

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 600 320**

21 Número de solicitud: 201530960

51 Int. Cl.:

C07D 205/08 (2006.01)

A61K 31/397 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

03.07.2015

43 Fecha de publicación de la solicitud:

08.02.2017

Fecha de concesión:

07.11.2017

45 Fecha de publicación de la concesión:

15.11.2017

56 Se remite a la solicitud internacional:

PCT/ES2016/070483

73 Titular/es:

**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS (CSIC) (50.0%)**

C/ Serrano, nº 117

28006 Madrid (Madrid) ES y

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ (50.0%)

72 Inventor/es:

GONZÁLEZ MUÑIZ, Rosario;

PÉREZ DE VEGA, M^a Jesús;

BONACHE DE MARCOS, M^a Ángeles;

FERRER MONTIEL, Antonio;

FERNÁNDEZ CARVAJAL, Asia y

DE LA TORRE, Roberto

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS COMO ANTAGONISTAS DE CANALES TRPM8 Y SUS USOS**

57 Resumen:

Compuestos heterocíclicos como antagonistas de canales TRPM8 y sus usos.

La invención se refiere a compuestos derivados β -lactámicos, capaces de bloquear la activación de termorreceptores, en particular canales TRPM8 y a sus usos como agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades del sistema respiratorio (tos, asma, etc.), de la piel (prurito, dermatitis atópica, alérgica, psoriasis, etc.), del ojo (síndrome de ojo seco y lagrimeo excesivo), derivadas de la quimioterapia del cáncer (alodina al frío), así como el cáncer (melanoma, próstata, riñón, mama, páncreas, osteosarcoma, etc.), entre otras.

ES 2 600 320 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP 11/1986.

COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS COMO ANTAGONISTAS DE CANALES TRPM8
Y SUS USOS

DESCRIPCIÓN

5

La presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos, que son derivados β -lactámicos, capaces de bloquear la activación de termorreceptores, en particular canales TRPM8.

10

ESTADO DE LA TÉCNICA

15

Los canales termosensoriales, una subfamilia dentro de los receptores de potencial transitorio (TRP), se activan por cambios de temperatura, voltaje, presión, ácidos, ligandos endógenos y diferentes productos de origen natural. Estos canales, conocidos como termoTRPs, cubren todo el espectro de temperaturas, desde el frío nocivo ($<15^{\circ}\text{C}$) hasta el calor perjudicial ($>42^{\circ}\text{C}$). Además, las alteraciones en estos canales contribuyen a la hipersensibilidad térmica asociada a ciertos episodios dolorosos, además de estar implicados en la fisiopatología de varias enfermedades, como la inflamación, trastornos pulmonares, hipersensibilidad gastrointestinal, sensibilidad en la piel, neurodegeneración y cáncer.

20

25

Los receptores TRPM8 son canales permeables a Ca^{2+} que se identificaron inicialmente en células tumorales de próstata, pero que también están presentes a lo largo del tracto urogenital masculino, las arterias y las células epiteliales pulmonares. Estos canales se expresan en neuronas sensoriales primarias de la piel y las mucosas, actuando como sensores de temperaturas bajas ($10\text{-}33^{\circ}\text{C}$) y de productos químicos como mentol e icilina. En condiciones patológicas, cada vez hay más evidencias experimentales que confirman la sobre-expresión anómala de los canales TRPM8 en neuronas sensoriales después de lesión o inflamación, así como su participación en la alodinia y la hiperalgesia al frío. TRPM8 está también expresado en neuronas aferentes corneales implicadas en la regulación de la humedad de la superficie ocular.

30

35

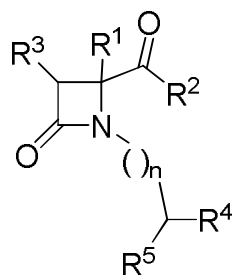
Entre los antagonistas TRPM8, se han reportado diferentes familias que tienen restos de benzotiofeno, bencimidazol y arilglicina como el esqueleto central (Calvo et al 2012 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 22: 1903-1907; Matthews et al 2012

