

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 272**

51 Int. Cl.:
A61K 31/55 (2006.01)
C07D 223/10 (2006.01)
C07D 223/12 (2006.01)
C07K 5/06 (2006.01)
C07K 5/08 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04798708 .6**
96 Fecha de presentación: **30.11.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1691814**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.08.2006**

54 Título: **Agentes antiinflamatorios**

30 Prioridad:
01.12.2003 GB 0327775
05.08.2004 GB 0417436
10.08.2004 GB 0417734

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.11.2012

73 Titular/es:
CAMBRIDGE ENTERPRISE LIMITED (100.0%)
THE OLD SCHOOLS TRINITY LANE
CAMBRIDGE CAMBRIDGESHIRE CB2 1TN, GB

72 Inventor/es:
GRAINGER, DAVID JOHN y
FOX, DAVID JOHN

74 Agente/Representante:
UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 390 272 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

Agentes antiinflamatorios

- 5 La invención se refiere al uso de derivados de 3-aminocapro lactama para preparar un medicamento destinado a prevenir o tratar alteraciones inflamatorias.

10 La inflamación es un componente importante de la defensa fisiológica del hospedador. Sin embargo, cada vez está claro más que las respuestas inflamatorias inapropiadas en el tiempo o en el espacio juegan un papel en un amplio abanico de enfermedades, incluyendo aquellas con un obvio componente leucocítico (tal como enfermedades autoinmunes, asma o aterosclerosis), pero también en enfermedades en las que adicionalmente no se han considerado implicados los leucocitos (tales como osteoporosis o enfermedad de Alzheimer).

15 Las quimiocinas son una gran familia de moléculas de señalización con homología con la interleucina-8 que se han implicado en la regulación del tráfico de leucocitos tanto en estados fisiológicos como patológicos. Con más de 50 ligandos y 20 receptores implicados en la señalización de las quimiocinas, el sistema tiene la densidad de información necesaria para dirigir a los leucocitos a través de los complejos procesos reguladores inmunitarios desde la médula ósea, hacia la periferia, después de nuevo a través de órganos linfáticos secundarios. Sin embargo, esta complejidad del sistema de quimiocinas tiene, para empezar, metodologías farmacológicas obstaculizadas para modular las respuestas inflamatorias mediante el bloqueo de receptores de quimiocinas. Ha resultado difícil determinar qué receptor(es) de quimiocinas deberían inhibirse para producir un beneficio terapéutico en una enfermedad inflamatoria dada.

25 Más recientemente se ha descrito una familia de agentes que bloquean la señalización mediante un amplio abanico de quimiocinas simultáneamente: Reckless y col., *Biochem J.* (1999) 340: 803 - 811. Se encontró que el primero de dichos agentes, un péptido denominado "Péptido 3", inhibía la migración de leucocitos inducida por 5 quimiocinas diferentes, dejando inalterada la migración en respuesta a otros factores quimiotácticos (tales como fMLP o TGF-beta). Este péptido, y sus análogos tales como el NR58-3.14.3 (es decir, la ID de secuencia nº1 c(DCys-DGln-Dlle-DTrp-DLys-DGln-DLys-DPro-DAsp-DLeu-DCys)-NH₂), se denominan colectivamente "inhibidores de quimiocinas de amplio espectro" ("*Broad Spectrum Chemokine inhibitors*", BSCIs). Grainger y col., *Biochem. Pharm.* 65 (2003) 1027-1034 han demostrado subsiguientemente que los BSCIs tienen una actividad antiinflamatoria potencialmente útil en un abanico de modelos animales de enfermedades. Interesantemente, el bloqueo simultáneo de múltiples quimiocinas no está asociado aparentemente con una toxicidad aguda o crónica, lo que sugiere que esta metodología puede ser una estrategia útil para desarrollar nuevas medicaciones antiinflamatorias con beneficios similares a los esteroides, pero con efectos secundarios reducidos.

35 Sin embargo, los péptidos y los derivados peptídicos tales como el NR58-3.14.3, pueden no ser óptimos para su uso *in vivo*. Son bastante caros de sintetizar y tienen unas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas relativamente desfavorables. Por ejemplo, el NR58-3.14.3 no es biodisponible por vía oral y es aclarado del plasma con un período de semivida de menos de 30 minutos después de su inyección intravenosa.

45 Se han adoptado dos estrategias paralelas para identificar nuevas preparaciones que conservan las propiedades antiinflamatorias del péptido 3 y del NR58-3.14.3, pero con unas características mejoradas para su uso como productos farmacéuticos. En primer lugar, se ha desarrollado una serie de análogos peptídicos, algunos de los cuales tienen semividas plasmáticas más largas que el NR58-3.14.3 y que son considerablemente más baratos de sintetizar. En segundo lugar, una estructura detallada: se ha llevado a cabo un análisis de la actividad de los péptidos para identificar los farmacóforos clave y diseñar pequeñas estructuras no peptídicas que conserven las propiedades beneficiosas del péptido original.

50 Esta segunda metodología produjo diversas series estructuralmente distintas de compuestos que conservaban las propiedades antiinflamatorias de los péptidos, incluyendo los derivados 16-amino y 16-aminoalquilo del alcaloide yohimbina, así como un abanico de 3-aminoglutarimidias N-sustituidas. (Referencia: Fox y col., *J Med Chem* 45 (2002) 360 - 370: documentos WO 99/12968 y WO 00/42071.) Todos estos compuestos son inhibidores de quimiocinas de amplio espectro que conservan la selectividad sobre factores quimiotácticos que no son quimiocinas, y se ha demostrado que varios de ellos bloquean la inflamación aguda *in vivo*.

60 El más potente y selectivo de estos compuestos era la (S)-3-(undec-10-enoil)-aminoglutarimida (NR58.4), que inhibió la migración inducida por quimiocinas *in vitro* con una DE₅₀ de 5 nM. Sin embargo, estudios adicionales revelaron que el anillo de aminoglutarimida era susceptible a una apertura enzimática del anillo en el suero. Consecuentemente, para algunas aplicaciones (por ejemplo, cuando la inflamación en tratamiento es crónica, tal como enfermedades autoinmunes) estos compuestos pueden no tener propiedades óptimas, y puede ser superior un compuesto más estable con unas propiedades antiinflamatorias similares.

65 Como metodología para identificar dichos análogos estables, se han ensayado varios derivados de la (S)-3-(undec-10-enoil)-aminoglutarimida para comprobar su estabilidad en suero. Uno de dichos derivados, el análogo 6-desoxo de la (S)-3-(undec-10-enoil)-tetrahidropiridin-2-ona, es completamente estable en el suero humano durante al menos

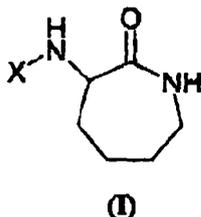
7 días a 37°C, pero tiene una potencia considerablemente reducida en comparación con la molécula parental.

Los derivados amídicos de la 3-aminocapro lactama ya se han descrito en la materia. Por ejemplo:

- 5 – la Solicitud de Patente Japonesa nº 09087331 describe derivados amídicos de la 3-aminocapro lactama en los que la cadena lateral alquímica de amida puede contener desde 2 hasta 30 átomos de carbono. Estos compuestos se han presentado como agentes gelificantes de aceite.
- la patente de EE.UU. nº 6.395.282 describe conjugados inmunógenos que comprenden una molécula portadora acoplada a un autoinductor de una bacteria gramnegativa, en los que dicho autoinductor puede ser un derivado amídico de la 3-aminocapro lactama en el que la cadena lateral alquímica de amida puede contener hasta 34 átomos de carbono. Sin embargo, sólo se desvela un uso terapéutico para los conjugados, y no para el derivado amídico aislado.
- 10 – un artículo de Weiss y col. (Research Communications in Psychology, Psychiatry and Behavior (1992), 17 (3 - 4), 153 - 159) desvela una serie de derivados amídicos de la 3-aminocapro lactama, y entre otros, la 3-hexanamido-DL-ε-capro lactama y la 3-dodecanamido-DL-ε-capro lactama. Estos compuestos se presentan como portadores únicamente de una actividad *in vitro* pero sin un efecto significativo *in vivo*.
- 15

En otras palabras, aunque ciertamente se conocen en la materia algunos derivados amidoalquímicos de la 3-aminocapro lactama, no se ha descrito un uso farmacéutico real para los derivados amídicos de la 3-aminocapro lactama.

La invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula general (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una alteración inflamatoria elegida del grupo formado por esclerosis múltiple, infarto, enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio, angina de pecho inestable, aterosclerosis, vasculitis, infección o replicación vírica, asma, osteoporosis, crecimiento tumoral, artritis reumatoide, rechazo en el transplante de órganos, retraso funcional en injertos u órganos, psoriasis, heridas cutáneas, malaria, tuberculosis, alergias, enfermedad de Alzheimer, supresión de la respuesta inmunitaria, ALS y fibrosis:

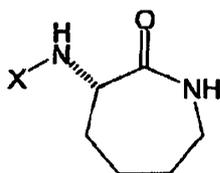


30 en la que
 X es -CO-R¹ o -SO₂-R¹,
 R¹ es un radical alquilo, haloalquilo, alquenoilo o alquiniilo de 4 a 20 átomos de carbono que está di-sustituido en el carbono de R¹ unido directamente al carbono carbonilo de X con los mismos o diferentes grupos seleccionados entre: radicales alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenoilo, alquiniilo o alquilamino, de tal forma que R¹ es de 4 a 20 átomos de carbono; y R² es un radical alquilo lineal o ramificado de 4 a 20 átomos de carbono.

El átomo de carbono en la posición 3 del anillo de capro lactama es asimétrico y, por consiguiente, los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen dos formas enantioméricas posibles, es decir, las configuraciones "R" y "S". La presente invención incluye las dos formas enantioméricas y todas las combinaciones de estas formas, incluyendo las mezclas racémicas "RS". Con motivos de simplicidad, cuando no se muestra una configuración específica en las fórmulas estructurales, debe apreciarse que se representan las dos formas enantioméricas y sus mezclas.

Las solicitudes de prioridad del Reino Unido 0327775.3 y 0417436.3 del mismo Solicitante acerca de los compuestos de 3-amino-capro lactama han indicado correctamente que se prefieren los compuestos de configuración "S"; estas solicitudes ilustran erróneamente una Fórmula general (I') que muestra la configuración "R".

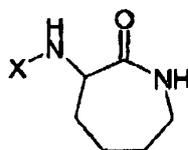
Preferiblemente, los compuestos de fórmula general (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos usados de acuerdo con este aspecto de la invención serán compuestos de fórmula general (I')



(I')

en la que X tiene el mismo significado que anteriormente.

- 5 La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, un compuesto de fórmula general (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo:

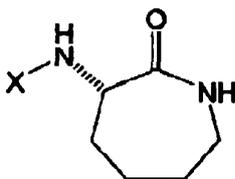


(I)

en la que

X es $-\text{CO}-\text{R}^1$ o $-\text{SO}_2-\text{R}^2$,

- 10 R^1 es un radical alquilo, haloalquilo, alquenoilo o alquinilo de 4 a 20 átomos de carbono que está di-sustituido en el carbono de R^1 unido directamente al carbono carbonilo de X con los mismos o diferentes grupos seleccionados entre: radicales alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenoilo, alquinilo o alquilamino, de tal forma que R^1 es de 4 a 20 átomos de carbono; y R^2 es un radical alquilo lineal o ramificado de 4 a 20 átomos de carbono,
- 15 Preferiblemente, los compuestos de fórmula general (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos usados de acuerdo con este aspecto de la invención serán compuestos de fórmula general (I')



(I')

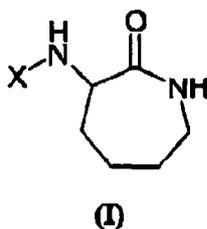
en la que X tiene el mismo significado que anteriormente.

- 20 Por sal farmacéuticamente aceptable se refiere en particular a las sales de adición de ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, fosfato, difosfato y nitrato, o de ácidos orgánicos, tales como acetato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, lactato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, palmoato y estearato. Están también dentro del alcance de la presente invención, cuando pueden usarse, las sales formadas a partir de bases, tales como hidróxido sódico o potásico. Para otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, puede hacerse referencia a "Salt selection for basic drugs", Int. J. Pharm. (1986), 33, 201 -217.

- 30 La composición farmacéutica puede estar en forma de un sólido, por ejemplo polvos, gránulos, comprimidos, cápsulas de gelatina, liposomas o supositorios. Soportes sólidos apropiados pueden ser, por ejemplo, fosfato cálcico, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metil celulosa, carboximetil celulosa sódica, polivinilpirrolidina y cera. Otros excipientes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables apropiados se conocerán por los expertos en la técnica.

- 35 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención también pueden presentarse de forma líquida, por ejemplo, soluciones, emulsiones, suspensiones o jarabes. Soportes líquidos apropiados pueden ser, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos, tales como glicerol o glicoles, así como sus mezclas, en proporciones variables, en agua.

La invención también proporciona compuestos y sales de los mismos de fórmula general (I)

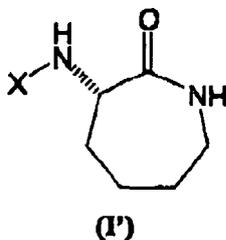


en la que

X es $-\text{CO}-\text{R}^1$ o $-\text{SO}_2-\text{R}^2$,

- 5 R^1 es un radical alquilo, haloalquilo, alquenoilo o alquiniilo de 4 a 20 átomos de carbono que está di-sustituido en el carbono de R^1 unido directamente al carbono carbonilo de X con los mismos o diferentes grupos seleccionados entre: radicales alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenoilo, alquiniilo o alquilamino, de tal forma que R^1 es de 4 a 20 átomos de carbono; y R^2 es un radical alquilo lineal o ramificado de 4 a 20 átomos de carbono.

- 10 Preferiblemente, los compuestos de fórmula general (I) o sales de los mismos usados de acuerdo con este aspecto de la invención serán compuestos de fórmula general (I')



en la que X tiene el mismo significado que anteriormente.

- 15 En particular, los compuestos preferidos de fórmula general (I) o (I') y sus sales de acuerdo con cualquier aspecto de la presente invención se seleccionan entre el grupo que consiste en:

- (S)-3-(2',2'-dimetil-dodecanoil)amino-caprolactama;
- (R)-3-(2',2'-Dimetil-dodecanoil)amino-caprolactama;
- (S)-3-(2',2'-Dimetil-pentanoil)amino-caprolactama;
- 20 - (S)-3-(2',2'-Dimetil-pent-4-enoil)amino-caprolactama;
- (S)-3-(2',2'-Dimetil-propionil)amino-caprolactama;
- (S)-3-(2',2'-Dimetil-butiril)amino-caprolactama;
- (S,£)-3-(2',2'-Dimetil-dodec-4'-enoil)amino-caprolactama;
- (S)-3-(2',2',5'-Trimetil-hex-4'-enoil)amino-caprolactama;
- 25 - (S')-3-(2',2',5'-Trimetil-hexanoil)amino-caprolactama;
- (S)-3-(Decanosulfonil)amino-caprolactama;
- (S)-3-(Dodecanosulfonil)amino-caprolactama;
- (S)-3-(Tetradecanosulfonil)amino-caprolactama;
- (S)-3-(Hexadecanosulfonil)amino-caprolactama;
- 30 - (S)-3-(Octadecanosulfonil)amino-caprolactama ;
- (S)-(3'-Cloro-2'-(clorometil)-2'-metilpropionil)amino-caprolactama; y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

- 35 Los compuestos más preferidos se seleccionaran entre el grupo que consiste en:

(S)-3-(2',2'-dimetil-dodecanoil)amino-caprolactama y (S)-3-(2',2'-dimetil-propionil)amino-caprolactama y sales de las mismas.

- 40 En los compuestos de fórmula general (I) o (I') de acuerdo con cualquier aspecto de la presente invención, los 4 a 20 átomos de carbono comprenden de 5 a 20 átomos de carbono, de 8 a 20 átomos de carbono, de 9 a 20 átomos de carbono, de 10 a 18 átomos de carbono, de 12 a 18 átomos de carbono, de 13 a 18 átomos de carbono, de 14 a 18 átomos de carbono, o de 13 a 17 átomos de carbono.

- 45 La invención incluye compuestos, composiciones y usos de los mismos según se define, en los que el compuesto está en forma de hidrato o de solvato.

Los derivados amídicos de la 3-aminocaprolactama aquí descritos son BSCIs funcionales. Son relativamente baratos de sintetizar usando vías sintéticas fáciles proporcionadas en este documento; son estables en el suero humano y

consecuentemente tienen excelentes propiedades farmacocinéticas; son biodisponibles por vía oral; son inhibidores de las quimiocinas de amplio espectro muy potentes *in vitro* con una excelente selectividad sobre los factores quimiotácticos que no son quimiocinas; son agentes antiinflamatorios muy potentes y eficaces *in vivo* en modelos de inflamación de roedores; su administración está asociada con una toxicidad aguda significativa a las dosis
 5 necesarias para conseguir el efecto terapéutico máximo. Tomadas en conjunto, estas propiedades sugieren que los derivados amídicos de la 3-aminocaprolactama representan medicaciones antiinflamatorias con ventajas sobre los compuestos descritos previamente.

En comparación con la técnica anterior, la mejora de la presente invención yace en la introducción de la fracción
 10 aminocaprolactama. Sin embargo, la estructura química de la cadena lateral (tanto alquilamida como alquilsulfonamida) también puede afectar significativamente a las propiedades de la molécula, de forma que los sustituyentes alquilo con la sustitución en la posición 2 (relativa a la carbonilamida) o 1 (relativa al grupo sulfonamidasulfonilo) son significativamente superiores a los compuestos con cadenas alquílicas lineales (tanto alquilamidas como alquilsulfonamidas).

15 Los péptidos de la técnica anterior (tales como el NR58-3.14.3) tienen los inconvenientes de que: (a) son caros y requieren una síntesis en fase sólida (al menos para los más grandes) y (b) son aclarados muy rápidamente a través de los riñones, y (c) generalmente son menos potentes.

20 Las aminoglutarimidas de la técnica anterior son baratas, no son rápidamente aclaradas por los riñones y más potentes, PERO no muestran estabilidad metabólica.

La mejora descrita aquí, las aminocaprolactamas, son baratas, no son aclaradas por el riñón y son incluso más potentes, y también son metabólicamente estables.

25 Las alteraciones inflamatorias que pueden evitarse o tratarse con los compuestos de fórmula general (I) o (I') o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o las composiciones farmacéuticas o medicamentos que los contienen como principios activos incluyen notablemente:

- 30 – enfermedades autoinmunes, por ejemplo, tales como esclerosis múltiple;
 – alteraciones vasculares que incluyen infarto, enfermedades arteriales coronarias, infarto de miocardio, angina de pecho inestable, aterosclerosis o vasculitis, por ejemplo, síndrome de Behcet, arteritis de células gigantes, polimialgia reumática, granulomatosis de Wegener, vasculitis del síndrome de Churg-Strauss, púrpura de Henoch-Schonlein y enfermedad de Kawasaki;
 35 – infección o replicación vírica, por ejemplo, infecciones debidas a, o replications de virus que incluyen, poxvirus, virus herpes (por ejemplo, Herpesvirus samiri), citomegalovirus (CMV) o lentivirus;
 – asma;
 – osteoporosis; (baja densidad mineral ósea);
 – crecimiento tumoral;
 40 – artritis reumatoide;
 – rechazo en el trasplante de órganos y/o retraso funcional en injertos u órganos, por ejemplo, en pacientes con trasplante renal;
 – una alteración caracterizada por un elevado nivel de TNF- α ;
 – psoriasis;
 45 – heridas cutáneas;
 – alteraciones causadas por parásitos intracelulares tales como malaria o tuberculosis;
 – alergias; o
 – enfermedad de Alzheimer.

