hz); 6,98 - 7,44 (m, 5H, Harom); 8,31 (s, 1H, NH). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 28,1 (CH₃C); 34,9 (CH*CH₂Ph); 37,7 (CcuatCH₂Ph); 61,8 (CcuatCH₂Ph); 66,1 (CH*CH₂Ph); 81,6, 84,3 (CCH₃); 128,3, 130,8 (Carom); 149,3, 154,9 (CO carbamato); 171,4 (CO lactama); 205,4 (CO cetona). HPLCtr = 14,50 min.

- 5 LC/MS: tr = 4,99 min: 495 [(M+H⁺); 439 [(M+H⁺) - tBu]; 395 [(M+H⁺) - Boc]; 339 [(M+H⁺) - Boc - tBu]; 295 [(M+H⁺) - 2Boc]. HR-MS: 495,2528 Th (calculado = 495,2495 Th) C₂₈H₃₄N₂O₆.

(I-e): preparado por analogía con bromuro de alilo. Aceite incoloro (mezcla de isómeros geométricos).

- 10 RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 1,37 (s, 9H, CH₃C); 1,39 (s, 9H, CH₃C); 1,58 (s, 9H, CH₃C); 1,64 (s, 9H, CH₃C); 2,31 - 2,61 (m, 4H, CcuatCH₂CH=CH₂); 2,61 - 3,05 (m, 4H, CH*CH₂CH=CH₂); 4,22 - 4,31 (m, 1H, CH*); 4,56 - 4,66 (m, 1H, CH*); 5,04 - 5,35 (m, 10H, NH y CH₂=CH); 5,53 - 6,14 (m, 4H, CH=CH₂). LC/MS tr = 4,38 min: 395 [(M+H⁺); 339 [(M+H⁺) - tBu]; 295 [(M+H⁺) - Boc]; 283 [(M+H⁺) - 2 tBu].

Ejemplo 4: Síntesis del éster *tert*-butílico del ácido 7-*tert*-butoxicarbonil-8,9-dioxo-7-aza-biciclo[4.2.1]-non-3-en-1-il-carbámico (VII-e)

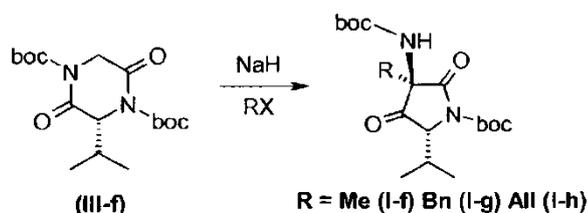


- 15 Se añadió a una disolución llevada a reflujo de bis-aliltetramato (I-e) (0,226 g, 0,57 mmoles) en diclorometano recientemente destilado (8 ml), benciliden-[1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil-2-imidazolidiniliden)-dicloro(tri-ciclohexilfosfano) rutenio (reactivo de Grubbs II) (0,010 g, 0,0115 mmoles). La disolución se agitó durante 30 minutos a 45°C y se desactivó mediante DMSO (0,04 ml, 0,58 mmoles, 50 eq. con respecto al catalizador). Después de 12 horas de agitación a temperatura ambiente, el disolvente se concentró *in vacuo* y el residuo en bruto se purificó mediante
- 20 cromatografía sobre columna de gel de sílice (diclorometano/AcOEt (100/0→85/15)). El compuesto bicíclico (VII-e) se recuperó en forma de un sólido blanco (0,144 g). Rendimiento de 70%.

Punto de fusión: 104°C (no corregido)

- 25 RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 1,35 (s, 6H, CH₃C); 1,42 (s, 3H, CH₃C); 1,54 (s, 9H, CH₃C); 2,22 - 2,33 y 2,55 - 2,68 (m, 2H, CH₂Ccuat); 2,36 - 2,48 y 2,80 - 2,92 (m, 2H, CH₂CH*); 4,58 (m, 0,3H, CH*); 4,70 (m, 0,7H, CH*); 5,40 (s, 1H, NH); 5,46 a 5,61 (m, 2H, CH=CH). El isomerismo E/Z sobre el grupo Boc-lactama fue probablemente responsable del desdoblamiento de la señal relacionada con tBu y de la señal de CH* cercana. RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 28,0 y 28,2 (CH₃C); 30,3, 33,7 (CH₂); 62,0 (CH*); 64,4 (Ccuat); 81,6, 84,2 (CCH₃); 121,9, 124,5 (CH=CH); 148,4, 154,6 (CO carbamato); 170,3 (CO lactama); 204,7 (CO cetona). HPLC tr = 10,937 min LC/MS: tr = 3,89 min: 367 [(M+H⁺); 311 [(M+H⁺) - tBu] 267 [(M+H⁺) - Boc]. C₁₈H₂₆N₂O₆.