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 22: 2922-2926; Parks et al 2011 Journal of Medicinal Chemistry 54: 233-247;,. Zhu et al 2013 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 23: 2234-2237.). Algunos de estos compuestos han mostrado actividades excelentes “in vitro” e “in vivo” en modelos animales de dolor inflamatorio y neuropático. El compuesto JNJ41876666, derivado de benzotiofeno, se ha utilizado, junto con otro antagonista, AMTB, y RNAi para determinar que la inhibición tanto de la expresión como de la función de los canales TRPM8 reduce la tasa de proliferación de células tumorales de próstata (Valero et al., 2012 PLoS ONE 7(12): e51825). El antagonista comercial N-(3-aminopropil)-2-[(3-metilfenil)metoxi]-N-(2-tienilmetil)benzamida AMTB también ha servido para demostrar que el bloqueo de canales TRPM8 es una nueva oportunidad terapéutica para el tratamiento de los síndromes de vejiga hiperactiva y dolorosa (Lashinger et al. 2008 American Journal of Physiology-Renal Physiology 295: F803-F810).

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona unos compuestos heterociclícos con actividad muy significativa como bloqueadores de los termorreceptores, en particular el TRPM8. La actividad bloqueadora de los mencionados canales, que presentan estos compuestos permite utilizarlos como agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades del sistema respiratorio (tos, asma, etc.), de la piel (prurito, dermatitis atópica, alérgica, psoriasis, etc.), del ojo (síndrome de ojo seco y lagrimeo excesivo) de la quimioterapia del cáncer (alodinia al frío), así como el cáncer (melanoma, próstata, riñón, mama, páncreas, osteosarcoma, etc.).

Por tanto, un primer aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables o estereoisómero de los mismos (a partir de ahora compuesto de la invención):



(I)

donde:

R^1 se selecciona de entre alquilo(C_1-C_4), sustituido o no sustituido, aralquilo (C_1-C_4), sustituido o no sustituido, heteroaralquilo(C_1-C_4), sustituido o no sustituido, arilo, sustituido o no sustituido, y heteroarilo, sustituido o no sustituido,;

5 R^2 se selecciona de entre un grupo $-OR^6$ y $-NR^7R^8$;

R^3 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo(C_1-C_4), sustituido o no sustituido,;

R^4 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo(C_1-C_4), sustituido o no sustituido, aralquilo(C_1-C_4), sustituido o no sustituido, heteroaralquilo(C_1-C_4), sustituido o no sustituido, arilo, sustituido o no sustituido, y $-COR^9$;

10 R^5 se selecciona de $-NR^{11}R^{10}$;

R^8 se selecciona entre hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) y aralquilo (C_1-C_4), heteroarilo, heteroarilalquilo(C_1-C_4) y $-CH(R^{13})COOR^{12}$;

R^6 , R^{11} , R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), sustituido o no sustituido, aralquilo (C_1-C_4), sustituido o no sustituido, heteroaralquilo(C_1-C_4), sustituido o no sustituido, y arilo, sustituido o no sustituido;

15 R^7 y R^{12} se seleccionan de entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_6), sustituido o no sustituido;

R^9 se selecciona de entre $-OR^6$ y $-NR^7R^8$;

R^{10} se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), sustituido o no sustituido, y aralquilo (C_1-C_4), sustituido o no sustituido, $COOR^{14}$; y

20 n es 1, 2, 3 o 4.

El término “alquilo” se refiere, en la presente invención, a cadenas hidrocarbonadas saturadas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, etc. Preferiblemente y de manera particular para algunos radicales el grupo alquilo tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, por ejemplo, sin limitarse, a metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, isobutilo o *sec*-butilo. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como alquinilo, alquenilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxycarbonilo, carbamoilo, amino o nitro.

El término “arilo”, se refiere, en la presente invención, a anillos aromáticos, sencillos o múltiples, que tienen entre 6 a 18 átomos de carbono en la parte del anillo, tales como pero sin limitarse a, fenilo, naftilo, difenilo, indenilo, fenantrilo, fluorenilo o antracilo. Preferiblemente el grupo arilo tiene de 6 a 12 átomos de carbono y más preferiblemente el grupo arilo es un fenilo. Los radicales arilo pueden estar

opcionalmente sustituidos en cualquiera de sus posiciones por uno o más sustituyentes o dos sustituyentes formando un ciclo condensado al arilo y se seleccionan independientemente entre tales como alquilo, alquenilo, alquinilo, O-alquilo, O-arilo, halógeno, hidroxilo, amino, amino sustituido, ácido carboxílico, éster carboxílico o carboxamida.