50 Según esta invención, algunas alteraciones inflamatorias adicionales incluyen:

- ALS;
 – fibrosis (particularmente fibrosis pulmonar, pero no limitada a la fibrosis de pulmón);
 – la formación de adhesiones (particularmente en el peritoneo y en la región pélvica).
 55 – efecto de memoria inducida por antígeno
 – supresión de la respuesta inmunitaria

Estas indicaciones clínicas entran en la definición general de alteraciones inflamatorias como alteraciones
 60 caracterizadas por elevados niveles de TNF- α .

La invención también proporciona un compuesto de fórmula general (I) o (I') según se define en este documento para su uso en el tratamiento de una alteración inflamatoria elegida del grupo consistente en esclerosis múltiple, infarto, enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio, angina de pecho inestable, aterosclerosis, vasculitis, infección o replicación vírica, asma, osteoporosis, crecimiento tumoral, artritis reumatoide, rechazo en el trasplante
 65 de órganos, retraso funcional en injertos u órganos, psoriasis, heridas cutáneas, malaria, tuberculosis, alergias,

enfermedad de Alzheimer, supresión de la respuesta inmunitaria, ALS y fibrosis.

La administración de un medicamento según la invención puede llevarse a cabo por vía tópica, oral, parenteral, mediante inyección intramuscular, etc.

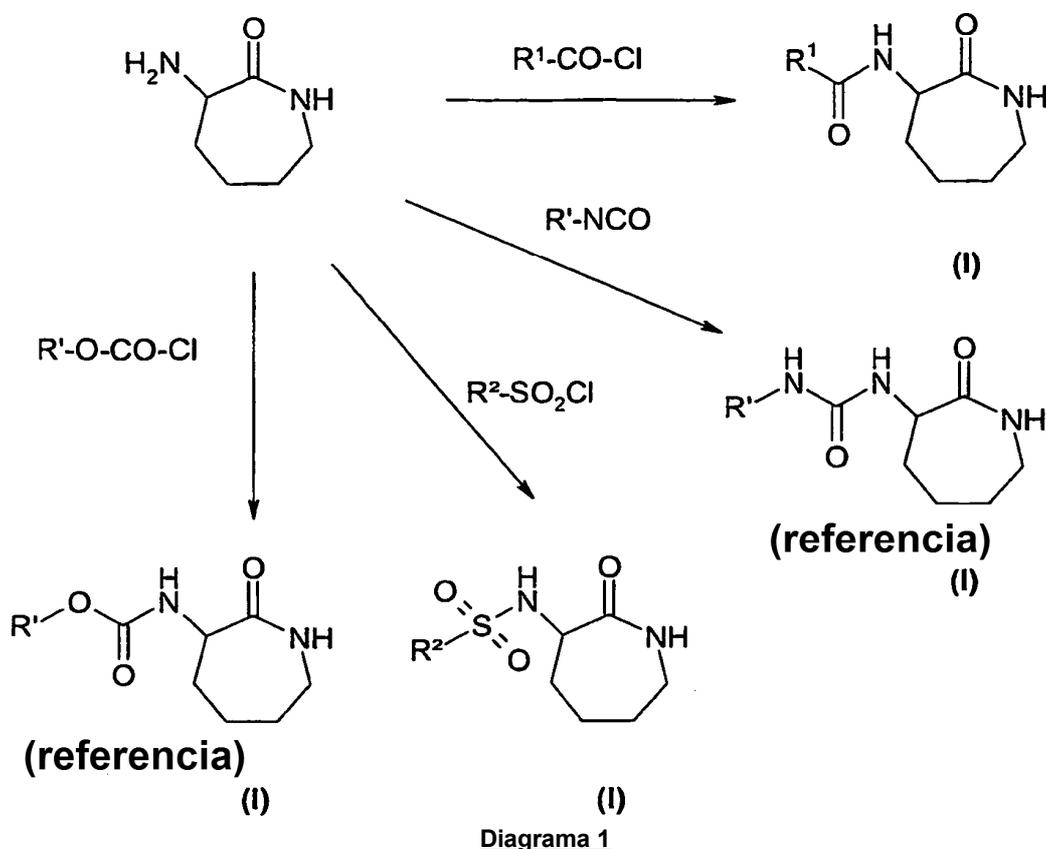
- 5 La dosis de administración contemplada para un medicamento según la invención está comprendida entre 0,1 mg y 10 g dependiendo del tipo de compuesto activo usado.

Según la invención, los compuestos de fórmula general (I) o (I') pueden prepararse usando los procesos descritos a continuación.

10 **Preparación de los compuestos de fórmula general (I) o (I')**

Todos los compuestos de fórmula general (I') o (I') pueden prepararse fácilmente de acuerdo con los métodos generales conocidos por el experto en la técnica.

- 15 Independientemente, se proponen las siguientes rutas sintéticas:



De acuerdo con las rutas mostradas en el Diagrama 1:

- 20
- ❖ 3-amino-caprolactama se trata con un cloruro de ácido de fórmula general $R^1\text{-CO-Cl}$, en la que R^1 es un radical alquilo, haloalquilo, alquenilo o alquinilo para producir los compuestos de fórmula general (I), en la que X es $-\text{CO-}R^1$ y R^1 es un radical alquilo, haloalquilo, alquenilo o alquinilo; o
 - ❖ Sólo referencia: 3-amino-caprolactama se trata con un isocianato de fórmula general $R^1\text{-NCO}$, en la que R^1 es alquilo para producir los compuestos de fórmula general (I), en la que X es $-\text{CO-}R^1$ y R^1 es un radical alquilamino;
 - ❖ 3-amino-caprolactama se trata con un sulfocloruro de fórmula general $R^2\text{-SO}_2\text{Cl}$, en la que R^2 es alquilo para producir los compuestos de fórmula general (I), en la que X es $-\text{SO}_2\text{-}R^2$ y R^2 es un radical alquilo; o
 - Sólo referencia: 3-amino-caprolactama se trata con un cloroformiato de fórmula general $R^1\text{-O-CO-Cl}$, en la que R^1 es alquilo para producir los compuestos de fórmula general (I), en la que X es $\text{CO-}R^1$ y R^1 es un radical alcoxi.
- 25
- 30

Las reacciones mostradas en el Diagrama 1 pueden realizarse, por ejemplo, en cloroformo o diclorometano. El disolvente de reacción más preferido es diclorometano.

- 35 Las reacciones anteriores se realizan preferiblemente en presencia de una base, por ejemplo Na_2CO_3 .

Todas las reacciones anteriores pueden realizarse a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) o más generalmente a una temperatura entre 20 y 50 °C.

Definiciones

5 El término "aproximadamente" se refiere a un intervalo alrededor del valor considerado. Como se usa en esta solicitud de patente, "aproximadamente X" se refiere a un intervalo de X menos el 10% de X a X más el 10% de X, y preferiblemente un intervalo de X menos el 5% de X a X más el 5% de X.

10 El uso de un intervalo numérico en esta descripción pretende de forma inequívoca incluir dentro del alcance de la invención todos los números enteros individuales dentro del intervalo y todas las combinaciones de números límite superiores e inferiores dentro del alcance más amplio del intervalo proporcionado. Por lo tanto, por ejemplo, el intervalo de 4 a 20 átomos de carbono especificado con respecto (entre otros) a la fórmula I pretende incluir todos los números enteros entre 4 y 20 y todos los subintervalos de cada combinación de números superiores e inferiores, ya se ilustren explícitamente o no.

20 Como se usa en este documento, la expresión "que comprende" se leerá en el sentido de tanto que comprende como que consiste en. Por consiguiente, cuando la invención se refiere a una "composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo, esta terminología pretende incluir tanto composiciones en las que pueden estar presentes otros ingredientes activos como también composiciones que consisten únicamente en un ingrediente activo como se define.

25 La expresión "restos peptídicos", usada en este documento, pretende incluir los siguientes 20 restos aminoácidos proteogénicos de origen natural:

SIMBOLO	SIGNIFICADO
Ala	Alanina
Cys	Cisteína
Asp	Ácido aspártico
Glu	Ácido glutámico
Phe	Fenilalanina
Gly	Glicina
His	Histidina
He	Isoleucina
Lys	Lisina
Leu	Leucina
Met	Metionina
Asn	Asparagina
Pro	Prolina
Gin	Glutamina
Arg	Arginina
Ser	Serina
Thr	Treonina
Val	Valina
Trp	Triptófano
Tyr	Tirosina

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que se entiende generalmente por un experto en el campo al que pertenece esta invención.

30 Los siguientes ejemplos se presentan con el fin de ilustrar los procedimientos anteriores.

Figuras

35 La figura 1 proporciona una comparación de los enantiómeros (R) y (S) de derivados de amida de aminocaprolactama como inhibidores de la migración inducida por MCP-1.

Ejemplos

Procedimiento general para la síntesis de los compuestos de partida

40 Los clorhidratos de (R)- y (S)-3-amino-caprolactama, y los hidro-pirrolidin-5-carboxilatos de (R,R)- y (S,S)-3-amino-caprolactama se sintetizaron de acuerdo con la bibliografía (véase, Boyle y col., J. Org. Chem., (1979), 44, 4841-4847; Rezler y col., J. Med. Chem. (1997), 40, 3508-3515).

Ejemplo de Referencia 1: (S)-3-hexadecanoilamino-caprolactama

Se añadieron clorhidrato de (S)-3-amino-caprolactama (5 mmol) y Na₂CO₃ (15 mmol) en agua (25 ml) a una solución de cloruro de hexadecanoilo (5 mmol) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Después, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂CO₃ y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por recristalización en EtOAc para dar el compuesto del título (1,41 g; 77%).
Punto de fusión: 99-100 °C.

$$[\alpha]_D^{25} (c = 1, \text{CHCl}_3) = +32,0.$$

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3325, 3272 (NH), 1666, 1655, 1631 (CO), 1524 (NH).

¹H RMN (δ_{H} , 500 MHz, CDCl₃): 6,88 (1H, d, J 5,5, CHNH), 6,72 (1H, s a, CH₂NH), 4,49 (1H, ddd, J 11, 6, 1, CHNH), 3,29-3,16 (2H, m, CH₂NH), 2,17 (2H, t, J 7,5, CH₂CONH), 2,03 (1H, d a, J 13,5, anillo CH), 1,98-1,89 (1H, m, anillo CH), 1,85-1,73 (2H, m, anillo CH), 1,58 (2H, cn a J 7,0, CH₂CH₂CONH), 1,43 (1H, cd a, J 14, 3, anillo CH), 1,38-1,29 (1H, m a, anillo CH), 1,29-1,14 (24H, m, (CH₂)₁₂) y 0,83 (3H, t, J 6,5, CH₃).

¹³C RMN (δ_{C} , 125 MHz, CDCl₃): 175,9, 172,3 (CO), 52,0 (NHCHCO), 42,1 (NCH₂), 36,6, 31,9, 31,7, 29,6 (x 6), 29,4, 29,3 (x 2), 29,2, 28,8, 27,9, 25,6, 22,6 (CH₂) y 14,1 (CH₃).

m/z (C₂₂H₄₂N₂O₂Na): 389,31450 (calculado: 389,3144).

Ejemplo de Referencia 2: (S)-3-undecanoilamino-caprolactama

Se añadieron clorhidrato de (S)-3-amino-caprolactama (2 mmol) y Na₂CO₃ (6 mmol) en agua (25 ml) a una solución de cloruro de undecanoilo (2 mmol) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Después, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂CO₃ y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por recristalización en EtOAc para dar el compuesto del título (397 mg, 67%).
Punto de fusión: 91-92 °C.

$$[\alpha]_D^{25} (c = 1, \text{CHCl}_3) = +30,2.$$

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3342, 3313 (NH), 1676, 1638 (CO), 1519 (NH); 3342, 3292 (NH), 1671, 1639 (CO), 1513 (NH).

¹H RMN (δ_{H} , 500 MHz, d₆-DMSO): 7,76 (1H, t, J 6, CH₂NH), 7,68 (1H, d, J 7, CHNH), 4,38 (1H, dd, J 10, 7, CHNH), 3,15 (1H, ddd, J 15,5, 11, 5, CHNH), 3,04 (1H, dt, J 13, 6, CHNH), 2,19-2,06 (2H, m, CH₂CONH), 1,85 (1H, dt, J 10,5, 3, C-5 H), 1,77-1,68 (2H, m, C-4 H, C-6 H), 1,60 (1H, ct, J 12, 3,5, C-5 H), 1,46 (2H, cn a J 6,5, CH₂CH₂CONH), 1,35 (1H, cd, J 12,5, 3, C-4 H), 1,31-1,13 (15H, m, (CH₂)₇ + C-6 H) y 0,85 (3H, t, J 7,0, CH₃).

¹³C RMN (δ_{C} , 125 MHz, d₆-DMSO): 174,4 (CO-anillo), 171,3 (CO-cadena), 51,3 (NHCHCO), 40,7 (NCH₂), 35,2, 31,4, 31,3, 29,1, 29,0 (x 2), 28,9, 28,8, 28,7, 27,8, 25,4, 22,2 (CH₂) y 14,0 (CH₃).

m/z (C₁₇H₃₂N₂O₂Na): 319,23540 (calculado: 319,2361).

Ejemplo de Referencia 3: (S)-3-(undec-10-enoil)amino-caprolactama:

Se añadieron clorhidrato de (S)-3-amino-caprolactama (2 mmol) y Na₂CO₃ (6 mmol) en agua (25 ml) a una solución de cloruro de undec-10-enoilo (2 mmol) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Después, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂CO₃ y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por recristalización en EtOAc para dar el compuesto del título (423 mg; 72%).
Punto de fusión: 83-84 °C.

$$[\alpha]_D^{25} (c = 1, \text{CHCl}_3) = +40,1.$$

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3327, 3273 (NH), 1655, 1630 (CO), 1521 (NH).

¹H RMN (δ_{H} , 500 MHz, d₆-DMSO): 7,75 (1H, t, J 6, CH₂NH), 7,66 (1H, d, J 7, CHNH), 5,76 (1H, ddt, J 17, 10, 6,5 CH₂=CH), 4,96 (1H, dc, J 17, 2, CHH=CH), 4,96 (1H, ddt, J 17, 2, 1, CHH=CH), 4,36 (1H, dd, J 10, 7, CHNH), 3,14 (1H, ddd, J 15,5, 11,5, 5, CHNH), 3,03 (1H, dt a, J 13, 5,5, CHNH), 2,16-2,06 (2H, m, CH₂CONH), 1,98 (2H, c a, J 7, CH₂=CHCH₂), 1,85 (1H, dt, J 10,5, 3, C-5 H), 1,75-1,67 (2H, m, C-4 H, C-6 H), 1,60 (1H, ct, J 13, 3,5, C-5 H), 1,44 (2H, cn a, J 7, CH₂CH₂CONH), 1,39-1,27 (3H, m, CH₂=CHCH₂CH₂ + C-4 H) y 1,31-1,13 (9H, m, (CH₂)₄ + C-6 H).

¹³C RMN (δ_{C} , 125 MHz, d₆-DMSO): 174,4 (CO-anillo), 171,3 (CO-cadena), 138,9 (CH₂=CH), 114,7 (CH₂=CH), 51,3 (NHCHCO), 40,7 (NCH₂), 35,3, 33,3, 31,3, 29,0, 28,9 (x 2) 28,7, 28,6, 28,4, 27,8 y 25,4 (CH₂).

m/z (C₁₇H₃₀N₂O₂Na): 317,21970 (calculado: 317,2205).

Ejemplo de Referencia 4: (S)-3-(undec-10-inoil)amino-caprolactama

Se añadieron clorhidrato de (S)-3-amino-caprolactama (2 mmol) y Na₂CO₃ (6 mmol) en agua (25 ml) a una solución de cloruro de undec-10-inoilo (2 mmol) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Después, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂CO₃ y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por recristalización en EtOAc para dar el compuesto del título (362 mg; 62%).

Punto de fusión: 73-75 °C.

$[a]_D^{25}$ (c = 1, CHCl₃) = +42,1.

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3332, 3295 (NH), 1667, 1633 (CO), 1523 (NH).

¹H RMN (δ_{H} , 500 MHz, d₆-DMSO): 7,76 (1H, t, J 5,5, CH₂NH), 7,68 (1H, d, J 7, CHNH), 4,36 (1H, dd, J 11, 7, CHNH), 3,16 (1H, ddd, J 15,5, 11,5, 5, CHHNH), 3,03 (1H, dt a, J 14, 7, CHHNH), 2,17-2,07 (4H, m, CH₂CONH + CH₂CCH), 1,85 (1H, m, C-5 H), 1,77-1,67 (2H, m, C-4 H, C-6 H), 1,62 (1H, ct a, J 13, 3,0, C-5 H), 1,50-1,28 (5H, m, CH₂CH₂CONH+HCCCH₂CH₂ + C-4 H) y 1,28-1,13 (9H, m, (CH₂)₄ + C-6 H).

¹³C RMN (δ_{C} , 125 MHz, d₆-DMSO): 174,4 (CO-anillo), 171,3 (CO-cadena), 84,6 (CH₂CCH), 71,1 (CH₂CCH), 51,3 (NHCHCO), 40,7 (NCH₂), 35,2, 31,3, 29,0, 28,8, 28,7, 28,5, 28,2, 28,0, 27,8, 25,4 y 17,8 (CH₂).

m/z (C₁₇H₂₈N₂O₂Na): 317,20470 (calculado: 315,2048).

Ejemplo de Referencia 5: (S)-3-dodecanoilamino-caprolactama

Se añadieron clorhidrato de (S)-3-amino-caprolactama (2 mmol) y Na₂CO₃ (6 mmol) en agua (25 ml) a una solución de cloruro de dodecanoilo (2 mmol) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Después, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂CO₃ y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por recristalización en EtOAc para dar el compuesto del título (439 mg, 71%).

Punto de fusión: 93-94 °C.

$[a]_D^{25}$ (c = 1, CHCl₃) = +35,5.

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3324, 3267 (NH), 1666, 1630 (CO), 1521 (NH).

¹H RMN (δ_{H} , 500 MHz, d₆-DMSO): 7,76 (1H, s a, CH₂NH), 7,67 (1H, d, J 7, CHNH), 4,38 (1H, dd, J 10,5, 7,5, CHNH), 3,15 (1H, ddd, J 15,5, 11,5, 5, CHNH), 3,05 (1H, dt, J 14,5, 5,5, CHHNH), 2,17-2,07 (2H, m, CH₂CONH), 1,90-1,80 (1H, m, C-5 H), 1,77-1,68 (2H, m, C-4 H, C-6 H), 1,62 (1H, ct a, J 12, 3,5, C-5 H), 1,46 (2H, cn a J 6,0, CH₂CH₂CONH), 1,36 (1H, cd, J 12,5, 2,5, C-4 H), 1,31-1,13 (17H, m, (CH₂)₈ + C-6 H) y 0,85 (3H, t, J 6,5, CH₃).