- 30 **Ejemplo 5: Síntesis de (3R,5R) 1-*tert*-butoxicarbonil-3-*tert*-butoxicarbonilamino-5-isopropil-3-metilpirrolidin-2,4-diona (I-f), (3R,5R) 1-*tert*-butoxicarbonil-3-*tert*-butoxicarbonilamino-5-isopropil-3-bencilpirrolidin-2,4-diona (I-g) y (3R,5R) 1-*tert*-butoxicarbonil-3-*tert*-butoxicarbonilamino-5-isopropil-3-alilpirrolidin-2,4-diona (I-h)**



- 35 (3R,5R) 1-*tert*-butoxicarbonil-3-*tert*-butoxicarbonilamino-5-isopropil-3-metilpirrolidin-2,4-diona (I-f)

- Una suspensión de NaH al 60% en aceite mineral (0,076 g, 3,17 mmoles) se diluyó en THF deshidratado (60 ml). Una disolución de piperazindiona 3 (0,753 g, 2,11 mmoles) disuelta en THF deshidratado, se añadió gota a gota a 0°C bajo atmósfera de argón. La reacción se agitó durante 1 hora y se añadió yoduro de metilo (0,16 ml, 2,54 mmoles). Después de 12 horas de agitación, se añadió AcOEt (24 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 0,1 N, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo*. El residuo en bruto se purificó a continuación mediante cromatografía
- 40

sobre columna de gel de sílice (éter de petróleo/AcOEt 100/0→50/50). El compuesto (I-f) se obtuvo en forma de un polvo blanco (0,450 g, rendimiento 60%).

Punto de fusión: 111°C (no corregido). $[\alpha]_D^{20} = +11$ (c = 2,10, diclorometano) RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 0,93 (d, 3H, CH_3CH , J = 7,0 Hz); 1,20 (d, 3H, CH_3CH , J = 7,1 Hz); 1,36 (s, 9H, CH_3C); 1,38 (s, 3H, CH_3Ccuat); 1,56 (s, 9H, CH_3C); 2,32 -2,50 (m, 1H, CH CH_3); 4,53 (d, 1H, CH^* , J = 4,2 Hz); 5,36 (sb, 1H, NH). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 16,5, 17,8 (CH_3CH); 18,7 (CH_3Ccuat); 28,0 (CH_3C); 29,7 (CH); 59,3 (Ccuat); 69,9 (CH^*); 81,3, 83,8 (CCH $_3$); 149,6, 154,7 (CO carbamatos); 172,4 (CO lactama); 206,7 (CO cetona). HPLC; tr = 12,454 min. LC/MS: tr = 4,22 min: 371 $[\text{M}+\text{H}^+]$; 315 $[(\text{M}+\text{H}^+) - \text{tBu}]$; 271 $[(\text{M}+\text{H}^+) - \text{Boc}]$; 259 $[(\text{M}+\text{H}^+) - 2 \text{tBu}]$; 215, $[(\text{M}+\text{H}^+) - \text{Boc} - \text{tBu}]$; 171 $[(\text{M}+\text{H}^+) - 2\text{Boc}]$. HR-MS: 371,2167 Th (calculado = 371,2182 Th) para $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$.

10 Los compuestos (I-g) y (I-h) se sintetizaron a partir del compuesto (III-f) mediante el mismo procedimiento y los mismos preparativos, utilizando respectivamente, como agentes alquilantes, el bromuro de bencilo y el bromuro de alilo.

(3R,5R) 1-terc-butoxicarbonil-3-terc-butoxicarbonilamino-5-isopropil-3-bencilpirrolidin-2,4-diona (I-f)

Rendimiento 42%. Cristales incoloros. Punto de fusión: 114°C (no corregido).