El término “heteroarilo” se refiere a un arilo, que contiene entre 5 y 12 átomos de carbono y al menos un átomo distinto de carbono, tales como S, N, ó O, formando parte del anillo aromático. Por ejemplo, sin limitarse a piridina, pirazina, pirimidina ó piridazina. Los radicales heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos en cualquiera de sus posiciones por uno o más sustituyentes o dos sustituyentes formando un ciclo condensado al arilo y se seleccionan independientemente entre tales como alquilo, alquenilo, alquinilo, O-alquilo, O-arilo, halógeno, hidroxilo, amino, amino sustituido, ácido carboxílico, éster carboxílico o carboxamida.

Por “aralquilo” se entiende en la presente invención a un grupo arilo, como se ha definido anteriormente, unido al resto de la molécula por un grupo alquilo C₁-C₄, como se ha definido anteriormente. Un ejemplo, no limitante, de aralquilo es un grupo bencilo o fenetilo. Los radicales aralquilo pueden estar opcionalmente sustituidos en cualquiera de sus posiciones por uno o más sustituyentes o dos sustituyentes formando un ciclo condensado al arilo y se seleccionan independientemente entre tales como alquilo, alquenilo, alquinilo, O-alquilo, O-arilo, halógeno, hidroxilo, amino, amino sustituido, ácido carboxílico, éster carboxílico o carboxamida

El término “heteroaralquilo” se refiere, en la presente invención, a un grupo heteroarilo, como se ha definido anteriormente, unido al resto de la molécula por un grupo alquilo C₁-C₄, como se ha definido anteriormente. Los radicales heteroaralquilo pueden estar opcionalmente sustituidos en cualquiera de sus posiciones por uno o más sustituyentes o dos sustituyentes formando un ciclo condensado al arilo y se seleccionan independientemente entre tales como alquilo, alquenilo, alquinilo, O-alquilo, O-arilo, halógeno, hidroxilo, amino, amino sustituido, ácido carboxílico, éster carboxílico o carboxamida.

Los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, representados por la fórmula (I) descrita anteriormente, pueden incluir mezcla racémica, enantiómeros puros, mezclas diastereoisoméricas, diastereoisómeros puros, dependiendo de la

presencia de uno o más elementos estereogénicos, o isómeros, dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo, Z, E). Los isómeros individuales, enantiómeros o diastereómeros y las mezclas de los mismos se incluyen dentro del ámbito de la aplicación de la presente invención.

5

En una realización preferida, R^1 es alquilo(C_1-C_4) o aralquilo(C_1-C_4), más preferiblemente R^1 es alquilo(C_1-C_2), bencilo o fenetilo, aún más preferiblemente R^1 es metilo o bencilo.

10

En otra realización preferida, cuando R^2 es $-OR^6$, R^6 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_4) o bencilo, más preferiblemente hidrógeno, metilo, *tert*-butilo o bencilo.

15

En otra realización preferida, cuando R^2 es $-NR^7R^8$; R^8 se selecciona entre hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), aralquilo(C_1-C_4), heteroarilo, heteroaralquilo(C_1-C_4) y $-\text{CH}(R^{13})\text{COOR}^{12}$ y/o R^7 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo(C_1-C_4), más preferiblemente R^7 es hidrógeno o metilo y/o R^8 se selecciona entre bencilo, heteroarilo, heteroaralquilo(C_1) y $-\text{CH}(R^{13})\text{COOR}^{12}$; R^{13} es preferiblemente hidrógeno, metilo o bencilo y/o R^{12} es preferiblemente hidrógeno o metilo.

20

En otra realización preferida, R^3 es hidrógeno o metilo.

En otra realización preferida, R^4 es aralquilo(C_1-C_4) o $-\text{COR}^9$. Más preferiblemente, R^4 es bencilo, $-\text{COOR}^{14}$ o $-\text{CONR}^7R^8$.

25

Cuando R^4 es $-\text{COOR}^{14}$, preferiblemente R^{14} es hidrógeno, alquilo(C_1-C_4) o bencilo, más preferiblemente hidrógeno, metilo, *tert*-butilo o bencilo.