¹³C RMN (δ_{C} , 125 MHz, d₆-DMSO): 174,4 (CO-anillo), 171,2 (CO-cadena), 51,3 (NHCHCO), 40,7 (NCH₂), 35,3, 31,4, 31,3, 29,1 (x 3), 29,0 (x 2), 28,8, 28,7, 27,8, 25,4, 22,2 (CH₂) y 14,0 (CH₃).

m/z (C₁₈H₃₄N₂O₂Na): 333,25150 (calculado: 333,2518).

Ejemplo de Referencia 6: (S)-3-tetradecanoilamino-caprolactama

Se añadieron clorhidrato de (S)-3-amino-caprolactama (2 mmol) y Na₂CO₃ (6 mmol) en agua (25 ml) a una solución de cloruro de tetradecanoilo (2 mmol) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Después, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂CO₃ y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por recristalización en EtOAc para dar el compuesto del título (412 mg; 61%).

Punto de fusión: 97-98 °C.

$[a]_D^{25}$ (c = 1, CHCl₃) = +33,2.

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3326, 3273 (NH), 1666, 1655, 1631 (CO), 1523 (NH).

¹H RMN (δ_{H} , 500 MHz, CDCl₃): 6,87 (1H, d, J 5,5, CHNH), 6,66-6,48 (1H, m a, CH₂NH), 4,50 (1H, dd, J 11, 6, CHNH), 3,30-3,16 (2H, m, CH₂NH), 2,18 (2H, t, J 7,5, CH₂CONH), 2,04 (1H, d a, J 13,5, anillo CH), 2,00-1,92 (1H, m, anillo CH), 1,86-1,74 (2H, m, anillo CH), 1,59 (2H, cn a J 7,0, CH₂CH₂CONH), 1,43 (1H, c a, J 12,5, anillo CH), 1,31 (1H, c a, J 13, anillo CH), 1,31-1,13 (20H, m, (CH₂)₁₀) y 0,85 (3H, t, J 6,5, CH₃).

¹³C RMN (δ_{C} , 125 MHz, CDCl₃): 175,9, 172,3 (CO), 52,0 (NHCHCO), 42,1 (NCH₂), 36,6, 31,9, 31,7, 29,6 (x 4), 29,4, 29,3 (x 2), 29,2, 28,8, 27,9, 25,6, 22,6 (CH) y 14,1 (CH₃).

m/z (C₂₀H₃₈N₂O₂Na): 361,28270 (calculado: 361,2831).

Ejemplo de Referencia 7: (R)-3-hexadecanoilamino-caprolactama

Se añadieron hidro-pirrolidin-5-carboxilato de (R,R)-3-amino-caprolactama (5 mmol) y Na₂CO₃ (15 mmol) en agua (25 ml) a una solución de cloruro de hexadecanoilo (5 mmol) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Después, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂CO₃ y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por recristalización en EtOAc para dar el compuesto del título (1,23 g; 67%).

Punto de fusión: 99-100 °C.

$[a]_D^{25}$ (c = 1, CHCl₃) = -32,0.

Ejemplo de Referencia 8: (S)-3-octadecanoilamino-caprolactama

Se añadieron clorhidrato de (S)-3-amino-caprolactama (2 mmol) y Na₂CO₃ (6 mmol) en agua (25 ml) a una solución de cloruro de octadecanoilo (2 mmol) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Después, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de

diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2CO_3 y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por recristalización en EtOAc para dar el compuesto del título (648 mg; 82%).

Punto de fusión: 87-88 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ (c = 1, CHCl_3) = +31,9.

- 5 IR: $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3327, 3272 (NH), 1667, 1655, 1631 (CO), 1524 (NH).
 ^1H RMN (δ_{H} , 500 MHz, CDCl_3): 6,88 (1H, d, J 5,5, CHNH), 6,72-6,58 (1H, m a, CH_2NH), 4,50 (1H, dd, J 11, 6, CHNH), 3,29-3,16 (2H, m, CH_2NH), 2,17 (2H, t, J 7,5, CH_2CONH), 2,03 (1H, d a, J 13, anillo CH), 1,99-1,90 (1H, m, anillo CH), 1,86-1,73 (2H, m, anillo CH), 1,58 (2H, cn a J 7,0, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 1,42 (1H, cd a, J 14, 3, anillo CH), 1,38-1,30 (1H, m a, anillo CH), 1,30-1,14 (28H, m, $(\text{CH}_2)_{14}$) y 0,84 (3H, t, J 6,5, CH_3).
- 10 ^{13}C RMN (δ_{C} , 125 MHz, CDCl_3): 175,9, 172,3 (CO), 52,0 (NHCHCO), 42,1 (NCH_2), 36,6, 31,9, 31,7, 29,6 (x 8), 29,4, 29,3 (x 2), 29,2, 28,8, 27,9, 25,6, 22,6 (CH_2) y 14,1 (CH_3).
 m/z ($\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$): 417,34460 (calculado: 417,3457).

Ejemplo de Referencia 9: (S)-(Z)-3-(hexadec-9-enoil)amino-caprolactama

- 15 Se añadieron hidro-pirrolidin-5-carboxilato de (S,S)-3-amino-caprolactama (2 mmol) y Na_2CO_3 (6 mmol) en agua (25 ml) a una solución de cloruro de (Z)-hexadec-9-enoilo (2 mmol) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Después, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2CO_3 y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (eluyente: EtOAc a 9:1 de EtOAc:MeOH) para dar el compuesto del título (406 mg; 56%).
- 20 Punto de fusión: 67-68 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ (c = 1, CHCl_3) = +33,2.

- 25 IR: $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3324, 3268 (NH), 1655, 1630 (CO), 1524 (NH).
 ^1H RMN (δ_{H} , 500 MHz, CDCl_3): 6,88 (1H, d, J 5,5, CHNH), 6,67 (1H, s a, CH_2NH), 5,33-5,25 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}$), 4,50 (1H, ddd, J 11, 6, 1, CHNH), 3,29-3,16 (2H, m, CH_2NH), 2,17 (2H, t, J 7,5, CH_2CONH), 2,03 (1H, d a, J 13, anillo CH), 1,99-1,90 (5H, m, anillo CH + $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 1,84-1,72 (2H, m, anillo CH), 1,58 (2H, cn a J 7,0, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 1,43 (1H, cd a, J 14, 3, anillo CH), 1,38-1,30 (1H, m a, anillo CH), 1,30-1,14 (16H, m, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2(\text{CH}_2)_4$) y 0,84 (3H, t, J 7, CH_3).
- 30 ^{13}C RMN (δ_{C} , 125 MHz, CDCl_3): 175,9, 172,3 (CO), 129,8 (x 2) ($\text{CH}=\text{CH}$), 52,0 (NHCHCO), 42,0 (NCH_2), 36,6, 31,7 (x 2), 29,7 (x 2), 29,2 (x 2), 29,1, 29,0, 28,8, 27,9, 27,2, 27,1, 25,6, 22,6 (CH_2) y 14,1 (CH_3).
 m/z ($\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$): 387,29700 (calculado: 387,2987).

Ejemplo de Referencia 10: (S)-(Z)-3-(octadec-9-enoil)amino-caprolactama

- 35 Se añadieron hidro-pirrolidin-5-carboxilato de (S,S)-3-amino-caprolactama (2 mmol) y Na_2CO_3 (6 mmol) en agua (25 ml) a una solución de cloruro de (Z)-octadec-9-enoilo (2 mmol) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Después, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2CO_3 y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (eluyente: EtOAc a 9:1 de EtOAc:MeOH) para dar el compuesto del título (514 mg; 66%).
- 40 Punto de fusión: 66-67 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ (c = 1, CHCl_3) = +30,9.

- 45 IR: $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3327, 3268 (NH), 1655, 1631 (CO), 1523 (NH).
 ^1H RMN (δ_{H} , 500 M, CDCl_3): 6,88 (1H, d, J 5,5, CHNH), 6,74 (1H, t a, J 5, CH_2NH), 5,33-5,24 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}$), 4,49 (1H, ddd, J 11, 6, 1,5, CHNH), 3,29-3,14 (2H, m, CH_2NH), 2,16 (2H, t, J 7,5, CH_2CONH), 2,03 (1H, d a, J 13,5, anillo CH), 1,99-1,89 (5H, m, anillo CH + $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 1,84-1,72 (2H, m, anillo CH), 1,58 (2H, cn a J 7,0, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 1,42 (1H, cd a, J 14, 3, anillo CH), 1,38-1,30 (1H, m a, anillo CH), 1,30-1,14 (20H, m, $(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2(\text{CH}_2)_4$) y 0,83 (3H, t, J 7, CH_3).
- 50 ^{13}C RMN (δ_{C} , 125 MHz, CDCl_3): 175,9, 172,3 (CO), 129,9, 129,7 ($\text{CH}=\text{CH}$), 52,0 (NHCHCO), 42,0 (NCH_2), 36,6, 31,8, 31,7, 29,7 (x 2), 29,5, 29,3 (x 3), 29,2, 29,1, 28,8, 27,9, 27,2, 27,1, 25,6, 22,6 (CH_2) y 14,1 (CH_3).
 m/z ($\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$): 415,32820 (calculado: 415,3300).

Ejemplo de Referencia 11: (R)-(Z)-3-(octadec-9-enoil)amino-caprolactama

- 55 Se añadieron hidro-pirrolidin-5-carboxilato de (R,R)-3-amino-caprolactama (2 mmol) y Na_2CO_3 (6 mmol) en agua (25 ml) a una solución de cloruro de (Z)-octadec-9-enoilo (2 mmol) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Después, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2CO_3 y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (eluyente: EtOAc a 9:1 de EtOAc:MeOH) para dar el compuesto del título (574 mg; 73%).
- 60 Punto de fusión: 66-67 °C.

$$[\alpha]_D^{21} (c = 1, \text{CHCl}_3) = -31,4.$$

Ejemplo 1: (S)-3-(2',2'-dimetil-dodecanoil)amino-caprolactama

- 5 Se añadieron hidro-pirrolidin-5-carboxilato de (S,S)-3-amino-caprolactama (2 mmol) y Na_2CO_3 (6 mmol) en agua (25 ml) a una solución de cloruro de 2,2-dimetil-dodecanoilo (2 mmol) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Después, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2CO_3 y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (eluyente: EtOAc a 9:1 de EtOAc:MeOH) para dar el compuesto del título (543 mg; 80%).
- 10 Punto de fusión: 41-42 °C.

$$[\alpha]_D^{25} (c = 1, \text{CHCl}_3) = +28,0.$$

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3403, 3265 (NH), 1673, 1641 (CO), 1497 (NH).

- 15 ^1H RMN (δ_{H} , 500 MHz, CDCl_3): 7,08 (1H, d, J 5,5, CHNH), 6,67 (1H, s a, CH_2NH), 4,44 (1H, dd, J 11, 5,5, CHNH), 3,28-3,15 (2H, m, CH_2NH), 2,01 (1H, d a, J 13, anillo CH), 1,98-1,89 (1H, m, anillo CH), 1,84-1,72 (2H, m, anillo CH), 1,47-1,30 (3H, m a, anillo CH + $\text{CH}_2\text{CMe}_2\text{CONH}$), 1,27-1,15 (17H, m a, anillo CH+(CH_2)₈) 1,13 (3H, s, CMeMe), 1,12 (3H, s, CMeMe) y 0,82 (3H, t, J 7, CH_2CH_3).

^{13}C RMN (δ_{C} , 125 MHz, CDCl_3): 177,1, 176,0 (CO), 52,0 (NHCHCO), 41,9 (CMe₂), 42,1, 41,3, 31,8, 31,5, 30,1, 29,6, 29,5 (x 2), 29,3, 28,9, 27,9 (CH_2), 25,3, 25,2 (CH_3), 24,8, 22,6 (CH_2) y 14,1 (CH_3).

- 20 m/z ($\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$): 361,28350 (calculado: 361,2831).

El compuesto 12 se volvió a sintetizar posteriormente a mayor escala, y este lote de material tenía las siguientes propiedades: punto de fusión 51-52 °C. $[\alpha]_D^{25} (c = 1, \text{CHCl}_3) + 28,0$; $[\alpha]_D^{25} (c = 0,87, \text{MeOH}) + 13,3$.

Ejemplo de Referencia 12: (S)-3-(deciloxicarbonil)amino-caprolactama

- 25 Se añadieron hidro-pirrolidin-5-carboxilato de (S,S)-3-amino-caprolactama (2 mmol) y Na_2CO_3 (6 mmol) en agua (25 ml) a una solución de cloroformiato de decilo (2 mmol) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Después, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2CO_3 y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (eluyente: EtOAc a 9:1 de EtOAc:MeOH) para dar el compuesto del título (459 mg; 74%).
- 30 Punto de fusión: 40-41 °C.

$$[\alpha]_D^{25} (c = 1, \text{CHCl}_3) = +31,4.$$

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3352, 3300 (NH), 1682, 1657, 1637 (CO), 1513 (NH).

- 35 ^1H RMN (δ_{H} , 500 MHz, CDCl_3): 6,86 (1H, s a, CH_2NH), 6,72 (1H, d, J 6 CHNH), 4,49 (1H, dd, J 11, 6, CHNH), 3,99 (2H, t, J 6, OCH_2), 3,26-3,14 (2H, m, CH_2NH), 2,04 (1H, d a, J 13,5, anillo CH), 2,00-1,91 (1H, m, anillo CH), 1,82-1,68 (2H, m, anillo CH), 1,55 (2H, cn a J 7,0, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1,48 (1H, cd a, J 14, 2,5, anillo CH), 1,38-1,31 (1H, m a, anillo CH), 1,29-1,17 (14H, m, (CH_2)₇) y 0,83 (3H, t, J 7, CH_3).

^{13}C RMN (δ_{C} , 125 MHz, CDCl_3): 175,8, 155,9 (CO), 65,0 (OCH_2), 53,5 (NHCHCO), 42,0 (NCH_2), 32,1, 31,8, 29,5 (x 2), 29,2 (x 2), 29,0, 28,8, 28,0, 25,8, 22,6 (CH_2) y 14,1 (CH_3).

- 40 m/z ($\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$): 335,23190 (calculado: 335,2311).

Ejemplo de Referencia 13: (S)-(E)-3-(dodec-2-enoil)amino-caprolactama

- 45 Se añadieron hidro-pirrolidin-5-carboxilato de (S,S)-3-amino-caprolactama (2 mmol) y Na_2CO_3 (6 mmol) en agua (25 ml) se añadieron a una solución de cloruro de dodec-2-enilo (2 mmol) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Después, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2CO_3 y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (eluyente: EtOAc a 9:1 de EtOAc:MeOH) para dar el compuesto del título (472 mg; 77%).
- 50 Punto de fusión: 87-88 °C.

$$[\alpha]_D^{25} (c = 1, \text{CHCl}_3) = +44,7.$$

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3382, 3331 (NH), 1660, 1616 (CO), 1520 (NH).

- 55 ^1H RMN (δ_{H} , 500 MHz, CDCl_3): 6,94 (1H, d, J 5,5, CHNH), 6,84 (1H, s a, CH_2NH), 6,78 (1H, dt, J 15,5, 7, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 5,80 (1H, d, J 15,5, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 4,56 (1H, ddd, J 11, 6, 1,5, CHNH), 3,29-3,15 (2H, m, CH_2NH), 2,11 (2H, c, J 7, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 2,07 (1H, d a, J 13,5, anillo CH), 1,98-1,90 (1H, m, anillo CH), 1,86-1,73 (2H, m, anillo CH), 1,44 (1H, cd a, J 14, 2,5, anillo CH), 1,41-1,29 (3H, m a, anillo CH + $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 1,29-1,14 (12H, m, (CH_2)₆) y 0,82 (3H, t, J 6,5, CH_3).

^{13}C RMN (δ_{C} , 125 MHz, CDCl_3): 175,9, 165,0 (CO), 144,8, 123,5 ($\text{CH}=\text{CH}$), 52,0 (NHCHCO), 42,0 (NCH_2), 32,0, 31,8, 31,6, 29,4 (x 2), 29,2, 29,1, 28,8, 28,2, 27,9, 22,6 (CH_2) y 14,1 (CH_3).

- 60 m/z ($\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$): 331,23570 (calculado: 331,2361).

Ejemplo de Referencia 14: (S)-3-(dec-9-enilaminocarbonil)amino-caprolactama

Se añadieron hidro-pirrolidin-5-carboxilato de (S,S)-3-amino-caprolactama (2 mmol) y Na₂CO₃ (6 mmol) en agua (25 ml) a una solución de isocianato de dec-9-enilo (2 mmol) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Después, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂CO₃ y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (eluyente: EtOAc a 9:1 de EtOAc:MeOH) para dar el compuesto del título (347 mg; 56%).

Punto de fusión: 98-99 °C.

$[a]_D^{25}$ (c = 1, CHCl₃) = +27,3.

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3365, 3327, 3276 (NH), 1619, (CO), 1551 (NH).

¹H RMN (δ_{H} , 500 MHz, CDCl₃): 6,64 (1H, s a, anillo CH₂NH), 6,12 (1H, d, J 6 CHNH), 5,75 (1H, dtd, J 17, 10, 6,5, 1,5, CH₂=CH), 5,21-5,12 (1H, m a, urea CH₂NH), 4,93 (1H, dc, J 17, 1,5, CHH=CH), 4,87 (1H, d a, J 10, CHH=CH), 4,49 (1H, dd, J 11, 6, NHCHCO), 3,25 (1H, ddd, J 15,5, 12, 4, anillo CH₂N), 3,17 (1H, dt, J 14, 6, anillo CH₂N), 3,11-3,02 (2H, m, urea NHCH₂), 2,05-1,87 (4H, m a, anillo CH x 2 + CH₂CH=CH), 1,82-1,70 (2H, m, anillo CH), 1,48-1,36 (3H, m a, cadena CH₂CH₂NH, + anillo CH), 1,36-1,27 (3H, m, anillo CH + cadena CH₂) y 1,27-1,17 (8H, m, cadena (CH₂)₄).

¹³C RMN (δ_{C} , 125 MHz, CDCl₃): 177,2, 157,6 (CO), 139,1, 114,1 (CH=CH), 52,7 (NHCHCO), 42,1, 40,3 (NCH₂), 33,7, 32,9, 30,3, 29,4, 29,3, 29,0, 28,8 (x 2), 27,9 y 26,9 (CH₂).

m/z (C₁₇H₃₁N₃O₂Na): 332,23150 (calculado: 332,2314).

Ejemplo de Referencia 15: (S)-3-(decilaminocarbonil)amino-caprolactama

Se añadieron hidro-pirrolidin-5-carboxilato de (S,S)-3-amino-caprolactama (2 mmol) y Na₂CO₃ (6 mmol) en agua (25 ml) a una solución de isocianato de decilo (2 mmol) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Después, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂CO₃ y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (eluyente: EtOAc a 9:1 de EtOAc:MeOH) para dar el compuesto del título (401 mg, 64%).

Punto de fusión: 97-98 °C.

$[a]_D^{25}$ (c = 1, CHCl₃) = +27,7.

IR: $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3359, 3316 (NH), 1621, (CO), 1558 (NH).