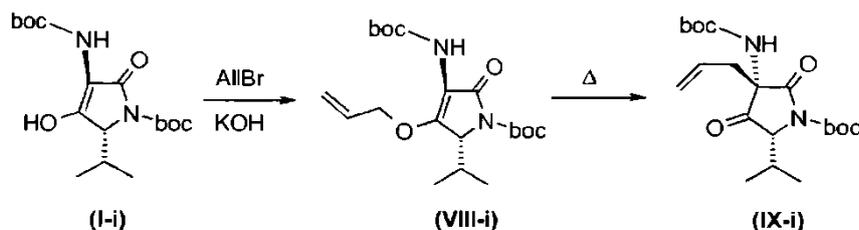
15 $[\alpha]_D^{20} = +20$ (c = 2,01, diclorometano). Dicroísmo circular: trifluoroetanol (λ_{nm} , θ): 193, 47 500; 205, 0; 225, -18000; 250, -11000. RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,01 (d, 3H, CH_3CH , J = 6,8 Hz); 1,08 (d, 3H, CH_3CH , J = 7,0 Hz); 1,32 (s, 9H, CH_3C); 1,56 (s, 9H, CH_3C); 1,92 - 2,16 (m, 1H, CHCH_3); 3,03 (sb, 2H, CH_2); 4,47 (d, 1H, CH^* , J = 5,6 Hz); 5,11 (sb, 1H, NH); 7,15 - 7,40 (m, 5H, Harom). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 18,7, 19,3 (CH_3CH); 28,0 (CH_3C); 30,1 (CH); 38,0 (CH_2); 61,8 (CCH $_2\text{Ph}$); 69,7 (CH^*); 81,4, 84,0 (CH $_3$); 128,2 - 131,8 (Carom); 149,8, 154,8 (CO carbamato); 171,7 (CO lactama); 206,1 (CO cetona). HPLC|[\text{M}+\text{H}^+]; 391 $[(\text{M}+\text{H}^+) - \text{tBu}]$; 347 $[(\text{M}+\text{H}^+) - \text{Boc}]$; 291 $[(\text{M}+\text{H}^+) - \text{Boc} - \text{tBu}]$. HR-MS 447,2521 Th (calculado = 447,2495 Th) $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$.

(3R,5R) 1-terc-butoxicarbonil-3-terc-butoxicarbonilamino-5-isopropil-3-alilpirrolidin-2,4-diona (I-h)

Rendimiento 42%. Cristales incoloros. Punto de fusión: 83°C (no corregido). $[\alpha]_D^{20} = +15$ (c = 1,92, diclorometano).

25 Dicroísmo circular: trifluoroetanol (λ_{nm} , θ): 193, 33 000; 206, 0; 225, -11000; 250, -13000. RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 0,98 (d, 3H, CH_3CH , J = 7,0 Hz); 1,22 (d, 3H, CH_3CH , J = 7,1 Hz); 1,38 (s, 9H, CH_3C); 1,58 (s, 9H, CH_3C); 2,34 - 2,61 (m, 3H, CHCH_3 y $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 4,52 (d, 1H, CH^* , J = 4,4 Hz); 5,21 - 5,37 (m, 3H, NH y $\text{CH}_2=\text{CH}$); 5,82 - 6,03 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$).

30 **Ejemplo 6: Síntesis de la (R) 4-aliloxi-3-terc-butoxicarbonilamino-5-isopropil-1-terc-butoxicarbonil-1,5-dihidropirrol-2-ona (VIII-i) y de la (3S,5R)-3-alil-3-terc-butoxicarbonilamino-5-isopropil-1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-2,4-diona (IX-i)**



(R) 4-aliloxi-3-terc-butoxicarbonilamino-5-isopropil-1-terc-butoxicarbonil-1,5-dihidropirrol-2-ona (VIII-i).

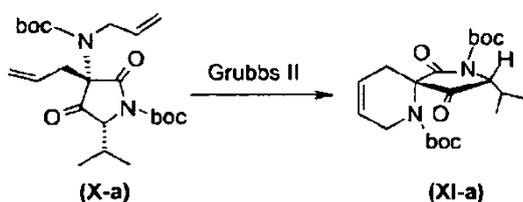
35 A una disolución del compuesto (I-i) (0,521 g, 1,46 mmoles) en DMSO deshidratado (5,5 ml), se añadió KOH en polvo (0,074 g, 1,32 mmoles) bajo agitación. Resultó necesario un ligero calentamiento para una disolución completa. La mezcla se coloreó, pasando del rosa al violeta oscuro. Se añadió entonces bromuro de alilo (0,11 ml, 1,32 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción durante 6 horas bajo una atmósfera de argón. Se añadió entonces AcOEt (11 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 0,1N, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró *in vacuo*. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice (diclorometano/AcOEt 100/0→80/20), lo cual dio el derivado aliloxi (VIII-i) (0,365 g) en forma de un polvo blanco con un rendimiento de 60%.