30

Cuando R^4 es $-\text{CONR}^7R^8$; preferiblemente R^7 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo(C_1-C_4), más preferiblemente hidrógeno o metilo y aún más preferiblemente hidrógeno, y/o R^8 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) y aralquilo(C_1-C_4), heteroarilo, heteroaralquilo(C_1-C_4) y $-\text{CH}(R^{13})\text{COOR}^{12}$, más preferiblemente bencilo o $-\text{CH}(R^{13})\text{COOCH}_3$, donde R^{13} se selecciona preferiblemente entre bencilo, metilo, heteroaralquilo(C_1) o heteroarilo, y aún más preferiblemente entre bencilo, metilo, piridinmetil o piridina.

35

En una realización preferida, R⁵ es –NR¹¹R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan de entre hidrógeno, metilo y bencilo; y/o R¹⁰ se selecciona entre hidrógeno, metilo, bencilo y COOR¹⁴; donde R¹⁴ es metilo, terc-butilo o bencilo.

- 5 En otra realización preferida el compuesto de la invención se selecciona de la lista que consiste en:
- 4*R,S*-Bencil-4-metoxicarbonil-1-[(3'*S*-*terc*-butoxicarbonilamino-3'-benziloxicarbonil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 4*R,S*-Bencil-4-metoxicarbonil-1-[(3'*S*-*terc*-butoxicarbonilamino-3'-metiloxicarbonil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 10 4*R,S*-Bencil-4-benciloxicarbonil-1-[(3'*S*-*terc*-butoxicarbonilamino-3'-benciloxicarbonil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 4*S*-Bencil-4-benciloxicarbonil-1-[(3'*S*-*terc*-butoxicarbonilamino-3'-benciloxicarbonil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 15 4*R*-Bencil-4-benciloxicarbonil-1-[(3'*S*-*terc*-butoxicarbonilamino-3'-benciloxicarbonil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 4*R,S*-Bencil-4-benciloxicarbonil-1-[(3'*S*-*terc*-butoxicarbonilamino-3'-benciloxicarbonil)prop-1'-il]-(3*R,S*)-metil-2-oxoazetidina
- 4*R,S*-Metil-4-metoxicarbonil-1-[(3'*S*-*terc*-butoxicarbonilamino-3'-benciloxicarbonil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 20 4*R,S*-Bencil-4-metoxicarbonil-1-[(3'*S*-benciloxicarbonilamino-3'-*terc*-butoxicarbonil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 4*R,S*-Metil-4-metoxicarbonil-1-[(3'*S*-benciloxicarbonilamino-3'-*terc*-butoxicarbonil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 25 4*R,S*-Bencil-1-[4'*S*-(*N*-Benciloxicarbonil-*N*-metil)amino-4'-metoxicarbonil]but-1-il]-4-*terc*-butoxicarbonil-2-oxoazetidina
- 4*R,S*-Bencil-1-[4'*S*-(*N*-metil)amino-4'-metoxicarbonil]but-1-il]-4-*terc*-butoxicarbonil-2-oxoazetidina
- 4*R,S*-Bencil-4-benciloxicarbonil-1-[(4'*S*-*terc*-butoxicarbonilamino-4'-benciloxicarbonil)but-1-il]-2-oxoazetidina
- 30 4*R,S*-Bencil-*N*-[(4'*S*-benziloxicarbonilamino-4'-metoxicarbonil)but-1-il]-4-*terc*-butoxicarbonil-2-oxoazetidina
- 4'*S*-*N*-[(4'-Benziloxicarbonilamino-4'-metoxicarbonil)but-1-il]-4*R,S*-*terc*-butiloxicarbonil-4-metil-2-oxoazetidina
- 35 4*R,S*-Bencil-4-benciloxicarbonil-1-[(2'*S*-benciloxicarbonilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina

- 4*R*,*S*-Bencil-4-benciloxicarbonil-1-[(2'*R*-benciloxicarbonilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 4*S*-Bencil-4-benciloxicarbonil-3*S*-metil-1-[(2'*S*-benciloxicarbonilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 5 4*R*-Bencil-4-benciloxicarbonil-3*R*-metil-1-[(2'*S*-benciloxicarbonilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 4*R*-Bencil-4-benciloxicarbonil-3*R*-metil-1-[(2'*R*-benciloxicarbonilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 4*S*-4-Bencil-4-benciloxicarbonil-3*S*-metil-1-[(2'*R*-benciloxicarbonilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 10 4*S*-Benciloxicarbonil-3*S*,4*S*-dimetil-1-[(2'*R*-benciloxicarbonilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 4*R*,*S*-Bencil-4-benciloxicarbonil-1-[(2'*S*-dibencilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 4*S*-Bencil-]- (4-benciloxicarbonil-3*S*-metil-1-[(2'*S*-dibencilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 15 4*R*-Bencil-4-benciloxicarbonil-3*R*-metil-1-[(2'*S*-dibencilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 4*R*,*S*-Bencil-4-metoxicarbonil-1-[(2'*S*-dibencilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 4*R*,*S*-Bencil-4-*terc*-butoxicarbonil-1-[(2'*S*-dibencilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 20 4*S*-Bencil-3*S*-metil-4-metoxicarbonil-1-[(2'*S*-dibencilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 4*S*-Bencil-4-*terc*-butoxicarbonil-3*S*-metil-1-[(2'*S*-dibencilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 25 4*S*-Bencil-4-*terc*-butoxicarbonil-3*S*-metil-1-[(2'*S*-bencilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 4*S*-Bencil-4-*terc*-butoxicarbonil-3*S*-metil-1-[(2'*S*-amino-3'-fenil)prop-1-il]-2-oxoazetidina
- 4*S*-Bencil-4-*terc*-butoxicarbonil-3*S*-metil-1-[2'*S*-benciloxicarbonilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 30 4*S*-Bencil-4-*terc*-butoxicarbonil-3*S*-metil-1-[(2'*S*-*terc*-butoxicarbonilamino-3-fenil)prop-1'-il]-4-oxoazetidina
- 4*R*,*S*-Bencil-4-carboxi-1-[3'*S*-*tert*-butoxicarbonilamino-3'-carboxi)prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 4*R*,*S*-Bencil-1-[4'*S*-*tert*-butoxicarbonilamino-4'-carboxi)but-1'-il]-4-carboxi-2-oxoazetidina
- 35

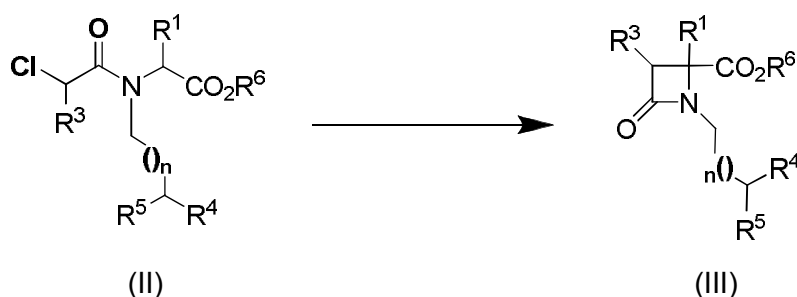
- 4S-Bencil-4-[(N-bencil)carbamoil]-1-[(3'S-*tert*-butoxicarbonilamino-3'-[(N-bencil)carbamoil]prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 4R,S-Bencil-1-[4'S-*tert*-butoxicarbonilamino-4'-[(N-bencil)carbamoil]but-1'-il]-4-[(N-bencil)carbamoil]-2-oxoazetidina
- 5 4S-4-Bencil-4-[(N-bencil)carbamoil]-3S-metil-1-[3'S-*tert*-butoxicarbonilamino-3'-[(N-bencil)carbamoil]prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 4R-4-Bencil-4-[(N-bencil)carbamoil]-3R-metil-1-[3'S-*tert*-butoxicarbonilamino-3'-[(N-bencil)carbamoil]prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 4S-Bencil-4-[N-[(piridin-4''-il)metil]carbamoil]-1-[(3'S-*tert*-butoxicarbonilamino-3'-[N-[(piridin-4''-il)metil]carbamoil]prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 10 4R-Bencil-4-[N-[(piridin-4''-il)metil]carbamoil]-1-[3'S-*tert*-butoxicarbonilamino-3'-[N-[(piridin-4''-il)metil]carbamoil]prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 4R,S-Bencil-4-[(N-piridin-3-il)carbamoil]-1-[(3'S-*tert*-butoxicarbonilamino-3'-[(N-piridin-3-il)carbamoil]prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 15 4S-Bencil-4-[(N-piridin-4-il)carbamoil]-1-[3'S-*tert*-butoxicarbonilamino-3'-[(N-piridin-4-il)carbamoil]prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 4R-Bencil-4-[(N-(piridin-4-il)carbamoil)-1-[3'S-*tert*-butoxicarbonilamino-3'-[(N-piridin-4-il)carbamoil]prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 4S-Bencil-1-[3'S-*tert*-butoxicarbonilamino-3'-[N-[(1''S-metoxicarbonil)etil]carbamoil]prop-1'-il]-4-[N-[(1'''S-metoxicarbonil)etil]carbamoil]-2-oxoazetidina
- 20 4R-Bencil-1-[3'S-*tert*-butoxicarbonilamino-3'-[N-[(1''S-metoxicarbonil)etil]carbamoil]prop-1'-il]-4-[N-[(1'''S-metoxicarbonil)etil]carbamoil]-2-oxoazetidina
- 25 4R-Bencil-1-[3'S-*tert*-butoxicarbonilamino-3'-[N-[(1''S-metoxicarbonil-2'-fenil)etil]carbamoil]prop-1'-il]-4-[N-[(1'''S-metoxicarbonil-2'fenil)etil]carbamoil]-2-oxoazetidina
- 4S-Bencil-1-[3'S-*tert*-butoxicarbonilamino-3'-[N-[(1''S-metoxicarbonil-2'-fenil)etil]carbamoil]prop-1'-il]-4-[N-[(1'''S-metoxicarbonil-2'fenil)etil]carbamoil]-2-oxoazetidina
- 30 4R-Bencil-1-[4'S-[(N-benciloxicarbonil-N-metil)amino-4'-metoxicarbonil]but-1'-il]-4-[N-[(1''S-metoxicarbonil)etil]carbamoil]-2-oxoazetidina
- 4R,S-Bencil-1-[4'S-metilamino-4'-metoxicarbonil]but-1'-il]-4-[N-[(1''S-metoxicarbonil)etil]carbamoil]-2-oxoazetidina