¹H RMN (δ_{H} , 500 MHz, CDCl₃): 6,62 (1H, s a, anillo CH₂NH), 6,09 (1H, d, J 6 CHNH), 5,16 (1H, t a, J 5, urea CH₂NH), 4,48 (1H, ddd, J 11, 6, 1, NHCHCO), 3,26 (1H, ddd, J 16, 11, 5, anillo CH₂N), 3,17 (1H, dt, J 15, 7, anillo CH₂N), 3,11-3,02 (2H, m, urea NHCH₂), 2,02 (1H, d a, J 14, anillo CH), 1,96-1,87 (1H, m, anillo CH), 1,83-1,70 (2H, m, anillo CH), 1,48-1,27 (4H, m a, anillo CH x 2 + cadena CH₂), 1,27-1,14 (14H, m, (CH₂)₇) y 0,82 (3H, t, J 7, CH₃).

¹³C RMN (δ_{C} , 125 MHz, CDCl₃): 177,2, 157,6 (CO), 52,7 (NHCHCO), 42,1, 40,4 (NCH₂), 32,9, 31,8, 30,2, 29,6, 29,5, 29,4, 29,3, 28,8, 27,9, 26,9, 22,6 (CH₂) y 14,1.

m/z (C₁₇H₃₃N₃O₂Na): 334,24880 (calculado: 334,2470).

Ejemplo 2: (R)-3-(2',2'-Dimetil-dodecanoil)amino-caprolactama

Se añadieron hidro-pirrolidin-5-carboxilato de (R,R)-3-amino-caprolactama (2 mmol) y Na₂CO₃ (6 mmol) en agua (25 ml) a una solución de cloruro de 2,2-dimetil-dodecanoilo (2 mmol) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 2 horas. Después, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂CO₃ y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (1:3 de EtOAc:hexanos a EtOAc) para dar

(R)-3-(2',2'-dimetil-dodecanoil)amino-caprolactama (515 mg, 76%); p.f. 48-49 °C; $[a]_D^{25}$ (c = 1, CHCl₃) -25,7; $[a]_D^{25}$ (c = 0,5, MeOH) -12,2.

El compuesto 17 se volvió a sintetizar posteriormente a mayor escala, y este lote de material tenía las siguientes propiedades: punto de fusión 50-51 °C.

Ejemplo 3: (S)-3-(2',2'-Dimetil-pentanoil)amino-caprolactama

Se añadieron hidro-pirrolidin-5-carboxilato de (S,S)-3-amino-caprolactama (20 mmol) y Na₂CO₃ (60 mmol) en agua (50 ml) a una solución de cloruro de 2,2-dimetil-pentanoilo (20 mmol) en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 12 horas. Después, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂CO₃ y se redujeron al vacío. El residuo se recrystalizó en EtOAc/hexano para dar (S)-3-(2',2'-dimetil-pentanoil)amino-

caprolactama (3,50 g, 77%); p.f. 84-85 °C; $[a]_D^{25}$ (c = 1, CHCl₃) +30,7; $\nu_{\text{máx}}$ /cm⁻¹ 3387, 3239 (NH), 1655, 1634 (CO), 1507 (NH); δ_{H} (500 MHz, CDCl₃) 7,08 (1H, d, J 5, CHNH), 6,53 (1H, s a, CH₂NH), 4,45 (1H, ddd, J 11, 5,5, 1,5,

CHNH), 3,29-3,16 (2H, m, CH₂NH), 2,00 (1H, d a, J 13, anillo CH), 1,98-1,92 (1H, m, anillo CH), 1,84-1,73 (2H, m, anillo CH), 1,47-1,30 (4H, m a, anillo CH x 2 + CH₂CMe₂CONH), 1,23-1,15 (2H, m, CH₂CH₃) 1,14 (3H, s, CMeMe), 1,13 (3H, s, CMeMe) y 0,84 (3H, t, J 7, CH₂CH₃); δ_c (125 MHz, CDCl₃) 177,0, 176,1 (CO), 52,1 (NHCHCO), 43,6, 42,0 (x 2, uno de los cuales es CMe₂), 31,5, 28,9, 27,9 (CH₂), 25,3, 25,2 (CH₃), 18,0 (CH₂) y 14,5 (CH₃); m/z (M⁺ C₁₃H₂₄N₂O₂ requiere 240,18378) 240,18437.

Ejemplo 4: (S)-3-(2',2'-Dimetil-pent-4-enoil)amino-caprolactama

Se añadieron hidro-pirrolidin-5-carboxilato de (S,S)-3-amino-caprolactama (20 mmol) y Na₂CO₃ (60 mmol) en agua (50 ml) a una solución de cloruro de 2,2-dimetil-pent-4-enoilo (20 mmol) en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 2 horas. Después, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂CO₃ y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (1:1 de EtOAc:hexano a EtOAc)

para dar (S)-3-(2',2'-dimetil-pent-4-enoil)amino-caprolactama (1,43 g, 32%); p.f. 71-72 °C; $[a]_D^{25}$ (c = 1, CHCl₃) +27,7; $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ 3395, 3304 (NH), 1675, 1633 (CO), 1534 (NH); δ_H (500 z, CDCl₃) 7,10 (1H, d, J 4,5, CHNH), 6,48 (1H, s a, CH₂NH), 5,68 (1H, ddt, J 17, 10, 7,5, CH=CH₂), 5,02 (1H, d a, J 17 CH=CHH), 5,00 (1H, d a, J 10, CH=CHH), 4,45 (1H, dd, J 11, 5,5, CHNH), 3,30-3,17 (2H, m, CH₂NH), 2,27 (1H, J 14, 7,5, CHHCH=CH₂), 2,22 (1H, dd, J 14, 7,5, CHHCH=CH₂), 2,01 (1H, d a, J 13, anillo CH), 1,98-1,92 (1H, m, anillo CH), 1,85-1,73 (2H, m, anillo CH), 1,47-1,30 (2H, m a, anillo CH x 2), 1,16 (3H, s, CMeMe) y 1,15 (3H, s, CMeMe); δ_c (125 MHz, CDCl₃) 176,4, 175,9 (CO), 134,2 (CH=CH₂), 117,8 (CH=CH₂), 52,1 (NHCHCO), 45,2, 42,1 (CH₂), 41,9 (CMe₂), 31,5, 28,9, 27,9 (CH₂), 25,0 y 24,9 (CH₃); m/z (M⁺ C₁₃H₂₂N₂O₂ requiere 238,16813) 238,16834.

Ejemplo 5: (S)-3-(2',2'-Dimetil-propionil)amino-caprolactama

Se añadieron hidro-pirrolidin-5-carboxilato de (S,S)-3-amino-caprolactama (5 mmol) y Na₂CO₃ (15 mmol) en agua (15 ml) a una solución de cloruro de 2,2-dimetil-propionilo (5 mmol) en diclorometano (15 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 12 horas. Después, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se redujeron al vacío. El residuo se recristalizó en EtOAc/hexano para dar (S)-3-(2',2'-dimetil-propionil)amino-

caprolactama (645 mg, 61%); p.f. 126-127 °C; $[a]_D^{25}$ (c = 1, CHCl₃) +39,5; $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ 3381, 3255 (NH, 1680, 1632 (CO), 1506 (NH); δ_H (500 MHz, CDCl₃) 7,10 (1H, d, J 5,0, CHNH), 6,75 (1H, s a, CH₂NH), 4,42 (1H, ddd, J 11, 5,5, 1,5, CHNH), 3,27-3,16 (2H, m, CH₂NH), 2,03-1,89 (2H, m, 2 x anillo CH), 1,83-1,71 (2H, m, 2 x anillo CH), 1,45-1,28 (2H, m, 2 x anillo CH) y 1,15 (9H, s, 3 x CH₃); δ_c (125 MHz, CDCl₃) 177,7, 176,1 (CO), 52,1 (NHCHCO), 42,0 (CH₂N), 40,5 (CCO), 31,5, 28,9, 27,9 (CH₂ lactama), 27,4 (3 x CH₃).

m/z (MNa⁺ C₁₁H₂₀N₂O₂Na requiere 235,141699) 235,142237; (MH⁺ C₁₁H₂₁N₂O₂ requiere 213,1597543) 213,160246.

Ejemplo 6: (S)-3-(2',2'-Dimetil-butiril)amino-caprolactama

Se añadieron hidro-pirrolidin-5-carboxilato de (S,S)-3-amino-caprolactama (5 mmol) y Na₂CO₃ (15 mmol) en agua (15 ml) a una solución de cloruro de 2,2-dimetil-butirilo (5 mmol) en diclorometano (15 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 12 horas. Después, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se redujeron al vacío. El residuo se recristalizó en EtOAc/hexano para dar (S)-3-(2',2'-dimetil-propionil)amino-caprolactama (562 mg,

50%); p.f. 106-107 °C; $[a]_D^{25}$ (c = 1, CHCl₃) +33,6; $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ 3400, 3278 (NH), 1677, 1630 (CO), 1500 (NH); δ_H (500 MHz, CDCl₃) 7,08 (1H, d, J 5,0, CHNH), 6,72 (1H, s a, CH₂NH), 4,44 (1H, ddd, J 11, 5,5, 1,5, CHNH), 3,28-3,16 (2H, m, CH₂NH), 2,04-1,90 (2H, m, 2 x anillo CH), 1,83-1,72 (2H, m, 2 x anillo CH), 1,57-1,44 (2H, m, CH₂CH₃), 1,44-1,30 (2H, m, 2 x anillo CH) 1,12 (3H, s, CH₃) 1,11 (3H, s, CH₃) y 0,78 (3H, t, J 7,5, CH₂CH₃); δ_c (125 MHz, CDCl₃) 177,0, 176,0 (CO), 52,1 (NHCHCO), 42,2 (CCO), 42,0 (CH₂N), 33,7 (CH₂CH₃), 31,6, 28,9, 27,9 (CH₂ lactama), 24,8, 24,7 (CCH₃) y 9,1 (CH₂CH₃); m/z (MH⁺ C₁₂H₂₃N₂O₂ requiere 227,1760) 227,1767.

Ejemplo 7: (S,E)-3-(2',2'-Dimetil-dodec-4'-enoil)amino-caprolactama

Se añadieron hidro-pirrolidin-5-carboxilato de (S,S)-3-amino-caprolactama (10 mmol) y Na₂CO₃ (30 mmol) en agua (30 ml) a una solución de cloruro de 2,2-dimetil-dodec-2-enoilo (en bruto, de la reacción anterior) (10 mmol) en diclorometano (30 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 12 horas. Después, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂CO₃ y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (1:1 de EtOAc:hexanos a EtOAc) para dar (S,E)-3-(2',2'-dimetil-dodec-4'-enoil)amino-caprolactama en forma de un

aceite incoloro (2,12 g, 63%); $[a]_D^{25}$ (c = 1, CHCl₃) +21,6; $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ 3264 (NH), 1639 (CO), 1497 (NH); δ_H (500 MHz, CDCl₃) 7,09 (1H, d, J 5,5, CHNH), 6,67-6,32 (1H, m a, CH₂NH), 5,42 (1H, dt, J 15, 6,5, CH=CH), 5,28 (1H, dt, J 15, 7, CH=CH), 4,44 (1H, dd, J 11, 5,5, CHNH), 3,30-3,17 (2H, m, CH₂NH), 2,20 (1H, dd, 13,5, 7, CH=CHCH₂), 2,14 (1H, dd, 13,5, 7, CH=CHCH₂), 2,01-1,87 (4H, m a, anillo CH x 2, + CH₂CH=CH), 1,87-1,74 (2H, m, anillo CH), 1,47-1,32

(2H, m, anillo CH), 1,27-1,15 (10H, m a, (CH₂)₅), 1,13 (3H, s, CMeMe), 1,12 (3H, s, CMeMe) y 0,83 (3H, t, J 7, CH₂CH₃); δ_c (125 MHz, CDCl₃) 176,8, 176,0 (CO), 134,2, 125,2 (CH=CH), 52,1 (NHCHCO), 43,9 (CH₂), 42,1 (x 2) (CH₂ + CMe₂), 32,6, 31,8, 31,5, 30,1, 29,4, 29,1 (x 2), 28,9, 27-9 (CH₂), 25,0, 24,8 (CH₃) y 22,6 (CH₃); m/z (MH⁺ C₂₀H₃₇N₂O₂ requiere 337,2855) 337,2858.

5

Ejemplo 8: (S)-3-(2',2',5'-Trimetil-hex-4'-enoil)amino-caprolactama

Se añadieron hidro-pirrolidin-5-carboxilato de (S,S)-3-amino-caprolactama (4,11 g, 16 mmol) y Na₂CO₃ (5,09 g, 48 mmol) en agua (50 ml) a una solución de cloruro de 2,2,5-trimetil-hex-4-enoilo (16 mmol) en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 12 horas. Después, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂CO₃ y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (1:5 de EtOAc:hexanos a EtOAc) para dar (S)-3-(2',2',5'-trimetil-hex-4'-enoil)amino-caprolactama en forma de un sólido

10

ceroso (3,58 g, 84%); p.f. 43-44 °C; $[a]_D^{25}$ (c = 1, CHCl₃) +23,2; $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3394, 3251 (NH), 1674, 1633 (CO), 1503 (NH); δ_H (500 MHz, CDCl₃) 7,11 (1H, d, J 5,0, CHNH), 6,65-6,45 (1H, m a, CH₂NH), 5,04 (1H, t, J 7,5, CH=C), 4,44 (1H, ddd, J 11, 5,5, 1,5, CHNH), 3,24-3,16 (2H, m, CH₂NH), 2,20 (1H, dd, J 14,5, 7,5, C=CHCH₂), 2,15 (1H, dd, J, 14,5, 7,5, C=CHCH₂), 2,03-1,90 (2H, m, 2 x anillo CH), 1,84-1,72 (2H, m, 2 x anillo CH), 1,65 (3H, s, CH₃), 1,56 (3H, s, CH₃), 1,45-1,28 (2H, m, 2 x anillo CH), 1,13 (3H, s, CH₃) y 1,12 (3H, s, CH₃); δ_c (125 MHz, CDCl₃) 176,9, 176,0 (CO), 134,1, 119,9 (CH=CH), 52,1 (NHCHCO), 42,5 (CH₂CMe₂), 42,1 (CH₂N), 39,0, 31,5, 28,9, 28,0 (CH, lactama), 26,0, 25,0, 24,9, 17,9 (CH₃); m/z (MH⁺ C₁₅H₂₇N₂O₂ requiere 267,2073) 267,2063.

15

20

Ejemplo 9: (S)-3-(2',2',5'-Trimetil-hexanoil)amino-caprolactama

Se disolvió (S)-3-(2',2',5'-trimetil-hex-4'-enoil)amino-caprolactama (400 mg) en EtOAc (25 ml), se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (20%, aprox. 100 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 14 horas. Después, la reacción se filtró a través de un lecho de Celite® y el disolvente se retiró al vacío para dar (S)-3-(2',2',5'-trimetil-hexanoil)amino-caprolactama en forma de un sólido ceroso (400 mg, 98%); p.f.

25

73-74 °C; $[a]_D^{25}$ (c = 1, CHCl₃) +27,8; $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3249 (NH), 1654, 1638 (CO), 1502 (NH); δ_H (500 MHz, CDCl₃) 7,08 (1H, d, J 5,0, CHNH), 6,75-6,55 (1H, m a, CH₂NH), 4,44 (1H, ddd, J 11, 5,5, 1,5, CHNH), 3,29-3,16 (2H, m, CH₂NH), 2,03-1,91 (2H, m, 2 x anillo CH), 1,84-1,73 (2H, m, 2 x anillo CH), 1,47-1,28 (5H, m, 2 x anillo CH + CH₂ + CH(CH₃)₂), 1,13 (3H, s, CH₃), 1,12 (3H, s, CH₃), 1,08-1,02 (2H, m, CH₂), 0,82 (3H, s, CH₃), 0,80 (3H, s, CH₃); δ_c (125 MHz, CDCl₃) 177,1, 176,1 (CO), 52,1 (NHCHCO), 42,1 (CH₂N), 41,9 (CH₂CMe₂), 39,0, 33,7, 31,5, 28,9 (CH₂), 28,4 (Me₂CH), 27,9 (CH₂), 25,3, 25,2, 22,6, 22,5 (CH₃); m/z (MH⁺ C₁₅H₂₉N₂O₂ requiere 269,2229) 269,2219.

30

Ejemplo de Referencia 16: (S)-3-(11'-bromo-undecanoil)amino-caprolactama

Se añadieron clorhidrato de (S)-3-amino-caprolactama (5 mmol) y Na₂CO₃ (15 mmol) en agua (25 ml) a una solución de cloruro de 11-bromo-undecanoilo (5 mmol) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 4 horas. Después, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂CO₃ y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por recristalización en EtOAc para dar (S)-3-(11'-bromo-undecanoil)amino-caprolactama (1,49 g,

40

79%); p.f. (EtOAc) 73-74 °C; $[a]_D^{25}$ (c = 1, CHCl₃) +31,8; $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3342, 3287 (NH), 1668, 1634 (CO), 1515 (NH); δ_H (500 MHz, d₆-DMSO) 7,76 (1H, t, J 6,5, CH₂NH), 7,67 (1H, d, J 7, CHNH), 4,38 (1H, dd, J 11, 7, CHNH), 3,51 (2H, t, J 6,5, CH₂Br), 3,15 (1H, ddd, J 15,5, 10,5, 5, CHNH), 3,05 (1H, dt, J 14, 7, CHNH), 2,17-2,06 (2H, m, CH₂CONH), 1,85 (1H, dt, J 14, 3, C-5 H), 1,82-1,68 (4H, m, C-4 H, C-6 H y CH₂CH₂Br), 1,62 (1H, ct, J 12, 3,5, C-5 H), 1,46 (2H, cn a J 6,5, CH₂CH₂CONH), 1,41-1,31 (3H, m, C-4 H y cadena CH₂) y 1,31-1,13 (11H, m, (CH₂)₆ + C-6 H); δ_c (125 MHz, d₆-DMSO) 174,4 (CO-anillo), 171,3 (CO-cadena), 51,3 (NHCHCO), 40,7 (NCH₂), 35,3, 35,2, 32,4, 31,3, 29,0, 28,9 (x 3), 28,7, 28,2, 27,8, 27,6 y 25,4 (CH₂); m/z (MH⁺ BrC₁₇H₃₂N₂O₂ requiere 375,1647) 375,1655.

45

Ejemplo de Referencia 17: (S)-3-(11'-azido-undecanoil)amino-caprolactama

Se añadió azida sódica (650 mg, 10 mmol) a (S)-3-(11-bromo-undecanoil)amino-caprolactama (375 mg, 1 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 14 horas. Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre agua (20 ml) y EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl ac. 1 M (2 x 20 ml), después se secaron sobre Na₂CO₃ y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por recristalización en EtOAc

55

para dar (S)-3-(11'-azido-undecanoil)amino-caprolactama (221 mg, 66%); p.f. (EtOAc) 71-72 °C; $[a]_D^{25}$ (c = 1, CHCl₃) +34,7; $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3344, 3289 (NH), 2101 (N₃) 1668, 1631 (CO), 1516 (NH); δ_H (500 MHz, d-DMSO) 7,77 (1H, t, J 6, CH₂NH), 7,67 (1H, d, J 7, CHNH), 4,38 (1H, dd, J 11, 7, CHNH), 3,30 (2H, t, J 7, CH₂N₃), 3,15 (1H, ddd, J 15,5, 10,5, 5, CHNH), 3,05 (1H, dt, J 14, 5,5, CHNH), 2,17-2,07 (2H, m, CH₂CONH), 1,85 (1H, dt, J 14, 3,5, C-5 H), 1,82-1,68 (2H, m, C-4 H, C-6 H), 1,62 (1H, ct, J 13, 3,5, C-5 H), 1,51 (4H, m, CH₂CH₂CONH y CH₂CH₂N₃), 1,36 (1H, cd, J 13, 3, C-4 H), y 1,33-1,13 (13H, m, (CH₂)₆ + C-6 H); δ_c (125 MHz, d₆-DMSO) 174,4 (CO-anillo), 171,3 (CO-cadena), 51,3 (NHCHCO), 50,7 (CH₂N₃), 40,7 (NCH₂), 35,3, 31,3, 29,0 (x 2), 28,9, 28,7, 28,6, 28,3, 27,8, 26,2 y 25,4

60

(CH₂); m/z (MNA⁺ C₁₇H₃₁N₅O₂Na requiere 360,2375) 360,2360.