45 $[\alpha]_D^{20} = -23$ (c = 0,24, MeOH). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 0,90 (d, 3H, CH_3CH , J = 7,0 Hz); 1,14 (d, 3H, CH_3CH , J = 7,2 Hz); 1,48 (s, 9H, CH_3C); 1,56 (s, 9H, CH_3C); 2,45-2,53 (m, 1H, CHCH_3); 4,20 (d, 1H, CH^* , J = 3,2 Hz); 4,90 (m, 2H, CH_2O); 5,29 (d, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$, J = 1,4 Hz); 5,65 (sb, 1H, NH); 5,93-6,02 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 15,9, 18,6 (CH_3CH); 28,1 (CH_3C); 29,8 (CH CH_3); 62,6 (CH^*); 71,3 (CH_2O); 81,1, 82,8 (CCH $_3$); 104,7 (CvinN); 118,9 ($\text{CH}_2=\text{CH}$); 132,1 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 149,2, 155,2 (CO carbamatos); 165,5, 167,6 (CvinO y CO lactama). HPLC; tr = 13,220 min; LC/MS: tr = 3,06 min: $[\text{M}+\text{Na}^+] = 419$; $[\text{M}+\text{H}^+] = 397$; $[(\text{M}+\text{H}^+) - \text{tBu}] = 341$; $[(\text{M}+\text{H}^+) - 2 \text{tBu}] = 285$; $[(\text{M}+\text{H}^+) - \text{Boc} - \text{tBu}] = 241$. HR-MS 397,2326 Th (calculado = 397,2339 Th).

(3S,5R)-3-alil-3-*tert*-butoxicarbonilamino-5-isopropil-1-*tert*-butoxicarbonilpirrolidin-2,4-diona (IX-i)

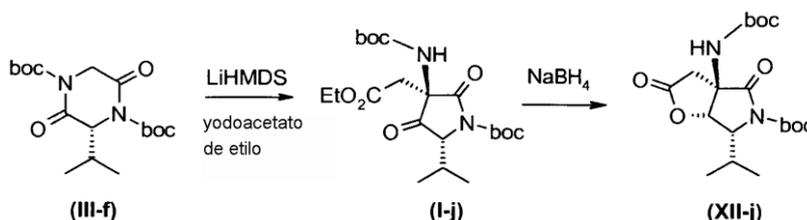
Una disolución del compuesto (VIII-i) (0,180 g, 0,45 mmoles) en trifluorotolueno (3 ml) se irradió durante 30 minutos a 170°C (dispositivo Biotage). Después, el medio se concentró *in vacuo* y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice (diclorometano-AcOEt), lo cual dio, después de la concentración del disolvente, el compuesto (IX-i) en forma de cristales blancos (0,088 g, 50% de rendimiento).

$[\alpha]_D^{20} = -88$ (c: 1,34, diclorometano). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,13 (d, 3H, CH_3CH , J = 7,2 Hz); 1,17 (d, 3H, CH_3CH , J = 7,5 Hz); 1,39 (s, 9H, CH_3C); 1,58 (s, 9H, CH_3C); 2,47 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, J = 7,5 Hz); 2,48 a 2,59 (m, 1H, CHCH_3); 4,21 (d, 1H, CH^* , J = 4,9 Hz); 5,04 (sb, 1H, NH); 5,23 - 5,33 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$); 5,59 - 5,80 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 19,0 y 19,2 (CH_3CH); 28,0 y 28,1 (CH_3C); 31,0 (CH CH_3); 39,2 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 63,6 (Ccuat); 68,1 (CH^*); 81,1, 84,0 (C CH_3); 122,6 ($\text{CH}_2=\text{CH}$); 128,3 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 149,8, 153,9 (CO carbamatos); 170,5 (CO lactama); 205,9 (CO cetona). HPLC: tr = 13,411 min; LC/MS: tr = 4,62 min: 397 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; 341 $[(\text{M}+\text{H})^+ - \text{tBu}]$; 297 $[(\text{M}+\text{H})^+ - \text{Boc}]$; 285 $[(\text{M}+\text{H})^+ - 2 \text{tBu}]$; 197 $[(\text{M}+\text{H})^+ - 2 \text{Boc}]$. HR-MS.: 397,2318 Th (calculado = 397,2339 Th) para $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$.