4*R*-Bencil-1-[(4'*S*-benziloxycarbonilamino-4'-metoxicarbonil)but-1'-il]-4-[N-[(1''*S*-metoxicarbonil)etil]carbamoil]-2-oxoazetidina, y

4*R,S*-Bencil-1-[(4'*S*-benziloxycarbonilamino-4'-metoxicarbonil)but-1'-il]-4-[N-[(1''*R*-metoxicarbonil)etil]carbamoil]-2-oxoazetidina.

5

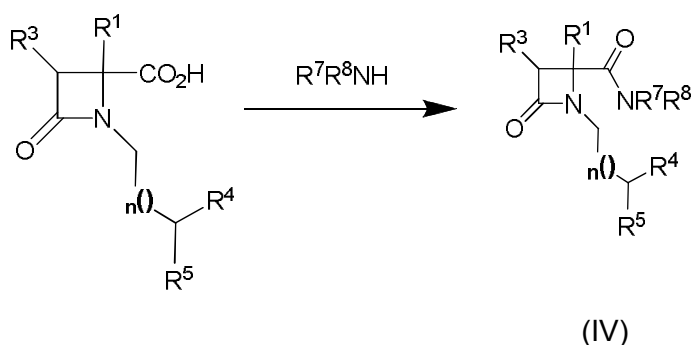
Otro aspecto de la presente invención se refiere al procedimiento para la obtención del compuesto de fórmula (III), es decir el compuesto de fórmula (I) cuando R^2 es $-OR^6$, que comprende la ciclación en medio básico del compuesto de fórmula (II):



10

Otro aspecto más de la presente invención se refiere al procedimiento de obtención del compuesto de fórmula (IV), es decir el compuesto de fórmula (I) cuando R^2 es $-NR^7R^8$, que comprende la reacción de aminas R^8R^7NH con un derivado ácido carboxílico del compuesto de fórmula (III), es decir el compuesto de fórmula (I) cuando R^2 es $-OH$, en presencia de un agente de acoplamiento:

15



20

El agente de acoplamiento que se puede utilizar es cualquiera conocido por un experto en la materia de entre los típicamente utilizados en la síntesis de péptidos como por ejemplo carbodiimidas, sales de fosfonio o sales de uronio.