Ejemplo de Referencia 18: Tetrahidrato de 3-(undecanoil)amino-caprolactama 11'-sulfonato (S)-sódico

- 5 Se añadió sulfito sódico (630 mg, 5 mmol) en agua (3 ml) a (S)-3-(11-bromo-undecanoil)amino-caprolactama (375 mg, 1 mmol) en etanol (2 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 14 horas. Después, la mezcla de reacción enfriada se añadió a etanol (25 ml) y la reacción se filtró. Después, el disolvente se retiró al vacío para dar tetrahidrato de 3-(undecanoil)amino-caprolactama 11'-sulfonato (S)-sódico (456 mg, 97%); p.f. (EtOAc) 208-210 °C;
- 10 $[a]_D^{25}$ (c = 1, H₂O) -15,5; $v_{m\acute{a}x}/cm^{-1}$ 3430, 3344, 3289 (NH+H₂O), 1667, 1643 (CO), 1530 (NH) 1195, 1183 (SO₃, asim.), 1064 (SO₃, simm.); δ_H (500 MHz, d₆-DMSO) 7,76 (1H, t, J 6, CH₂NH), 7,70 (1H, d, J 7, CHNH), 4,35 (1H, dd, J 10, 7,5, CHNH), 3,42 (8H, s, 4*H₂O) 3,17-3,00 (2H, m, CH₂NH), 2,47-2,38 (2H, m, CH₂SO₃), 2,17-2,05 (2H, m, CH₂CONH), 1,82 (1H, s a, J 13,5, C-5 H), 1,75-1,66 (2H, m, C-4 H, C-6 H), 1,65-1,50 (3H, m, C-5 H + cadena CH₂), 1,47-1,40 (2H, m, cadena CH₂) 1,35 (1H, cd, J 13, 3, C-4 H), y 1,30-1,11 (13H, m, (CH₂)₆ + C-6 H); δ_C (125 MHz, d₆-DMSO) 174,5 (CO-anillo), 171,5 (CO-cadena), 51,6 (CH₂SO₃), 51,4 (NHCHCO), 40,8 (NCH₂), 35,3, 31,3, 29,1 (x 3), 29,0 (x 2), 28,8, 28,6, 27,8, 25,5 y 25,1 (CH₂); m/z (MNA⁺ C₁₇H₃₁N₂O₅SNa₂ requiere 421,1749) 421,1748.

Ejemplo 10: (S)-3-(Decanosulfonil)amino-caprolactama

- 20 Se añadieron clorhidrato de (S)-3-amino-caprolactama (3 mmol) y Na₂CO₃ (9 mmol) en agua (20 ml) a una solución de cloruro de decanosulfonilo (3 mmol) en diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 10 horas. Después, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂CO₃ y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por recristalización en EtOAc/hexanos para dar (S)-3-(decanosulfonil)amino-caprolactama (481 mg, 48%); p.f. 98-99 °C; $[a]_D^{25}$ (c = 1, MeOH) +22,7; $v_{m\acute{a}x}/cm^{-1}$ 3365, 3248 (NH), 1657 (CO), 1324, 1142 (SO₂N); δ_H (500 MHz, CDCl₃) 6,35-6,18 (1H, m, CH₂NH), 5,71 (1H, d, J 6, CHNH), 4,11 (1H, ddd, J 11,5, 6, 2, CHNH), 3,31-3,18 (2H, m, CH₂NH), 2,98-2,92 (2H, m, CH₂SO₂), 2,09 (1H, d a, J 14, anillo CH), 2,06-1,97 (1H, m, anillo CH), 1,88-1,59 (5H, m, CH₂CH₂SO₂+3 anillo CH), 1,43-1,33 (3H, m, cadena CH₂+ anillo CH), 1,32-1,18 (12H, m, CH₃(CH₂)₆) y 0,86 (3H, m, CH₃); δ_C (125 MHz, CDCl₃) 174,8 (CO) 55,5 (NHCHCO), 53,5 (CH₂SO₂), 40,7 (NCH₂), 33,9, 31,8, 29,4, 29,3, 29,2, 29,1, 28,6, 28,3, 27,9, 23,5, 22,6 (CH₂), y 14,1 (CH₃); m/z (MNA⁺ C₁₆H₃₂N₂O₃SNa requiere 355,2031) 355,2054; anál. (C₁₆H₃₂N₂O₃S requiere C, 57,8; H, 9,7; N, 8,4) C, 57,8; H, 9,7; N, 8,3.

Ejemplo 11: (S)-3-(Dodecanosulfonil)amino-caprolactama

- 35 Se añadieron clorhidrato de (S)-3-amino-caprolactama (2 mmol) y Na₂CO₃ (6 mmol) en agua (20 ml) a una solución de cloruro de dodecanosulfonilo (2 mmol) en diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 10 horas. Después, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂CO₃ y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (3:1 de hexanos:EtOAc a EtOAc al 100%) y después por recristalización en heptano para dar (S)-3-(dodecanosulfonil)amino-caprolactama (302 mg, 42%); p.f. 100-101 °C; $[a]_D^{25}$ (c = 1, MeOH) +22,4; $v_{m\acute{a}x}/cm^{-1}$ 3366, 3247 (NH), 1657 (CO), 1324, 1143 (SO₂N); δ_H (500 MHz, CDCl₃) 6,66 (1H, t, J 6, CH₂NH), 5,78 (1H, d, J 6, CHNH), 4,10 (1H, ddd, J 11, 6, 2, CHNH), 3,29-3,17 (2H, m, CH₂NH), 2,97-2,90 (2H, m, CH₂SO₂), 2,12-2,03 (1H, m, anillo CH), 2,03-1,96 (1H, m, anillo CH), 1,88-1,59 (5H, m, CH₂CH₂SO₂+3 anillo CH), 1,43-1,32 (3H, m, anillo CH + cadena CH), 1,32-1,18 (16H, m) y 0,85 (3H, m, CH₃); δ_C (125 MHz, CDCl₃) 175,0 (CO) 55,5 (NHCHCO), 53,5 (CH₂SO₂), 42,1 (NCH₂), 33,8, 31,8, 29,6 (x 2), 29,5, 29,3 (x 2), 29,1, 28,6, 28,3, 27,9, 23,5, 22,6 (CH₂), y 14,1 (CH₃); m/z (MNA⁺ C₁₈H₃₆N₂O₃SNa requiere 383,2339) 383,2351; anál. (C₁₈H₃₆N₂O₃S requiere C, 60,0; H, 10,1; N, 7,8) C, 59,9; H, 10,2; N, 7,7.

Ejemplo 12: (S)-3-(Tetradecanosulfonil)amino-caprolactama

- 50 Se añadieron clorhidrato de (S)-3-amino-caprolactama (2 mmol) y Na₂CO₃ (6 mmol) en agua (20 ml) a una solución de cloruro de tetradecanosulfonilo (2 mmol) en diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 10 horas. Después, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂CO₃ y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (3:1 de hexanos:EtOAc a EtOAc al 100%) y después por recristalización en heptano para dar (S)-3-(tetradecanosulfonil)amino-caprolactama (373 mg, 48%); p.f. 100-101 °C; $[a]_D^{25}$ (c = 1, CHCl₃) +14,4; $v_{m\acute{a}x}/cm^{-1}$ 3361, 3250 (NH), 1658 (CO), 1324, 1140 (SO₂N); δ_H (500 MHz, CDCl₃) 6,64 (1H, t, J 6, CH₂NH), 5,74 (1H, d, J 6, CHNH), 4,11 (1H, ddd, J 11,5, 6, 2, CHNH), 3,30-3,17 (2H, m, CH₂NH), 2,97-2,92 (2H, m, CH₂SO₂), 2,12-2,05 (1H, m, anillo CH), 2,05-1,96 (1H, m, anillo CH), 1,87-1,59 (5H, m, CH₂CH₂SO₂+3 anillo CH), 1,42-1,32 (3H, m, anillo CH + cadena CH₂), 1,32-1,18 (20H, m, cadena CH₂) y 0,86 (3H, m, CH₃); δ_C (125 MHz, CDCl₃) 174,9 (CO) 55,5 (NHCHCO), 53,4 (CH₂SO₂), 42,2 (NCH₂), 33,8, 31,9, 29,6 (x 4), 29,5, 29,3 (x 2), 29,1, 28,6, 28,3, 27,9, 23,5, 22,7 (CH₂), y 14,1 (CH₃); m/z (MNA⁺ C₂₀H₄₀N₂O₃SNa requiere 411,2652) 411,2655; anál. (C₂₀H₄₀N₂O₃S requiere C, 61,8; H, 10,4; N, 7,2) C, 61,9; H, 10,5; N, 7,2.

Ejemplo 13: (S)-3-(Hexadecanosulfonil)amino-caprolactama

Se añadieron clorhidrato de (S)-3-amino-caprolactama (2 mmol) y Na₂CO₃ (6 mmol) en agua (20 ml) a una solución de cloruro de hexadecanosulfonilo (2 mmol) en diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 10 horas. Después, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂CO₃ y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (3:1 de hexanos:EtOAc a EtOAc al 100%) y después por recristalización en heptano para dar (S)-3-(hexadecanosulfonil)amino-caprolactama (553 mg, 66%); p.f. 100-101

°C; $[\alpha]_D^{25}$ (c = 1, CHCl₃) +14,1; $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ 3356, 3249 (NH), 1659 (CO), 1323, 1140 (SO₂N); δ_{H} (500 MHz, CDCl₃) 6,55 (1H, t, J 6, CH₂NH), 5,76 (1H, d, J 6, CHNH), 4,11 (1H, ddd, J 11,5, 6, 2, CHNH), 3,30-3,17 (2H, m, CH₂NH), 2,94 (2H, t, J 8, CH₂SO₂), 2,12-2,04 (1H, m, anillo CH), 2,04-1,97 (1H, m, anillo CH), 1,87-1,58 (5H, m, CH₂CH₂SO₂+3 anillo CH), 1,42-1,32 (3H, m, anillo CH + cadena CH₂), 1,32-1,18 (24H, m, cadena CH) y 0,86 (3H, m, CH₃); δ_{C} (125 MHz, CDCl₃) 174,9 (CO) 55,5 (NHCHCO), 53,5 (CH₂SO₂), 42,1 (NCH₂), 33,8, 31,9, 29,7 (x 2), 29,6 (x 4), 29,5, 29,3 (x 2), 29,1, 28,6, 28,3, 27,9, 23,5, 22,7 (CH₂), y 14,1 (CH₃); m/z (MNa⁺ C₂₀H₄₀N₂O₃SNa requiere 439,2965) 439,2980; anál. (C₂₂H₄₄N₂O₃S requiere C, 63,4; H, 10,6; N, 6,7) C, 63,1; H, 10,6; N, 6,6.

Ejemplo 14: (S)-3-(Octadecanosulfonil)amino-caprolactama

Se añadieron clorhidrato de (S)-3-amino-caprolactama (2 mmol) y Na₂CO₃ (6 mmol) en agua (20 ml) a una solución de cloruro de octadecanosulfonilo (2 mmol) en diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 10 horas. Después, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂CO₃ y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (3:1 de hexanos:EtOAc a EtOAc al 100%) y después por recristalización en heptano para dar (S)-3-(octadecanosulfonil)amino-caprolactama (545 mg, 61%); p.f. 99-100

°C; $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ 3356, 3249 (NH), 1659 (CO), 1323, 1140 (SO₂N); δ_{H} (500 MHz, CDCl₃) 6,15 (1H, t, J 6, CH₂NH), 5,69 (1H, d, J 6, CHNH), 4,12 (1H, ddd, J 11,5, 6, 2, CHNH), 3,30-3,18 (2H, m, CH₂NH), 2,97-2,92 (2H, m, CH₂SO₂), 2,12-2,07 (1H, m, anillo CH), 2,06-1,97 (1H, m, anillo CH), 1,87-1,56 (5H, m, CH₂CH₂SO₂ + 3 anillo CH), 1,42-1,32 (3H, m, anillo CH + cadena CH₂), 1,32-1,18 (28H, m, cadena CH₂) y 0,86 (3H, m, CH₃); m/z (MNa⁺ C₂₄H₄₈N₂O₃SNa requiere 467,3277852) 467,330047.

Ejemplo de Referencia 19: (S)-aminocaprolactama-Glicin-(L)-N(Boc)-Triptófano

Este tripéptido se hizo en un sintetizador peptídico automatizado de fase sólida usando (S)-aminocaprolactama para la etapa de acoplamiento peptídico final. Mr(Calc.) = 471,5110. Mr observado por espectrometría de masas 471,6. Pureza (% de TIC en pico de ión molecular) = 90%

Ejemplo de Referencia 20: (S)-aminocaprolactama-(L)-valin-(L)-Desaminotriptófano

Este tripéptido se hizo en un sintetizador peptídico automatizado de fase sólida usando (S)-aminocaprolactama para la etapa de acoplamiento peptídico final. Mr(Calc.) = 398,4600. Mr observado por espectrometría de masas 398,3. Pureza (% de TIC en pico de ión molecular) = 96%

Ejemplos de Referencia 21-24 de Compuestos Intermedios útiles en la síntesis de compuestos de la invención:**Ejemplo de Referencia 21:****Intermedio****2,2-dimetil-dodec-4-enoato de (E)-metilo**

Se añadió butil litio (3,8 M, 10 mmol) a una solución de diisopropilamina (1,42 ml, 10 mmol) en THF seco a -78 °C en una atmósfera de N₂. La reacción se agitó a -78 °C durante 20 minutos y después se añadió isobutirato de metilo (1,15 ml, 10 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora, después se añadió bromuro de (E)-dec-2-enilo (2,19 g, 10 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 14 horas. Después, el disolvente de reacción se retiró al vacío, y el residuo se repartió entre un tampón acuoso a pH 2 (NaHSO₄ 0,5 M/Na₂SO₄ 0,5 M) (100 ml) y hexano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente de hexano se retiró al vacío para dar 2,2-dimetil-dodec-4-enoato de (E)-metilo en bruto (puro >90%) (2,27 g) en forma de un aceite incoloro; $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ 1734 (CO); δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) 5,42 (1H, dt a, J 15, 6,5, CH=CH), 5,30 (1H, dtt, J 15, 7, 1, CH=CH), 3,64 (3H, s, OCH₃), 2,18 (2H, dd, J 7, 1, CH₂CMe₂), 1,96 (2H, c a, J 6,5, CH₂CH₂CH=CH), 1,35-1,20 (10H, m, (CH₂)₅CH₃), 1,14 (6H, s, C(CH₃)₂), 0,87 (3H, t, J 6,5, CH₂CH₃); δ_{C} (125 MHz, CDCl₃) 178,2 (CO), 134,1, 125,2 (HC=CH), 51,5 (OCH₃), 43,6 (CH₂), 42,6 (Me₂CCO), 32,6, 31,8, 29,5, 29,1, 29,0 (CH₂), 24,7 (C(CH₃)₃) 2), 22,6 (CH₂), 14,1 (CH₂CH₃); m/z (MH⁺ C₁₅H₂₉N₂O₂ requiere 241,2168) 241,2169.

Ejemplo de Referencia 22:**Intermedio****5 Cloruro de (E)-2,2-dimetil-dodec-4-enoilo**

Después, todo el producto de la reacción anterior se disolvió en etanol (50 ml) y se añadió a una solución de NaOH (2,0 g, 50 mmol) en agua (25 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas, se dejó enfriar y después los disolventes se retiraron al vacío. El residuo se repartió entre un tampón acuoso a pH 2 (NaHSO₄ 0,5 M/Na₂SO₄ 0,5 M) (100 ml) y éter dietílico (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente de éter se retiró al vacío para dar ácido (E)-2,2-dimetil-dodec-4-enoico en bruto (puro >90%) en forma de un aceite incoloro; δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) 5,46 (1H, dt a, J 15, 6,5, CH=CH), 5,35 (1H, dtt, J 15, 7, 1, CH=CH), 2,22 (2H, dd, J 7, 1, CH₂CMe₂), 1,98 (2H, c a, J 6,5, CH₂CH₂CH=CH), 1,37-1,21 (10H, m, (CH₂)₅CH₃), 1,17 (6H, s, C(CH₃)₂), 0,87 (3H, t, J 6,5, CH₂CH₃). El ácido en bruto se disolvió en diclorometano (50 ml) y se añadió cloruro de oxalilo (3 ml) junto con una gota de DMF. La reacción se agitó durante 1 hora y el disolvente se retiró al vacío para dar cloruro de (E)-2,2-dimetil-dodec-4-enoilo en bruto que se usó en su totalidad sin purificación en la siguiente etapa.

Ejemplo de Referencia 23:**20 Intermedio****2,2,5-trimetil-hex-4-enoato de metilo**

Se añadió butil litio (2,9 M, 50 mmol) a una solución de diisopropilamina (7,2 ml, 50 mmol) en THF seco (200 ml) a -78 °C en una atmósfera de N₂. La reacción se agitó a -78 °C durante 20 minutos y después se añadió isobutirato de metilo (5,7 ml, 50 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora, después se añadió cloruro de 3-metil-but-2-enilo (5,8 ml, 50 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 14 horas. Después, el disolvente de reacción se retiró al vacío, y el residuo se repartió entre un tampón acuoso a pH 2 (NaHSO₄ 0,5 M/Na₂SO₄ 0,5 M) y hexano (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente de hexano se retiró al vacío para dar 2,2,5-trimetil-hex-4-enoato de metilo en forma de un aceite incoloro (6,93 g 81%); $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ 1732 (CO); δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) 5,04 (1H, tsept, J 7,5, 1,5, CH=C), 3,63 (3H, s, OCH₃), 2,20 (2H, d, J 7,5, CHCH₂), 1,68 (3H, s a, CH=CMeMe), 1,58 (3H, s a, CH=CMeMe), 1,14 (6H, s, (CH₃)₂CO); δ_{C} (125 MHz, CDCl₃) 178,4 (CO), 134,1 (Me₂C=CH), 119,8 (Me₂C=CH), 51,6 (OCH₃), 42,8 (Me₂CCO), 38,7 (CH₂), 25,9, 24,7 (x 2), 17,8 (CCH₃); m/z (MH⁺ C₁₀H₁₉O₂ requiere 171, 1385) 171, 1388.