Ejemplo 7: Síntesis del derivado spiro D-Val-Baikiain (XI-a)

A una disolución de dialilpirrolidindiona (X-a) (0,105 g, 0,24 mmoles) en diclorometano (5 ml) a reflujo, se añadió catalizador de Grubbs (bencilideno-[1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]-dicloro(triciclohexilfosfano) rutenio (0,004 g, 0,0048 mmoles, 2% en mol) en 2 ml del mismo disolvente, bajo agitación. Después de 2 horas, el medio de reacción se desactivó mediante DMSO (0,02 ml, 0,24 mmoles, 50 eq. con respecto al catalizador), y después se agitó la mezcla durante 12 horas y se concentró *in vacuo*. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice utilizando diclorometano como eluyente. El compuesto (XI-a) (0,047 g, 48% de rendimiento) se aisló en forma de cristales después de la eliminación del disolvente mediante concentración *in vacuo*.

Punto de fusión = 124°C (no corregido). $[\alpha]_D^{20} = -89$ (c = 1,90, CH_2Cl_2). RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,04 (d, 3H, CH_3CH , J = 7,0 Hz); 1,08 (d, 3H, CH_3CH , J = 7,2 Hz); 1,35 (s, 9H, CH_3C); 1,50 (s, 9H, CH_3C); 2,24 - 2,36 (m, 1H, CH_2Ccuat); 2,40 - 2,52 (m, 2H, CHCH_3 y CH_2Ccuat); 3,98 - 4,02 (m, 2H, CH_2N); 4,23 (d, 1H, CH^* , J = 4,5 Hz); 5,60 - 5,70 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{C}$); 5,86 - 5,94 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}$). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 19,1, 19,2 (CH_3CH); 28,0, 28,2 (CH_3C); 30,6 (CH_2Ccuat); 30,9 (CHCH_3); 43,6 (CH_2N); 62,8 (Ccuat); 67,0 (CH^*); 81,7, 83,8 (C CH_3); 118,5 (C $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$); 126,0 (N $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$); 150,0, 155,1 (CO carbamato); 171,1 (CO lactama); 206,2 (CO cetona). HPLC. tr = 14,275 min; LC/MS: tr = 3,23 min: 409 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; 353 $[(\text{M}+\text{H})^+ - \text{tBu}]$; 297 $[(\text{M}+\text{H})^+ - 2 \text{tBu}]$; 209 $[(\text{M}+\text{H})^+ - 2 \text{Boc}]$. HR-MS 409,2347 Th (calculado = 409,2339 Th) para $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$.

Ejemplo comparativo 8: Síntesis de (3R,5R)-1-*tert*-butoxicarbonil-3-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(etoxicarbonilmetil)-5-isopropil-pirrolidin-2,4-diona (I-j) y (3aR,6R,6aS) 3a-(*tert*-butoxicarbonil)-6-isopropil-2,4-dioxohexahidrofuro[2,3-c]pirrol-5-carboxilato de *tert*-butilo (XII-j)

Se sintetizó (III-f) a partir de 3 y de yodoacetato de etilo en presencia de LiHMDS según el procedimiento descrito anteriormente.

(3R,5R) 1-*tert*-butoxicarbonil-3-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(etoxicarbonilmetil)-5-isopropil pirrolidin-2,4-diona (I-j)

Aceite amarillo; Rendimiento 49%. $[\alpha]_D^{20} = +21$ (C = 1,31, CH_2Cl_2). Rf = 0,60 (hexano/AcOEt) (70/30). RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,98 (d, 3H, CH_3CH , J = 7,0 Hz); 1,20 (d, 3H, CH_3CH , J = 7,1 Hz); 1,29 (t, 3H, $\text{CH}_3 \text{CH}_2$, J = 7,0 Hz); 1,37 (s, 9H, CH_3C); 1,56 (s, 9H, CH_3C); 2,36 - 2,49 (m, 1H, CHCH_3); 2,49 - 2,62 (m, 2H, CH_2Ccuat); 4,05 - 4,28 (m, 2H, CH_2CH_3); 4,54 (d, 1H, CH^* , J = 4,3 Hz); 6,61 (s, 1H, NH). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 14,0 (CH_3CH_2);