Ejemplo de Referencia 24:**Intermedio****40 Cloruro de 2,2,5-trimetil-hex-4-enoilo**

Se disolvió 2,2,5-trimetil-hex-4-enoato de metilo (2,74 g, 16 mmol) en etanol (50 ml) y se añadió a una solución de NaOH (3,0 g, 75 mmol) en agua (35 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas, se dejó enfriar y después los disolventes se retiraron al vacío. El residuo se repartió entre un tampón acuoso a pH 2 (NaHSO₄ 0,5 M/Na₂SO₄ 0,5 M) y éter dietílico (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente de éter se retiró al vacío para dar ácido 2,2,5-trimetil-hex-4-enoico en bruto (puro >95%) en forma de un aceite incoloro; δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) 5,12 (1H, tsept, J 7,5, 1,5, CH=C), 2,25 (2H, d, J 7,5, CHCH₂), 1,71 (3H, s a, CH=CMeMe), 1,60 (3H, s a, CH=CMeMe), 1,18 (6H, s, (CH₃)₂CO). El ácido en bruto se disolvió en diclorometano (50 ml) y se añadió cloruro de oxalilo (3 ml) junto con una gota de DMF. La reacción se agitó durante 1 hora y el disolvente se retiró al vacío para dar cloruro de 2,2,5-trimetil-hex-4-enoilo en bruto que se usó en su totalidad sin purificación en la siguiente etapa.

Ejemplo de Referencia 25:

Este compuesto tiene dos grupos principales en cualquier lado de un ácido 2,2,6,6-tetrametil heptanoico. Es en efecto un dímero del compuesto 2,2-dimetilo correspondiente de la invención:

(S,S) N,N-bis-(2'-oxo-azepan-3'-il) 2,2,6,6-tetrametilheptadiamida: Se añadieron hidro-pirrolidin-5-carboxilato de (S,S)-3-amino-caprolactama (2 mmol) y Na₂CO₃ (6 mmol) en agua (25 ml) a una solución de dicloruro de 2,2,6,6-tetrametil-heptandioilo (1 mmol) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 2 horas. Después, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂CO₃ y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por recristalización en EtOAc para dar el dímero (S,S) (199 mg, 46%); p.f. 234-236 °C; $[\alpha]_D^{25}$ (c = 1, CHCl₃) +29,4; $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ 3379, 3255 (NH), 1683, 1637 (CO), 1507, 1497 (NH); δ_{H} (500 MHz, CDCl₃) 7,07 (2H, d, J 5,5, CHNH), 6,42 (2H, s a, CH₂NH), 4,44 (2H, ddd, J 11, 5,5, 1,5, CHNH), 3,31-3,17 (4H, m, CH₂NH), 2,04-1,94 (4H, m, anillo CH),

1,86-1,73 (4H, m, anillo CH), 1,51-1,31 (8H, m a, 2 x anillo CH + CH₂CMe₂) y 1,12 (14H, m, cadena CH₂CH₂CH₂ + CMe₂); δ_C (125 MHz, CDCl₃) 176,9, 175,9 (CO), 52,1 (NHCH), 42,0 (CMe₂), 42,1, 41,5, 31,5, 28,9, 28,0 (CH₂), 25,3, 25,1 (CH₃) y 20,0 (CH₂); m/z (M⁺ C₂₃H₄₀N₄O₄ requiere 436,30496) 436,30437.

5 **Ejemplo 15: (S)-3-(1',1'-dimetilundecanosulfonil)amino-caprolactama**

Este compuesto es el análogo de la sulfonamida del Ejemplo 1.

10 **Ejemplo de Referencia 26: (S)-3-(2'-Propilpentanoil)amino-caprolactama**

10 Se añadieron hidro-pirrolidin-5-carboxilato de (S,S)-3-amino-caprolactama (5 mmol) y Na₂CO₃ (15 mmol) en agua (15 ml) a una solución de cloruro de 2-propilpentanoilo (5 mmol) en diclorometano (15 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 12 horas. Después, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se redujeron al vacío. El residuo se recristalizó en hexano para dar (S)-3-(2'-propilpentanoil)amino-caprolactama (1,02 g, 80%); p.f.

15 (hexanos) 114-118 °C; $[\alpha]_D^{25}$ (c = 1, CHCl₃) +29,4; ν_{máx}/cm⁻¹ 3303 (NH), 1686, 1633 (CO), 1537 (NH); δ_H (500 MHz, CDCl₃) 6,88 (1H, d, J 5,5, CHNH), 6,52 (1H, s a, CH₂NH), 4,52 (1H, ddd, J 11, 6, 1,5, CHNH), 3,30-3,16 (2H, m, CH₂NH), 2,13-2,02 (2H, m, (CH₂)₂CHCO y lactama anillo CH), 2,02-1,92 (1H, m, lactama anillo CH), 1,86-1,74 (2H, m, lactama anillo CH x 2), 1,57-1,50 (2H, m, cadena lateral CH₂), 1,42 (1H, cd a, J 13,5, 3,5, lactama anillo CH), 1,38-1,29 (2H, m, lactama anillo CH + cadena lateral CH₂), 1,29-1,19 (4H, m, cadena lateral CH x 4), 0,85 (3H, t, J 7,5, CH₃) y 0,84 (3H, t, J 7,5, CH₃); δ_C (125 MHz, CDCl₃) 175,8, 175,2 (CO), 51,9 (NHCHCO), 47,2 (CH), 42,1, 35,3, 35,1, 31,7, 28,9, 27,9, 20,7 (x 2) (CH₂) y 14,1 (x 2) (CH₃); m/z (MH⁺ C₁₄H₂₇N₂O₂ requiere 255,2073) 255,2083.

25 **Ejemplo de Referencia 27(a): (3S,2'R) y Ejemplo de Referencia 27(b): (3S,2'S)-3-(2'-Etilhexanoil)amino-caprolactama**

30 Se añadieron hidro-pirrolidin-5-carboxilato de (S,S)-3-amino-caprolactama (5 mmol) y Na₂CO₃ (15 mmol) en agua (15 ml) a una solución de cloruro de (+/-) 2-etilhexanoilo (5 mmol) en diclorometano (15 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 12 horas. Después, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se redujeron al vacío. El residuo se recristalizó en hexano para dar una mezcla de (3S,2'R) y (3S,2'S)-3-(2'-etilhexanoil)amino-caprolactama (328 mg, 26%); ν_{máx}/cm⁻¹ 3306 (NH), 1686, 1633 (CO), 1537 (NH); δ_H (500 MHz, CDCl₃) 6,89 (2H, d, J 5, CHNH, ambos isómeros), 6,53 (2H, s a, CH₂NH, ambos isómeros), 4,52 (2H, ddd, J 11, 6, 1,5, CHNH, ambos isómeros), 3,30-3,16 (4H, m, CH₂NH, ambos isómeros), 2,06 (2H, d a, J 13,5, lactama CH x 2, ambos isómeros), 2,02-1,92 (4H, m, (CH₂)₂CHCO x 2 y lactama anillo CH x 2, ambos isómeros), 1,86-1,74 (4H, m, lactama anillo CH x 4, ambos isómeros), 1,63-1,50 (4H, m, cadena lateral CH₂), 1,50-1,30 (8H, m, lactama anillo CH x 4+ cadena lateral CH₂ x 4, ambos isómeros), 1,30-1,14 (8H, m, cadena lateral CH₂ x 8, ambos isómeros), 0,85 (3H, t, J 7,5, CH₃, un isómero) y 0,82 (3H, t, J 7,5, CH₃, un isómero); δ_C (125 MHz, CDCl₃) 175,8, 175,1 (CO), 52,0, 51,9 (NHCHCO), 49,3 (x 2) (CH), 42,0 (x 2), 32,5, 32,3, 31,7 (x 2), 29,7 (x 2), 28,8 (x 2), 27,9 (x 2), 26,1, 25,9, 22,7 (x 2), 14,0, 13,9 (CH₃) y 12,0 (x 2) (CH₃); m/z (M⁺ C₁₄H₂₆N₂O₂ requiere 254,1994) 254,1995.

45 **Ejemplo de Referencia 28: Ácido 3,3-dimetildodecanoico (Intermedio)**

45 Se enfrió CuI (2 mmol), cloruro de trimetilsililo (24 mmol) y 3,3-dimetilacrilato de metilo (20 mmol) en THF (25 mmol) a -15 °C, y se añadió una solución de bromuro de nonilmagnesio (24 mmol) en THF (80 ml) durante una hora. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche y después se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado. El THF se retiró al vacío y el residuo se repartió entre hexanos y agua. La capa orgánica se redujo al vacío y el 3,3-dimetildodecanoato de metilo en bruto se disolvió en etanol (50 ml). Se añadió KOH (100 mmol) en agua (100 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. Después, la reacción se dejó enfriar, el disolvente se retiró al vacío, y el residuo se repartió entre hexano y agua. Después, la capa acuosa se acidificó a pH 2 con HCl acuoso y se extrajo con éter dietílico. La capa de éter se secó sobre Na₂SO₄, y después la solución se redujo al vacío para dar ácido 3,3-dimetildodecanoico en forma de un aceite (3,47 g, 76%); ν_{máx}/cm⁻¹ 1702 (CO); δ_H (500 MHz, CDCl₃) 11,12 (1H, s a, OH), 2,21 (2H, s, CH₂CO); 1,32-1,20 (16H, m, (CH₂)₈), 1,00 (6H, s, C(CH₃)₂) y 0,87 (3H, t, J 7, CH₂CH₃); δ_C (125 MHz, CDCl₃) 179,1 (CO), 45,9, 42,3 (CH₂), 33,2 (C(CH₃)₂), 31,9, 30,3, 29,6 (x 2), 29,3, 27,1 (x 2) (C(CH₃)₂), 24,0, 22,6 (CH₂) y 14,1 (CH₃); m/z (M⁺ C₁₄H₂₈O₂ requiere 228,2089) 228,2082.

55 **Ejemplo de Referencia 29: Cloruro de 3,3-dimetildodecanoilo (Intermedio)**

60 Se disolvió ácido 3,3-dimetildodecanoico (5 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) y se añadieron cloruro de oxalilo (1 ml) y dimetil formamida (1 gota). Después de 1 hora, la reacción se redujo al vacío para dar cloruro de 3,3-dimetildodecanoilo en bruto que se usó directamente en la síntesis de (S)-3-(3',3'-dimetildodecanoil)amino-caprolactama.

Ejemplo de Referencia 30: (S)-3-(3',3'-Dimetildodecanoil)amino-caprolactama

Se añadieron hidro-pirrolidin-5-carboxilato de (S,S)-3-amino-caprolactama 2 (5 mmol) y Na₂CO₃ (15 mmol) en agua (15 ml) a una solución de cloruro de 3,3-dimetildodecanoilo (5 mmol) en diclorometano (15 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 12 horas. Después, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se redujeron al vacío. El residuo se recristalizó en hexano para dar (S)-3-(3',3'-dimetildodecanoil)amino-caprolactama

(1,14 g, 68%); p.f. (hexanos) 123-125 °C; $[\alpha]_D^{25}$ (c = 1, CHCl₃) +28,6; $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ 3279 (NH), 1646 (CO), 1498 (NH); δ_{H} (500 MHz, CDCl₃) 6,81 (1H, d, J 5,5, CHNH), 6,59-6,42 (1H, m a, CH₂NH), 4,50 (1H, ddd, J 11, 6, 1,5, CHNH), 3,30-3,16 (2H, m, CH₂NH), 2,08-2,02 (3H, m, CH₂CO+lactama anillo CH), 2,00-1,90 (1H, m, lactama anillo CH), 1,86-1,75 (2H, m, lactama anillo CH x 2), 1,47-1,31 (2H, m a, lactama anillo CH x 2), 1,30-1,17 (16H, m, (CH₂)₈), 0,89 (6H, s, C(CH₃)₂) y 0,84 (3H, t, J 7, CH₂CH₃); δ_{C} (125 MHz, CDCl₃) 175,8, 170,9 (CO), 52,0 (NHCH), 48,4, 42,6, 41,1 (CH₂), 33,3 (CMe₂), 31,9, 31,7, 30,4, 29,7, 29,6, 29,3, 28,9, 27,9 (CH₂), 27,3 (x 2) (CH₃), 24,1, 22,6 (CH₂) y 14,1 (CH₃); m/z (M⁺ C₂₀H₃₈N₂O₂ requiere 338,2933) 338,2928.

Ejemplo de Referencia 31: 2-metildodec-2-enoato de (E)-etilo (intermedio)

Se disolvieron decanal (5 mmol) y (carbetoxietilideno)trifenilfosforano (10 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) y la reacción se agitó durante 18 horas. Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se filtró a través de un lecho de gel de sílice con la ayuda de éter dietílico al 5% en hexanos. El eluyente recogido se redujo al vacío para dar 2-metildodec-2-enoato de (E)-etilo en forma de un aceite (1,02 g, 88%); $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ 1709 (CO), 1651 (C-C); δ_{H} (500 MHz, CDCl₃) 6,73 (1H, tc, J 7,5, 1,5, CH=C), 4,16 (2H, c, J 7, OCH₂), 2,13 (2H, c a, J 7,5, CH₂CH=C), 1,80 (3H, d, J 1,5, CH₃C=CH), 1,45-1,37 (2H, m, cadena CH₂), 1,32-1,19 (15H, m, (CH₂)₆ + OCH₂CH₃) y 0,85 (3H, t, J 7, (CH₂)₈CH₃); δ_{C} (125 MHz, CDCl₃) 168,3 (CO), 142,4 (CH=C), 127,6 (CH=C), 60,3 (OCH₂), 31,8, 29,5, 29,4 (x 2), 29,3, 28,6, 28,5, 22,6 (CH₂), 14,3, 14,1 y 12,3 (CH₃); m/z (MH⁺ C₁₅H₂₈O₂ requiere 241,2168) 241,2165.

Ejemplo de Referencia 32: Ácido (E)-2-metildodec-2-enoico (Intermedio)

Se disolvió 2-metildodec-2-enoato de (E)-etilo (1,43 mmol) en etanol (10 ml), y se añadió KOH (10 mmol) en agua (5 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 18 horas y después se enfrió. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre agua y hexano. La capa acuosa se acidificó con HCl acuoso, y se extrajo con éter dietílico. La capa de éter dietílico se secó sobre Na₂SO₄ y se redujo al vacío para dar ácido (E)-2-metildodec-2-enoico en forma de un sólido (308 mg, >95%); p.f. 28-31 °C; δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) 6,91 (1H, tc, J 7,5, 1,5, CH=C), 2,18 (2H, c a, J 7,5, CH₂CH=C), 1,82 (3H, d, J 1,5, CH₃C=CH), 1,48-1,39 (2H, m, cadena CH₂), 1,36-1,19 (12H, m, (CH₂)₆) y 0,88 (3H, t, J 7, (CH₂)₈CH₃) (no se observó pico de OH).

Ejemplo de Referencia 33: Cloruro de (E)-2-metildodec-2-enoilo (Intermedio)

Se disolvió ácido (E)-2-metildodec-2-enoico (1,43 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) y se añadieron cloruro de oxalilo (1 ml) y dimetil formamida (1 gota). Después de 1 hora, la reacción se redujo al vacío para dar cloruro de (E)-2-metildodec-2-enoilo en bruto que se usó directamente en la síntesis de (S)-(E)-3-(2'-metildodec-2'-enoil)amino-caprolactama.

Ejemplo de Referencia 34: (S)-(E)-3-(2'-Metildodec-2'-enoil)amino-caprolactama

Se añadieron hidro-pirrolidin-5-carboxilato de (S,S)-3-amino-caprolactama 2 (2 mmol) y Na₂CO₃ (6 mmol) en agua (15 ml) a una solución de cloruro de (E)-2-metildodec-2-enoilo (1,43 mmol) en diclorometano (15 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 12 horas. Después, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se redujeron al vacío. El residuo se recristalizó en hexano para dar (S)-(E)-3-(2'-metildodec-2'-enoil)amino-caprolactama

(297 mg, 65%); p.f. (hexanos) 99-100 °C; $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ 3282 (NH), 1656, 1622 (CO y C-C), 1497 (NH); $[\alpha]_D^{25}$ (c = 1, CHCl₃) +38,2; δ_{H} (500 MHz, CDCl₃) 7,15 (1H, d, J 5,5, NHCH), 6,48-6,35 (2H, m, NHCH₂ + CH=C), 4,54 (1H, ddd, J 11, 5,5, 1,5, NHCH), 3,33-3,17 (2H, m, CH₂NH), 2,14-2,05 (3H, m, CH₂CH=C + lactama anillo CH), 2,02-1,93 (1H, m, lactama anillo CH), 1,88-1,77 (5H, m, lactama anillo CH x 2 + CH₃C=CH), 1,47-1,31 (4H, m a, lactama anillo CH x 2 + cadena CH₂), 1,31-1,17 (12H, m, (CH₂)₆) y 0,85 (3H, t, J 7, CH₂CH₃); δ_{C} (125 MHz, CDCl₃) 175,9, 168,2 (CO), 136,9 (CH=C), 130,2 (CH=C), 52,3 (NHCH), 42,2 (NHCH₂), 31,8, 31,6, 29,5, 29,4 (x 2), 29,3, 28,9, 28,7, 28,3, 27,9, 22,6 (CH₂), 14,1 y 12,4 (CH₃).

Ejemplo de Referencia 35(a): (3S,2'R) y**Ejemplo de Referencia 35(b): (3S,2'S)-3-(2'-Metildodecanoil)amino-caprolactama**

Se añadieron (S)-(E)-3-(2'-metildodec-2'-enoil)amino-caprolactama (0,5 mmol) y Pd(OH)₂ (20% sobre carbono) a metanol (10 ml) y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. Después, la reacción se filtró, y el disolvente se retiró al vacío para dar (3S,2'R) y (3S,2'S)-3-(2'-

metildodecanoil)amino-caprolactama en forma de un sólido (160 mg, >95%); $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3313 (NH), 1671, 1636 (CO), 1515 (NH); δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 6,91 (2H, d, J 5,5, CHNH, ambos isómeros), 6,55 (2H, s a, CH_2NH , ambos isómeros), 4,57-4,47 (2H, m, CHNH, ambos isómeros), 3,34-3,18 (4H, m, CH_2NH , ambos isómeros), 2,29-2,14 (2H, CH_3CHCO , ambos isómeros), 2,07 (2H, d a, J 13,5, lactama anillo CH, ambos isómeros), 2,02-1,94 (2H, m, lactama anillo CH, ambos isómeros), 1,89-1,76 (4H, m, lactama anillo CH x 2, ambos isómeros), 1,67-1,57 (2H, m, cadena CH, ambos isómeros), 1,51-1,33 (6H, m, lactama anillo CH x 2+cadena lateral CH_2 , ambos isómeros), 1,32-1,18 (32H, m, $(\text{CH}_2)_8$, ambos isómeros), 1,13 (3H, d, J 7, CHCH_3 , un isómero), 1,11 (3H, d, J 7, CHCH_3 , un isómero) y 0,87 (6H, t, J 7,5, CH_3 , ambos isómeros); δ_{C} (125 MHz, CDCl_3) 175,9 (x 2), 175,8 (x 2) (CO, ambos isómeros), 52,0, 51,9 (NCH), 42,1 (x 2) (NCH_2 , ambos isómeros), 41,3, 41,2 (CHCH_3), 34,5, 34,1, 31,9 (x 2), 31,8, 31,7, 29,6 (x 6), 29,5 (x 2), 29,3 (x 2), 28,9 (x 2), 28,0, 27,9, 27,4 (x 2), 22,6 (x 2) (CH_2) 17,8, 17,6 y 14,1 (x 2) (CH_3); m/z (MH^+ $\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_2$ requiere 325,2855) 325,2858.

Ejemplo de Referencia 36: (4S,2'S,3'R)-4-Bencil-3-(3'-hidroxi-2'-metildecanoil)-oxazolidin-2-ona (Intermedio)

Esta reacción de aldol se realizó de acuerdo con el método publicado (Crimmins, M. T.; She, J.; Synlett, 2004, 1371-1374). Se disolvió (S)-4-bencil-3-propionil-oxazolidin-2-ona (5 mmol) (sintetizada de acuerdo con el método de Evans y col. Tetrahedron Lett., 1987, 28, 1123) en CH_2Cl_2 (25 ml) y la solución se enfrió a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ en una atmósfera de nitrógeno seco y se añadió TiCl_4 (5,25 mmol). Después de 15 minutos, se añadió diisopropilamina (5,5 mmol). Después de 40 minutos más, se añadió N-metil-pirrolidin-2-ona (5,25 mmol). Después de 10 minutos más, se añadió decanal (5,5 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora. Se añadió una solución de cloruro de amonio y la mezcla de reacción se lavó con un tampón a pH 2 (Na_2SO_4 0,5 M/ NaHSO_4 0,5 M). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se redujo al vacío. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo del 10% al 33% en hexano) para dar (4S,2'S,3'R)-4-bencil-3-(3'-hidroxi-2'-metildecanoil)-oxazolidin-2-ona en forma de un aceite (1,34 g, 69%); $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1778 (NCO2), 1697 (CON); δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 7,35-7,30 (2H, m, meta-Ph), 7,29-7,24 (1H, m, para-Ph), 7,21-7,17 (2H, m, orto-Ph), 4,69 (1H, ddt, J 9,5, 7,5, 3,5, CHN), 4,21 (1H, t, J 9, OCHH), 4,17 (1H, dd, J 9, 3, OCHH), 3,93 (1H, ddd, J 7, 4,5, 3, CHOH), 3,75 (1H, cd, J 7, 2,5, CHCH_3), 3,24 (1H, dd, J 13,5, 3,5, CHHPh), 2,87 (1H, s a, CHOH), 2,78 (1H, dd, J 13,5, 9,5, CHHPh), 1,56-1,20 (19H, m, $(\text{CH}_2)_8$ + CHCH_3) y 0,86 (3H, t, J 7, CH_2CH_3); δ_{C} (125 MHz, CDCl_3) 177,6 (CCO), 153,0 (OCO), 135,0 (ipso-Ph), 129,4, 129,0 (orto+meta-Ph), 127,4 (para-Ph), 71,5 (CHOH), 66,1 (OCH_2), 55,1 (NCH), 42,1 (CHCH_3), 37,8, 33,8, 31,9, 29,6 (x 3), 29,3, 26,0, 22,7 (CH_2), 14,1 y 10,3 (CH_3); m/z (MH^+ $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{NO}_4$ requiere 390,2644) 390,2641.

Ejemplo de Referencia 37: (4R,2'R,3'S)-4-Bencil-3-(3'-hidroxi-2'-metildecanoil)-oxazolidin-2-ona (Intermedio)

Se convirtió (R)-4-bencil-3-propionil-oxazolidin-2-ona en (4R,2'R,3'S)-4-bencil-3-(3'-hidroxi-2'-metildecanoil)-oxazolidin-2-ona de acuerdo con el procedimiento anterior. Los datos espectroscópicos de RMN son idénticos; m/z (MH^+ $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{NO}_4$ requiere 390,2644) 390,2638.

Ejemplo de Referencia 38: Ácido (2S,3R)-3-hidroxi-2-metildecanoico (Intermedio)

Se disolvió (4S,2'S,3'R)-4-bencil-3-(3'-hidroxi-2'-metildecanoil)-oxazolidin-2-ona (1,42 mmol) en THF (10 ml). Se añadieron agua (2 ml), peróxido de hidrógeno acuoso (8 M, 0,5 mmol) y $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3 mmol), y la reacción se agitó durante 18 horas. Se añadió Na_2SO_3 (10 mmol) y la reacción se extrajo con acetato de etilo. Después, la capa acuosa se acidificó con un tampón a pH 2 (Na_2SO_4 0,5 M/ NaHSO_4 0,5 M), y se extrajo con éter dietílico. La capa de éter dietílico se secó sobre Na_2SO_4 y se redujo al vacío para dar ácido (2S,3R)-3-hidroxi-2-metildecanoico en bruto; δ_{H} (400 z, CDCl_3) 3,96-3,89 (1H, m, CHOH), 2,59 (1H, dc, J 7, 3, CHCH_3), 1,54-1,36 (2H, m, CH_2), 1,36-1,22 (14H, m, $(\text{CH}_2)_7$) y 1,20 (3H, d, J 7, CHCH_3). Este material se usó directamente en la síntesis de (3S,2'S,3'R)-3-(3'-hidroxi-2'-metildecanoil)amino-caprolactama.

Ejemplo de Referencia 39: Ácido (2R,3S)-3-hidroxi-2-metildecanoico (Intermedio)

Se preparó ácido (2R,3S)-3-hidroxi-2-metildecanoico a partir de (4R,2'R,3'S)-4-bencil-3-(3'-hidroxi-2'-metildecanoil)-oxazolidin-2-ona de acuerdo con el procedimiento anterior.

Ejemplo de Referencia 40: (3S,2'S,3'R)-3-(3'-Hidroxi-2'-metildecanoil)amino-caprolactama

Se disolvió ácido (2S,3R)-3-hidroxi-2-metildecanoico (1,40 mmol) en MeOH (10 ml), y se añadieron clorhidrato de (S)-3-amino-caprolactama (1,50 mmol) y trietilamina (2 mmol). La reacción se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1,3,5]triazin-2-il)-4-metil-morfolinio (1,40 mmol). La reacción se agitó durante 4 horas, y después el disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con HCl acuoso diluido y NaOH acuoso diluido, y después se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se retiró al vacío y el residuo se recristalizó en acetato de etilo/hexano para dar (3S,2'S,3'R)-3-(3'-hidroxi-2'-metildecanoil)amino-caprolactama en forma de un sólido (341 mg, 72%) p.f. (hexanos) 88-91 $^\circ\text{C}$; $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3313 (NH), 1628 (CO), 1480 (NH); $[\alpha]_D^{25}$ (c = 0,5, CHCl_3) +40,8; δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 7,08 (1H, d J 5,5, NHCH), 6,51 (1H, s a, NHCH₂), 4,57 (1H, ddd, J 11, 6,5, 1, NCH), 3,83 (1H, dt, J 8, 4, CHOH), 3,36-3,21 (2H, m, NCH₂), 2,40 (1H, dc, J 7, 3, CHCH_3), 2,12-1,96 (2H, m, lactama CH x 2), 1,90-1,76 (2H, m, lactama CH x 2), 1,55-1,34 (4H, m, lactama CH x 2 + cadena

CH₂), 1,34-1,21 (14H, m, (CH₂)₇), 1,17 (3H, d, J 7, CHCH₃) y 0,88 (3H, t, J 7, CH₂CH₃) (no se observó OH); δ_C (125 MHz, CDCl₃) 175,8, 175,7 (CO), 72,1 (CHOH), 52,0 (NCH), 44,6 (CHCH₃), 42,1 (NCH₂), 33,4, 31,9, 31,3, 29,6 (x 2), 29,5, 29,3, 28,8, 27,9, 26,1, 22,7 (CH₂), 14,1 y 11,2 (CH₃); m/z (MH⁺ C₁₉H₃₇N₂O₃ requiere 341,2804) 341,2776.

5 **Ejemplo de Referencia 41: (3S,2'R,3'S)-3-(3'-Hidroxi-2'-metildecanoil)amino-caprolactama**

Se hicieron reaccionar ácido (2R,3S)-3-hidroxi-2-metildecanoico (1,40 mmol), clorhidrato de (S)-3-amino-caprolactama (1,50 mmol), trietilamina (2 mmol) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1,3,5]triazin-2-il)-4-metil-morfolinio (1,40 mmol), como anteriormente, para producir (3S,2'R,3'S)-3-(3'-hidroxi-2'-metildecanoil)amino-caprolactama que se
10 recristalizó en acetato de etilo/hexano (86 mg, 18%); p.f. (hexanos) 118-121 °C; ν_{max}/cm⁻¹ 3294 (NH), 1667, 1613

(CO), 1533 (NH); [α]_D²⁵ (c = 0,5, CHCl₃) +14,8; δ_H (500 MHz, CDCl₃) 7,11 (1H, d, J 6, NHCH), 6,54 (1H, s a, NHCH₂), 4,53 (1H, ddd, J 11, 6,5, 1,5, NCH), 3,87-3,80 (1H, m, CHOH), 3,70 (1H, s a, OH), 3,34-3,20 (2H, m, NCH₂), 2,37 (1H, dc, J 7, 3, CHCH₃), 2,11-1,96 (2H, m, lactama CH x 2), 1,90-1,76 (2H, m, lactama CH x 2), 1,55-1,21 (18H, m, lactama CH x 2 + cadena (CH₂)₈), 1,16 (3H, d, J 7, CHCH₃) y 0,88 (3H, t, J 7, CH₂CH₃); δ_C (125 MHz, CDCl₃)
15 175,9, 175,7 (CO), 72,0 (CHOH), 52,1 (NCH), 44,8 (CHCH₃), 42,1 (NCH₂), 33,7, 31,9, 31,4, 29,6 (x 2), 29,5, 29,3, 28,8, 27,9, 26,0, 22,7 (CH₂), 14,1 y 10,7 (CH₃); m/z (MH⁺ C₁₉H₃₇N₂O₃ requiere 341,2804) 341,2803.

Ejemplo de Referencia 42: 2,2-dimetil-3-hidroxi decanoato de metilo (Intermedio)

20 Se añadió butil litio (2,5 M en hexanos, 50 mmol) a una solución de diisopropilamina (50 mmol) en THF seco (200 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno seco. La reacción se agitó durante 30 minutos, y después se añadió isobutirato de metilo (50 mmol). Después de 45 minutos, se añadió decanal (50 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml), el disolvente de reacción se retiró al vacío y el residuo se repartió entre hexanos y tampón a pH 2 (Na₂SO₄ 0,5 M/NaHSO₄ 0,5 M). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró para dar 2,2-dimetil-3-hidroxi
25 decanoato de metilo en forma de un aceite (9,98 g, 77%); δ_H (400 MHz, CDCl₃) 3,70 (3H, s, OCH₃), 3,69 (1H, dd, J 10, 2, CHOH), 1,68-1,20 (16H, m, (CH₂)₈), 1,19 (3H, s, CCH₃), 1,17 (3H, s, CCH₃) y 0,88 (3H, t, J 7, CH₂CH₃) (no se observó OH).

30 **Ejemplo de Referencia 43: Ácido 2,2-dimetil-3-hidroxi decanoico (Intermedio)**

Se disolvió 2,2-dimetil-3-hidroxi decanoato de metilo (20 mmol) en EtOH (80 ml) y se añadió una solución de KOH (40 mmol) en agua (20 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 18 horas, y después la reacción se dejó enfriar. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre agua y éter dietílico. Después, la capa acuosa se
35 acidificó con tampón a pH 2 (Na₂SO₄ 0,5 M/NaHSO₄ 0,5 M) y se extrajo con éter dietílico. La solución se secó sobre Na₂SO₄ y se redujo al vacío para dar ácido 2,2-dimetil-3-hidroxi decanoico que solidificó después de un periodo de reposo; p.f. 39-41 °C; δ_H (400 MHz, CDCl₃) 3,64 (1H, dd, J 10, 2, CHOH), 1,67-1,12 (22H, m, (CH₂)₈ + C(CH₃)₂) y 0,88 (3H, t, J 7, CH₂CH₃).

40 **Ejemplo de Referencia 44(a): (3S,3'R) y**

Ejemplo de Referencia 44(b): (3S,3'S)-3-(3'-Hidroxi-2',2'-dimetildecanoil)amino-caprolactama

Se disolvieron ácido 2,2-dimetil-3-hidroxi decanoico (1,77 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (1,77 mmol) en THF (10 ml). Se añadió clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (1,77 mmol) y la reacción se agitó
45 a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió una solución de hidro-pirrolidin-5-carboxilato de (S,S)-3-amino-caprolactama 2 (2 mmol) y Na₂CO₃ (6 mmol) en agua (15 ml) y la reacción se agitó durante 18 horas. Después, el disolvente de reacción se retiró al vacío y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con tampón a pH 2 (Na₂SO₄ 0,5 M/NaHSO₄ 0,5 M) e hidróxido sódico acuoso diluido, y después se secó sobre Na₂SO₄ y se redujo al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 25%
50 en hexanos a acetato de etilo al 100%) para dar una mezcla de (3S,3'R) y (3S,3'S)-3-(3'-hidroxi-2',2'-dimetildecanoil)amino-caprolactamas (557 mg, 88%); δ_H (500 MHz, CDCl₃) 7,28 (1H, d, J 6, NHCH un isómero), 7,25 (1H, d, J 6, NHCH, un isómero), 6,62-6,48 (1H, m a, NHCH₂, ambos isómeros), 4,53-4,42 (1H, m, NCH, ambos isómeros), 3,77 (1H, d a, J, 6, OH, un isómero), 3,63 (1H, d a, J, 6, OH, un isómero), 3,47-3,36 (1H, m, CHOH, ambos isómeros), 3,32-3,17 (2H, m, NCH₂, ambos isómeros), 2,07-1,92 (2H, m, lactama CH x 2, ambos isómeros), 1,87-1,71 (2H, m, lactama CH x 2, ambos isómeros), 1,60-1,17 (21H, m, lactama CH x 2 + cadena (CH₂)₈ + CH₃, ambos isómeros), 1,14 (3H, s, CCH₃, ambos isómeros) y 0,84 (3H, t, J 7, CH₂CH₃, ambos isómeros); δ_C (125 MHz, CDCl₃) 177,6, 177,2, 175,8 (CO, ambos isómeros), 77,8, 77,4 (CHOH), 52,1 (NCH, ambos isómeros), 45,9, 45,8 (C(CH₃)₂), 42,1, 42,0 (NCH₂), 31,9 (x 2) 31,6, 31,3, 30,9, 29,6 (x 4), 29,3, 28,8, 27,9, 26,7, 26,6, 22,6 (CH₂), 23,7, 23,5, 21,1, 20,4 y 14,1 (CH₃);
55 60

Ejemplo de Referencia 45: Ácido 2,2-dimetil-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-propiónico (Intermedio)

Se disolvieron ácido 2,2-dimetil-3-hidroxi propiónico (100 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (210 mmol) en diclorometano (50 ml), se añadió ácido para-toluenosulfónico (10 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente

durante 3 horas. Después, el disolvente de reacción se retiró y el residuo se disolvió en etanol (100 ml). Se añadió una solución de KOH (120 mmol) en agua (30 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. El disolvente de reacción se retiró al vacío y el residuo se repartió entre agua y éter dietílico. La capa acuosa se acidificó con tampón a pH 2 (Na₂SO₄ 0,5 M/NaHSO₄ 0,5 M) y después se extrajo con éter dietílico. Después, la capa de éter dietílico se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró al vacío para dar ácido 2,2-dimetil-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-propiónico en forma de un aceite (20,0 g, >95%); δ_{H} (400 M, CDCl₃) 4,62 (1H, t, J 3,5, CHO), 3,82 (1H, ddd, J 12, 9, 3, anillo CH₂O), 3,75 (1H, d, J 12, cadena CH₂O), 3,55-3,46 (1H, m, anillo CH₂O), 3,40 (1H, d, J 12, cadena CH₂O), 1,90-1,45 (6H, m, (CH₂)₃), 1,25 (3H, s, CH₃) y 1,23 (3H, s, CH₃).

10 **Ejemplo de Referencia 46: (S)-(2',2'-Dimetil-3'-hidroxi-propionil)amino-caprolactama**

Se disolvieron ácido 2,2-dimetil-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-propiónico (4,65 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (4,65 mmol) y carbonil diimidazol (4,50 mmol) en THF (30 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, una solución de hidro-pirrolidin-5-carboxilato de (S,S)-3-amino-caprolactama 2 (5 mmol), se añadió Na₂CO₃ (15 mmol) en agua (30 ml) y la reacción se agitó durante 18 horas. Después, el THF se retiró de la reacción por destilación al vacío y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre Na₂SO₄ y se redujo al vacío. El residuo se disolvió en MeOH, y se añadió cloruro de acetilo (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, y después se redujo al vacío para dar (S)-(2'-dimetil-3'-hidroxi propionil)amino-caprolactama en forma de un sólido (854 mg, 83%); p.f. 97-

20 99 °C; $[\alpha]_D^{25}$ (c = 0,5, CHCl₃) +30,0; δ_{H} (400 M, CDCl₃) 7,24 (1H, d, J 5,0, CHNH), 6,38 (11H, s a, CH₂NH), 4,49 (1H, dd, J 10, 6, CHNH), 3,54 (1H, d, J 11, CHHOH), 3,49 (1H, d, J 11, CHHOH), 3,33-3,20 (2H, m, CH₂NH), 2,03-1,96 (2H, m, 2 x anillo CH), 1,87-1,72 (2H, m, 2 x anillo CH), 1,50-1,30 (2H, m, 2 x anillo CH), 1,20 (3H, s, CH₃) y 1,18 (3H, s, CH₃); δ_{C} (125 MHz, CDCl₃) 177,2, 176,0 (CO), 69,9 (CHOH), 52,1 (NHCHCO), 43,2 (CCO), 41,9 (CH₂N), 31,1, 28,8, 27,9 (CH₂ lactama), 22,4 y 22,3 (CH₃);

25

Ejemplo de Referencia 16: (S)-(3'-Cloro-2'-(clorometil)-2'-metilpropionil)amino-caprolactama

Se añadieron hidro-pirrolidin-5-carboxilato de (S,S)-3-amino-caprolactama 2 (5 mmol) y Na₂CO₃ (15 mmol) en agua (15 ml) a una solución de cloruro de 3,3'-dicloropivaloilo (5 mmol) en diclorometano (15 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 12 horas. Después, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se redujeron al vacío. El residuo se recrystalizó en hexano para dar (S)-(3'-cloro-2'-(clorometil)-2'-metilpropionil)amino-caprolactama

30

(973 mg, 69%); p.f. (hexanos) 95-96 °C; $[\alpha]_D^{25}$ (c = 0,5, CHCl₃) +16,4; δ_{H} (500 MHz, CDCl₃) 7,33 (1H, d, J 5,0, CHNH), 6,82-6,62 (1H, m a, CH₂NH), 4,49 (1H, ddd, J 11, 5,5, 1,5, CHNH), 3,78 (1H, d, J 11, CHHCl), 3,74 (1H, d, J 11, CHHCl), 3,69 (1H, d, J 11, CHHCl), 3,66 (1H, d, J 11, CHHCl), 3,29-3,17 (2H, m, CH₂NH), 2,05 (1H, s a, J 13,5, anillo CH), 2,01-1,93 (1H, m, anillo CH), 1,87-1,71 (2H, m, 2 x anillo CH) y 1,49-1,31 (5H, m, 2 x anillo CH + CH₃); δ_{C} (125 MHz, CDCl₃) 175,4, 170,6 (CO), 52,6 (NHCHCO), 49,1 (CCO), 48,7, 48,6 (CH₂Cl), 42,1 (CH₂N), 31,1, 28,8, 27,9 (CH₂ lactama) y 18,9 (CH₃).