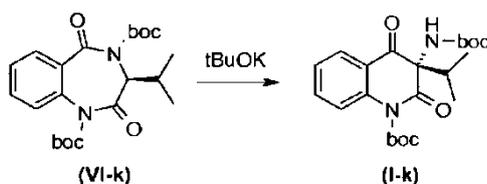
17,7, 19,1 (CH₃CH); 27,9, 28,1 (CH₃C); 30,1 (CH); 34,8 (CH₂Ccuat); 59,8 (Ccuat); 69,9 (CH*); 81,4, 84,3 (CCH₃); 149,5, 155,0 (CO carbamato); 168,4 y 170,0 (CO lactama y CO éster); 204,6 (CO cetona). LC/MS: tr = 4,73 min: [M+H⁺] = 443; [(M+H⁺) - tBu] = 387; [(M+H⁺) - Boc] = 343; [(M+H⁺) - Boc - tBu] = 287; [(M+H⁺) - 2 Boc] = 243. HR-MS = 443,2411 Th (calculado 443,2393 Th) para C₂₁H₃₄N₂O₈.

5 **(3aR,6R,6aS)3a-(*tert*-butoxicarbonil)-6-isopropil-2,4-dioxohexahidrofuro[2,3-c]pirrol-5-carboxilato de *tert*-butilo (XII-j)**

A una disolución de (I-j) (0,040 g, 0,09 mmoles) en una mezcla de THF/agua (4/1) se añadió NaBH₄ (0,010 g, 0,27 mmoles) a 0°C bajo agitación. Después de 30 minutos, se añadió AcOEt (10 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 0,1N, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo*. El residuo en bruto se purificó entonces mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice (diclorometano/AcOEt 100/0→95/5). El compuesto (XII-j) se obtuvo con un rendimiento de 75% (0,027 g) en forma de un aceite incoloro.

[α]_D²⁰ = -23 (c = 1,11, diclorometano); R_f = 0,61 (hexano/AcOEt (60/40)). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 0,91 (d, 3H, CH₃CH, J = 7,0 Hz); 1,08 (d, 3H, CH₃CH, J = 7,1 Hz); 1,37 (s, 9H, CH₃C); 1,48 (s, 9H, CH₃C); 2,42 - 2,58 (m, 1H, CHCH₃); 2,85 (d, 1H, CH₂, JAB = 18,6 Hz); 2,94 (d, 1H, CH₂, JAB = 18,6 Hz); 4,29 (t, 1H, CH*CH(CH₃)₂, J = 6,3 Hz); 5,12 (s, 1H, NHBoc); 5,20 - 5,26 (m, 1H, CH*O). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 17,1, 17,9 (CH₃CH); 27,8, 28,2 (CH₃C); 29,7 (CHCH₃); 36,7 (CH₂); 63,1 (CH*CH(CH₃)₂); 63,6 (CCH₂CO); 80,6 (CH*O); 81,8 y 84,7 (CCH₃); 149,8, 154,5 (CO carbamo); 171,6 y 172,0 (CO lactama y lactona). HPLC: tr = 12,418 min; LC/MS: tr = 4,34 min: [M+H⁺] = 399; [(M+H⁺) - tBu] = 343; [(M+H⁺) - 2 tBu] = 287; [(M+H⁺) - Boc - tBu] = 243. HR-MS 399,2143 Th (calculado = 399,2131 Th) para C₁₉H₃₀N₂O₇.

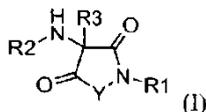
20 **Ejemplo 9: Síntesis de la (S)1-*tert*-butoxicarbonil-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-isopropil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-2,4-diona (I-k)**



El compuesto (I-k) se obtuvo en forma de un aceite incoloro. Rendimiento 40% (no-optimizado). [α]_D²⁰ = + 17 (c = 0,87, CH₂Cl₂). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,91 (d, 3H, CH₃CH, J = 6,9 Hz); 0,95 (d, 3H, CH₃CH, J = 6,9 Hz); 1,11 (s, 3H, CH₃C); 1,34 (s, 6H, CH₃C); 1,56, 1,59 (s, 9H, CH₃C); 2,12 - 2,24 (m, 1H, CHCH₃); 5,17 (s, 0,7H, NH); 5,21 (s, 0,3H, NH); 6,87 - 7,99 (m, 4H, Harom). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 16,9, 17,0 (CH₃CH); 27,5, 28,2 (CH₃C); 35,3, 36,0 (CH); 71,9, 72,1 (Ccuat); 80,9, 82,0, 86,1, 86,6 (CCH₃); 114,7, 115,0, 123,9, 124,0, 135,7, 135,8 (CHarom); 120,2, 138,9 (Carom); 150,4, 153,8, 155,3 (CO carbamatos); 169,5 (CO lactama); 191,6, 192,3 (CO cetona). El desdoblamiento de las señales isopropílicas (protón) y de los grupos aromáticos/carbonilo (13C) estaba relacionado con un isomerismo E/Z en el grupo Boc lactama. HPLC tr = 13,178 min. LC/MS: tr = 3,03 min: 419 [M+H⁺]; 363 [(M+H⁺) - tBu]; 319 [(M+H⁺) - Boc]; 263 [(M+H⁺) - Boc - tBu]. HR-MS: 419,2173 Th (calculado 419,2182 Th) para C₂₂H₃₀N₂O₆.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de síntesis de un compuesto de fórmula (I) siguiente

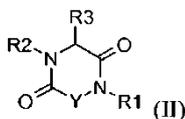


en la que:

- 5 - R1 y R2 representan independientemente uno del otro un grupo N-protector;
- R3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁ a C₆, un grupo aril(alquilo de C₁ a C₆), un grupo alquenilo de C₂ a C₆, o un grupo alcoxicarbonilalquilo;
- Y representa
- 10 un grupo -C(HR4)- en el que R4 representa el átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁ a C₆, un grupo arilo, un grupo aril(alquilo de C₁ a C₆), o un grupo alquenilo de C₂ a C₆, o un grupo *orto*-fenileno,

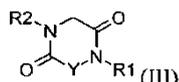
caracterizado porque comprende:

- una etapa (a₁) que consiste en hacer reaccionar con una base el compuesto de fórmula (II) siguiente:



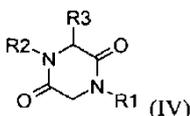
15 en la que R1, R2, R3 e Y son tal como se han definido anteriormente, o

- una etapa (a₂) que consiste en hacer reaccionar con una base el compuesto de fórmula (III) siguiente:



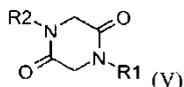
en presencia de un compuesto R3-X en las que R1 y R2 son tal como se han definido anteriormente, R3 es tal como se ha definido anteriormente con la exclusión del hidrógeno, y X representa un halógeno, o,

- 20 - en el caso en que Y representa un grupo -C(HR4)-, una etapa (a₃) que consiste en hacer reaccionar con una base el compuesto de fórmula (IV) siguiente:



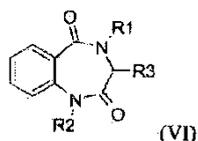
25 en presencia de un compuesto de fórmula R4-X en la que R1, R2, R3 son tal como se han definido anteriormente, R4 es tal como se ha definido anteriormente con la exclusión del hidrógeno, y X representa un halógeno, o

- en el caso en que Y representa un grupo -C(HR4)-, una etapa (a₄) que consiste en hacer reaccionar con una base el compuesto de fórmula (V) siguiente:



30 en presencia de un compuesto de fórmula R4-X, en las que R1 y R2 son tal como se han definido anteriormente, R3 es idéntico a R4 y es tal como se ha definido anteriormente con la exclusión del hidrógeno, y X representa un halógeno.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en el caso en que Y representa el grupo *ortho*-fenileno, la etapa (a₁) consiste en hacer reaccionar con una base el compuesto de fórmula (VI) siguiente:



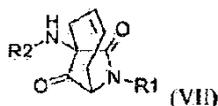
en la que R1, R2 y R3 son tal como se han definido en la reivindicación 1.

5 3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R1 y R2 pueden ser seleccionados independientemente uno del otro de entre el grupo que comprende los alcóxicarbonilos y el benzoilo, preferentemente el *tert*-butiloxycarbonilo o el carbobenciloxi.

10 4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R3 y R4 pueden ser seleccionados independientemente uno del otro de entre el grupo que comprende el isopropilo, el bencilo, el metilo, el *sec*-butilo, el prenilo, el alilo, -CH₂COOC₂H₅ y -CH₂CH₂COOCH₃.

5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la base se selecciona de entre el grupo que comprende el *tert*-butilato de potasio, el hidruro de sodio, la litio-diisopropilamina, el litio-hexametildisilazano, el potasio hexametildisilazano y la dimetilaminopiridina.