35

40 **Estudio farmacológico de los productos de la invención**

Inhibición de la migración de leucocitos inducida por la MCP-1

Principios del ensayo

45

La actividad biológica de los compuestos de la actual invención puede ser demostrada usando cualquiera del amplio abanico de ensayos funcionales de migración de leucocitos *in vitro*, incluyendo, pero no limitándose a, la cámara de Boyden y los ensayos de migración transpocillo relacionados, ensayos de migración con agarosa y cámaras de visualización directa, tales como la cámara de Dunn.

50

Por ejemplo, para demostrar la inhibición de la migración de leucocitos en respuesta a quimiocinas (pero no a otros factores quimiotácticos) se ha usado el sistema de ensayo transmicropocillo de 96 pocillos de Neuroprobe (Gaithersburg, MD, EE.UU.). En principio, este ensayo consiste en dos cámaras separadas por una membrana porosa. Se coloca al factor quimiotáctico en el compartimento inferior y las células se colocan en el compartimento superior. Después de la incubación durante un periodo a 37°C las células se mueven hacia el factor quimiotáctico, y el número de células en el compartimento inferior es proporcional a la actividad del factor quimiotáctico (con respecto a una serie de control).

55

60

Este ensayo puede usarse con un abanico de diferentes poblaciones de leucocitos. Por ejemplo, pueden usarse leucocitos de sangre periférica humana recién preparados. Alternativamente pueden prepararse subconjuntos de leucocitos, incluyendo células polimorfonucleares o linfocitos o monocitos, usando métodos bien conocidos por los expertos en la materia, tales como una centrifugación en gradiente de densidad o separaciones con perlas magnéticas.

Alternativamente, pueden usarse líneas celulares inmortales que han sido ampliamente validadas como modelos de leucocitos de sangre periférica humana, incluyendo, pero no limitándose a, células THP-1 como un modelo de monocitos, o células Jurkat como un modelo de linfocitos T indiferenciados.

- 5 Aunque es aceptable un abanico de condiciones para el ensayo para demostrar la inhibición de la migración de leucocitos inducida por quimiocinas, aquí se proporciona un ejemplo específico.

Materiales

- 10 Los sistemas de migración transpocillo son elaborados por Neuroprobe, Gaithersburg, MD, EE.UU. Las placas usadas son placas ChemoTx (Neuroprobe 101-8) y placas transparentes de 30 μ l (Neuroprobe MP30). La disolución salina equilibrada de Gey se adquirió en Sigma (Sigma G-9779). La BSA exenta de ácidos grasos se adquirió en Sigma (Sigma A-8806). El MTT, es decir, el bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio, se adquirió en Sigma (Sigma M-5655).
- 15 El RPMI-1640 sin rojo fenol se adquirió en Sigma (Sigma R-8755). Se usó la línea celular THP-1 (European Cell culture Collection) como población de células leucocitarias.

Protocolo de la prueba

- 20 Se usa el siguiente procedimiento para probar los compuestos de la invención en una migración de leucocitos inducida por la MCP-1:

25 En primer lugar se prepara la suspensión celular que se va a colocar el compartimento superior. Las células THP-1 son sedimentadas mediante centrifugación (770 x g; 4 min) y lavadas con disolución salina equilibrada de Gey con 1 mg/ml de BSA (GBSS + BSA). Después se repite este lavado y las células se vuelven a sedimentar antes de ser resuspendidas en un pequeño volumen de GBSS + BSA para su recuento, usando, por ejemplo, un hemocitómetro estándar.

- 30 Entonces se ajusta el volumen de GBSS + BSA dependiendo del número de células presentes, de forma que las células estén a una densidad final de $4,45 \times 10^6$ células por ml de GBSS + BSA. Esto asegura que hay 100.000 células THP-1 en cada 25 μ l de la disolución que se colocará en la cámara superior de la placa.

35 Para probar la capacidad de un único compuesto para inhibir la migración inducida por MCP-1, es necesario preparar dos lotes de células. La suspensión de células THP-1 a $4,45 \times 10^6$ células/ml se divide en dos recipientes. A un recipiente se añade el inhibidor en prueba a una concentración final apropiada, en un vehículo apropiado (por ejemplo a 1 μ M en no más de un 1% de DMSO). Al segundo recipiente se añade un volumen igual de GBSS + BSA más vehículo según sea apropiado (por ejemplo, no más de un 1% de DMSO) para que actúe como control.

40 A continuación se prepara la disolución del factor quimiotáctico que se va a colocar en el compartimento inferior. La MCP-1 se diluye en GBSS + BSA para dar una concentración final de 25 ng/ml. Esto se divide en dos recipientes, igual que para la suspensión celular. A un recipiente se añade el compuesto de prueba a la misma concentración final a la que se añadió a la suspensión celular, mientras que al otro recipiente se añade un volumen igual de GBSS + BSA más vehículo según sea apropiado (por ejemplo, no más de un 1% de DMSO).

45 Nótese que debe tenerse en cuenta el volumen de líquido que se necesita añadir para realizar la adición del compuesto de prueba cuando se establece la concentración final de MCP-1 en la disolución del compartimento inferior y la concentración final de las células del compartimento superior.

50 Una vez preparadas las disoluciones de factor quimiotáctico de los pocillos inferiores y las disoluciones celulares de las cámaras debería ensamblarse la cámara de migración. Colocar 29 μ l de la disolución del factor quimiotáctico apropiado en el pocillo inferior de la cámara. Los ensayos deberían realizarse al menos con determinaciones por triplicado para cada condición. Una vez que se hayan llenado todas las cámaras, aplicar la membrana porosa a la cámara según las instrucciones del fabricante. Finalmente, aplicar 25 μ l de la disolución celular apropiada en cada cámara superior. Se coloca una tapa de plástico sobre todo el aparato para evitar la evaporación.

55 La cámara ensamblada se incuba a 37°C, con un 5% de CO₂, durante 2 horas. También se incuba una suspensión de células en GBSS + BSA en condiciones idénticas en un tubo: estas células se usarán para construir una curva estándar para determinar el número de células que han migrado hacia la cámara inferior en cada condición.

60 Al final de la incubación la suspensión celular líquida se retira suavemente de la cámara superior y se añaden 20 μ l de EDTA 20 mM en PBS enfriado en hielo a la cámara superior, y el aparato se incuba a 4°C durante 15 min. Este procedimiento provoca que cualquier célula adherida a la parte inferior de la membrana caiga en la cámara inferior.

65 Después de esta incubación el filtro se enjuaga cuidadosamente con GBSS + BSA para eliminar el EDTA, y después se retira el filtro.

Entonces puede determinarse el número de células que han migrado hasta la cámara inferior en cada condición mediante varios métodos, incluyendo el recuento directo, el marcaje con marcadores fluorescentes o radiactivos o mediante el uso de un colorante vital. Típicamente, utilizamos el colorante vital MTT. Se añaden 3 μ l de disolución madre de MTT a cada pocillo, y después se incuba la placa a 37°C durante 1 - 2 horas, tiempo durante el cual las enzimas deshidrogenasas de las células convierten el MTT soluble en un producto de formazán insoluble azul que puede ser cuantificado espectrofotométricamente.

En paralelo se establece una curva estándar de 8 puntos. Partiendo del número de células añadidas a cada cámara superior (100.000) y disminuyendo en diluciones sucesivas de 2 veces en GBSS + BSA, se añaden las células a una placa en 25 μ l, con 3 μ l de disolución madre de MTT añadidos.

La placa de la curva estándar se incuba al lado de la placa de migración.

Al final de esta incubación se extrae cuidadosamente el líquido de las cámaras inferiores, teniendo cuidado de no alterar el producto de formazán precipitado. Después de dejar secar al aire brevemente, se añaden 20 μ l de DMSO a cada cámara inferior para solubilizar el pigmento azul, y se determina la absorbancia a 595 nm usando un lector de placas de 96 pocillos. La absorbancia se interpola entonces a la curva estándar para estimar el número de células en cada cámara inferior.

La migración estimulada por la MCP-1 se determina restando el número medio de células que alcanzó el compartimento inferior en los pocillos en los que no se había añadido MCP-1 del número medio de células que alcanzó el compartimento inferior en el que había presente MCP-1 a 25 ng/ml.

El impacto de la sustancia de prueba se calcula comparando la migración inducida por la MCP-1 que se produjo en presencia o ausencia de varias concentraciones de la sustancia de prueba. Típicamente, la inhibición de la migración se expresa como un porcentaje de la migración total inducida por la MCP-1 que fue bloqueada por la presencia del compuesto. Para la mayoría de los compuestos se construyó un gráfico de dosis-respuesta determinando la inhibición de la migración inducida por la MCP-1 que se produce en un abanico de diferentes concentraciones del compuesto (que varía típicamente desde 1 nM hasta 1 μ M, o mayor en el caso de compuestos poco activos). Entonces se expresa la actividad inhibidora de cada compuesto como la concentración de compuesto requerida para reducir la migración inducida por la MCP-1 en un 50% (la concentración DE₅₀).

Resultados

Se probaron los compuestos de los ejemplos 1 a 14 y 16, y de los ejemplos de referencia 1 a 7, 9 a 20, 25, 26, 27, 30, 34, 35, 40, 41 y 46, y se demostró que tenían una DE₅₀ de 100 nM o menos en esta prueba.

Enantioselectividad

Se sintetizaron los enantiómeros (S) y (R) de tres miembros diferentes de la serie de la aminocapro lactama para determinar si la actividad biológica mostraba enantioselectividad.

Se realizó la comparación entre los compuestos de los ejemplos de referencia 1 y 7, entre los compuestos de los ejemplos de referencia 10 y 11, y entre los compuestos de los ejemplos 1 y 2.

Se determinaron las curvas de dosis-respuesta para cada uno de los cuatro compuestos de los ejemplos de referencia 1, 7, 10 y 11 como inhibidores de la migración de las células THP-1 inducida por la MCP-1 usando el ensayo de migración transpocillo, y se muestran en la Figura 1. En ambos casos el enantiómero (S) era significativamente (10 - 50 veces) más activo que el enantiómero (R).

Se obtuvieron datos muy similares usando los compuestos de los ejemplos 1 y 2, de forma que el enantiómero (S) era significativamente (10 - 50 veces) más activo que el enantiómero (R).

Estos datos, para los tres miembros ejemplares de la serie de la aminocapro lactama, demuestran que para la aplicación de los compuestos de la presente invención como agentes antiinflamatorios *in vivo* es preferible usar el enantiómero (S) puro del compuesto, en lugar de la mezcla racémica de los dos enantiómeros o el enantiómero (R) puro.

Actividad *in vivo* de los compuestos de la invención:

Se determinó la actividad antiinflamatoria de los compuestos de la invención *in vivo* usando un modelo de endotoxemia subletal inducida por LPS. Se pretrataron ratones macho adultos CD-1 (n = 6 por grupo) con varios agentes (vehículo, compuestos de la invención o agentes de control positivo tales como el esteroide dexametasona) mediante inyección subcutánea 30 minutos antes de una prueba de provocación de una inflamación aguda con 750 μ g de lipopolisacárido bacteriano (de *E. Coli* 01111:B4; catálogo de Sigma # L-4130) por vía intraperitoneal. El

vehículo fue en cada caso DMSO al 0,6%, carboximetil celulosa al 1%, o alternativamente carboximetil celulosa al 1 % sola. Para algunos de los compuestos, esta formulación da como resultado una suspensión finamente dividida más que una disolución transparente. Dos horas después de la prueba de provocación con LPS, los animales fueron sacrificados y se extrajo sangre mediante función cardíaca. Se determinó el nivel de la citocina proinflamatoria TNF-
5 alfa usando el ELISA QuantikineM (R&D Systems) para el TNF-alfa murino, y se presentó como la media \pm el error estándar para cada grupo.

Los ratones que no recibieron la prueba de provocación con LPS tenían unos niveles circulantes muy bajos de TNF-
10 alfa (típicamente de 10 pg/ml). Unas 2 horas después de la prueba de provocación con LPS, esto había aumentado en más de 1.000 veces hasta una media de 20.000 pg/ml, lo que representa un índice sensible de activación inflamatoria. El pretratamiento con fármacos antiinflamatorios conocidos (tal como el esteroide dexametasona) redujo la estimulación del TNF-alfa en hasta un 85 - 95%, dependiendo de la dosis administrada.

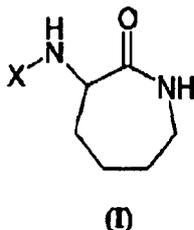
En este modelo se probaron todo los compuestos de los ejemplos 1 y 5, y los compuestos de los ejemplos de
15 referencia 7, 9 y 10. Los cinco compuestos eran capaces de bloquear la estimulación del TNF-alfa en un grado similar a la dexametasona, cuando se administraban a una dosis adecuada. Los cinco compuestos eran máximamente activos a una dosis inferior a 1 mg/kg.

En una serie de experimentos por separado, se administraron los compuestos de la invención a animales como una
20 suspensión oral, formulada de la misma forma que para los experimentos de dosificación subcutánea, seguido 1 hora después por la prueba de provocación con LPS exactamente como se describió anteriormente. En este modelo se probaron todos los compuestos de los ejemplos 1 y 5, y los compuestos de los ejemplos de referencia 7, 9 y 10, los cinco compuestos eran capaces de bloquear la estimulación del TNF-alfa cuando se administraban por vía oral a una dosis adecuada. Los cinco compuestos eran máximamente activos a una dosis inferior a 30 mg/kg.

25

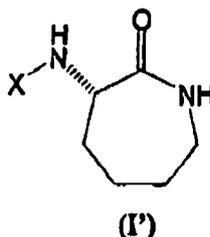
REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una alteración inflamatoria elegida del grupo formado por esclerosis múltiple, infarto, enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio, angina de pecho inestable, aterosclerosis, vasculitis, infección o replicación vírica, asma, osteoporosis, crecimiento tumoral, artritis reumatoide, rechazo en el trasplante de órganos, retraso funcional en injertos u órganos, psoriasis, heridas cutáneas, malaria, tuberculosis, alergias, enfermedad de Alzheimer, supresión de la respuesta inmunitaria, ALS y fibrosis:



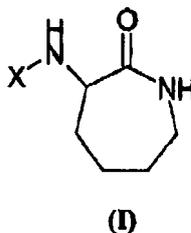
- 10 en la que
X es $-\text{CO}-\text{R}^1$ o $-\text{SO}_2-\text{R}^2$,
 R^1 es un radical alquilo, haloalquilo, alquenilo o alquinilo de 4 a 20 átomos de carbono que está di-sustituido en el carbono de R^1 unido directamente al carbono carbonilo de X con los mismos o diferentes grupos seleccionados entre: radicales alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, alquinilo o alquilamino, de tal forma que R^1 es de 4 a 20 átomos de carbono; y R^2 es un radical alquilo lineal o ramificado de 4 a 20 átomos de carbono.

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (I') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



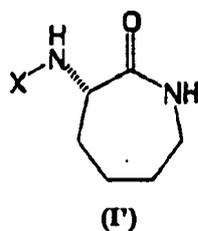
- 20 en la que X tiene el mismo significado que en la reivindicación 1.

3. Una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo:



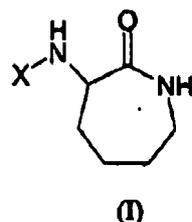
- 25 en la que
X es $-\text{CO}-\text{R}^1$ o $-\text{SO}_2-\text{R}^2$,
 R^1 es un radical alquilo, haloalquilo, alquenilo o alquinilo de 4 a 20 átomos de carbono que está di-sustituido en el carbono de R^1 unido directamente al carbono carbonilo de X con los mismos o diferentes grupos seleccionados entre: radicales alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, alquinilo o alquilamino, de tal forma que R^1 es de 4 a 20 átomos de carbono; y R^2 es un radical alquilo lineal o ramificado de 4 a 20 átomos de carbono.

4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el compuesto es un compuesto de fórmula (I') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



en la que X tiene el mismo significado que en la reivindicación 3.

5. Un compuesto de fórmula general (I):



5

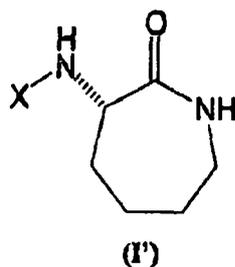
en la que

X es $-\text{CO}-\text{R}^1$ o $-\text{SO}_2-\text{R}^2$,

R^1 es un radical alquilo, haloalquilo, alquenilo o alquinilo de 4 a 20 átomos de carbono que está di-sustituido en el carbono de R^1 unido directamente al carbono carbonilo de X con los mismos o diferentes grupos seleccionados entre: radicales alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, alquinilo o alquilamino, de tal forma que R^1 es de 4 a 20 átomos de carbono; y R^2 es un radical alquilo lineal o ramificado de 4 a 20 átomos de carbono.

10

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, que tiene una fórmula general (I'):



15 en la que X tiene el mismo significado que en la reivindicación 5.

7. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, o un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en los que el compuesto es (S)-3-(2',2'-dimetil-dodecanoil)amino-caprolactama o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

8. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, o un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en los que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 25
- (R)-3-(2',2'-Dimetil-dodecanoil)amino-caprolactama;
 - (S)-3-(2',2' -Dimetil-pentanoil)amino-caprolactama;
 - (S)-3-(2',2'-Dimetil-pent-4-enoil)amino-caprolactama;
 - (S)-3-(2',2'-Dimetil-propionil)amino-caprolactama;
 - (S)-3-(2',2'-Dimetil-butilil)amino-caprolactama;

30

 - (S,E)-3-(2',2'-Dimetil-dodec-4'-enoil)amino-caprolactama;
 - (S)-3-(2',2',5'-Trimetil-hex-4'-enoil)amino-caprolactama;
 - (S)-3-(2',2',5'-Trimetil-hexanoil)amino-caprolactama;
 - (S)-3-(Decanosulfonil)amino-caprolactama;
 - (S)-3-(Dodecanosulfonil)amino-caprolactama;

35

 - (S)-3-(Tetradecanosulfonil)amino-caprolactama;
 - (S)-3-(Hexadecanosulfonil)amino-caprolactama;
 - (S)-3-(Octadecanosulfonil)amino-caprolactama;
 - (S)-(3'-Cloro-2'-(clorometil)-2'-metilpropionil)amino-caprolactama;

40 y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

9. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, o un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en los que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en: (S)-3-(2',2'-dimetil-dodecanoil)amino-caprolactama, (S')-3-(2',2'-dimetil-propionil)amino-caprolactama y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

5
10. Compuestos, composiciones y usos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en los que los 4 a 20 átomos de carbono comprenden de 5 a 20 átomos de carbono, de 8 a 20 átomos de carbono, de 9 a 20 átomos de carbono, de 10 a 18 átomos de carbono, de 12 a 18 átomos de carbono, de 13 a 18 átomos de carbono, de 14 a 18 átomos de carbono, o de 13 a 17 átomos de carbono.

10
11. Un compuesto según se define en cualquiera de las reivindicaciones 5 - 10 para su uso en el tratamiento de una alteración inflamatoria elegida del grupo formado por esclerosis múltiple, infarto, enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio, angina de pecho inestable, aterosclerosis, vasculitis, infección o replicación vírica, asma, osteoporosis, crecimiento tumoral, artritis reumatoide, rechazo en el trasplante de órganos, retraso funcional en injertos u órganos, psoriasis, heridas cutáneas, malaria, tuberculosis, alergias, enfermedad de Alzheimer, supresión de la respuesta inmunitaria, ALS y fibrosis.

15