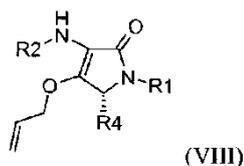
15 6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque, en el caso en que Y representa un grupo -C(HR₄)- y R3 y R4 son idénticos y representan un grupo alilo, comprende una etapa suplementaria (b₁) que consiste en hacer sufrir al compuesto de fórmula (I) una reacción de metátesis de las olefinas intramolecular para dar el compuesto de fórmula (VII) siguiente:



en la que R1 y R2 son tal como se han definido en la reivindicación 1.

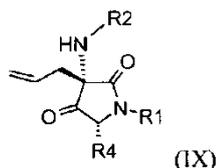
20 7. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque, en el caso en que Y representa el grupo -C(HR₄)-, comprende las etapas sucesivas suplementarias siguientes que consisten en:

- (b₂) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I) en medio básico con un halogenuro de alilo para dar el compuesto de fórmula (VIII) siguiente:



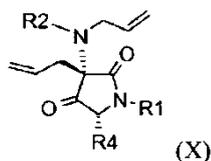
25 en la que R1, R2 y R4 son tal como se han definido en la reivindicación 1, preferentemente R4 es el isopropilo,

- (c) convertir mediante calentamiento, preferentemente con microondas, el compuesto de fórmula (VIII) en compuesto de fórmula (IX) siguiente:



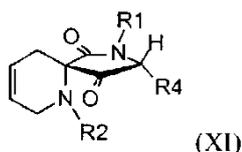
30 en la que R1, R2 y R4 son tal como se han definido en la reivindicación 1, preferentemente R4 es el isopropilo,

- (d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IX) con un halogenuro de alilo para formar el compuesto de fórmula (X) siguiente:



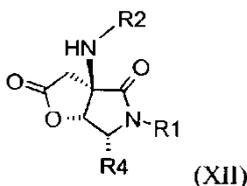
en la que R1, R2 y R4 son tal como se han definido en la reivindicación 1, preferentemente R4 es el isopropilo, y

- 5 - (e) convertir el compuesto de fórmula (X) mediante metátesis de las olefinas intramolecular en compuesto de fórmula (XI) siguiente:



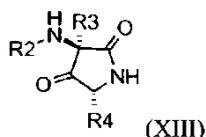
en la que R1, R2 y R4 son tal como se han definido en la reivindicación 1, preferentemente R4 es el isopropilo.

- 10 8. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque, en el caso en que R3 representa el grupo EtOOCCH₂- e Y representa el grupo -C(HR₄)-, comprende una etapa suplementaria (b₃) que consiste en hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I) con un hidruro para formar el compuesto de fórmula (XII) siguiente:



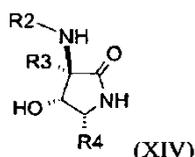
en la que R1, R2 y R4 son tal como se han definido en la reivindicación 1, preferentemente R4 es el isopropilo.

- 15 9. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando Y representa un grupo -(CHR₄)-, comprende una etapa suplementaria (b₄) que consiste en hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I) con el ácido trifluoroacético a una concentración másica comprendida entre 3% y 10%, preferentemente igual a 5%, para dar el compuesto de fórmula (XIII) siguiente:



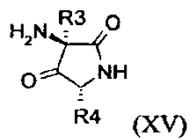
en la que R1, R2 y R4 son tal como se han definido en la reivindicación 1, preferentemente R4 es el isopropilo.

- 20 10. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque comprende una etapa suplementaria (C₄) que consiste en hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIII) con un hidruro, preferentemente NaBH₄, para formar el compuesto de fórmula (XIV) siguiente:



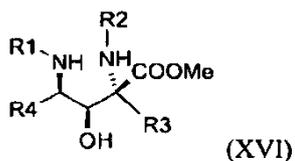
en la que R1, R2 y R4 son tal como se han definido en la reivindicación 1, preferentemente R4 es el isopropilo.

- 25 11. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque comprende una etapa suplementaria (c₅) que consiste en hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIII) con el ácido trifluoroacético a una concentración másica comprendida entre 10% y 25%, preferentemente igual a 15%, para dar el compuesto de fórmula (XV) siguiente:



en la que R3 y R4 son tal como se han definido en la reivindicación 1, preferentemente R4 es el isopropilo.

- 5 12. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque, en el caso en que Y representa el grupo $-(CHR_4)-$, comprende una etapa suplementaria (b₅) que consiste en hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I) con un borohidruro, preferentemente NaBH₄, para formar el compuesto de fórmula (XVI) siguiente:



en la que R1, R2, R3 y R4 son tal como se han definido en la reivindicación 1.