25

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula (I), sales farmacéuticas aceptables o

estereoisómeros de los mismos, junto con un transportador farmacéutico aceptable, adyuvante o vehículo para la administración a un paciente. Preferiblemente, dicha composición también comprende otro principio activo con efecto sinérgico o complementario.

5

Por tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere a composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I), además de al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10

Las formas farmacéuticas adecuadas para la administración oral incluyen cualquier composición sólida (tabletas, pastillas, cápsulas, formas granuladas, etc.) o líquida (soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, etc.) y pueden contener excipientes convencionales conocidos en la materia, tales como agentes de unión, por ejemplo jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, o polivinilpirrolidona; agentes de relleno, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón, maíz, fosfato cálcico, sorbitol o glicina, lubricantes para la preparación de comprimidos, por ejemplo estearato de magnesio, desgregantes como almidón, polivinilpirrolidona, glicolato sódico de almidón o celulosa microcristalina, o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables, tal como laurilsulfato de sodio.

15

20

Las composiciones sólidas orales se pueden preparar por métodos convencionales de mezclado, llenado o preparación de comprimidos. Las operaciones repetidas de mezclado se pueden utilizar para distribuir de forma uniforme el principio activo utilizando grandes cantidades de agentes de relleno. Estas operaciones son convencionales en el arte de esta invención. Los comprimidos se pueden preparar, por ejemplo a través de granulación húmeda o seca y pueden ser opcionalmente recubiertos por métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, particularmente con un recubrimiento entérico.

25

30

Las composiciones farmacéuticas también pueden ser adaptadas para la administración parenteral, tal como soluciones estériles, suspensiones o productos liofilizados en la forma farmacéutica adecuada. Excipientes adecuados, tales como agentes a granel, neutralizantes o surfactantes pueden ser mencionados.

35

Los compuestos o composiciones descritos en la presente invención pueden ser administrados por cualquier método adecuado, como infusión intravenosa,

preparaciones orales y administración intraperitoneal o intravenosa. Sin embargo, la vía de administración preferida dependerá de la condición del paciente.

La cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) para ser administrado en general, dependerá, entre otros factores, de la persona que se va tratar, de la severidad de la enfermedad, de la forma de administración elegida, etc. Por este motivo, las dosis mencionadas en esta invención deben ser consideradas como guías para el especialista en la materia, y este último debe ajustar la dosis de acuerdo a las variables mencionadas anteriormente. Sin embargo, un compuesto de fórmula (I) se puede administrar una o más veces al día, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 veces al día en una cantidad típica total diaria entre 1 y 200 mg/kg de peso corporal/día, preferiblemente 1-10 mg/kg de masa corporal/día.

Los compuestos descritos en esta invención, sus sales farmacéuticamente aceptables y/o estereoisómeros, así como las composiciones farmacéuticas que los contienen se pueden utilizar junto con otros fármacos adicionales para proporcionar una terapia de combinación. Dichos fármacos adicionales pueden formar parte de la misma composición farmacéutica o, alternativamente, ser provistos en una forma de una composición separada para su administración simultánea o no, con la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable o sal del mismo.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso del compuesto de fórmula (I) para la elaboración de un medicamento.

Otro aspecto más de la presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula (I) para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad asociada a alteraciones de los canales termosensoriales, preferiblemente de los canales TRPM8, preferiblemente dichas enfermedades se seleccionan de entre inflamación; trastornos pulmonares por ejemplo problemas del sistema respiratorio seleccionado entre tos y asma; enfermedades oculares por ejemplo síndrome de ojo seco o lagrimeo excesivo; hipersensibilidad gastrointestinal como por ejemplo síndrome del intestino irritable; sensibilidad en la piel por ejemplo prurito, dermatitis atópica, alérgica o psoriasis; neurodegeneración y cáncer por ejemplo melanoma, leucemia, próstata, riñón, mama, páncreas, ovario, pulmón, colon, del sistema nervioso central, en particular del cerebro, o osteosarcoma.

A lo largo de la presente descripción, el término "tratamiento" se refiere a eliminar, reducir o disminuir la causa o efectos de la enfermedad. Para los propósitos de esta invención, tratamiento incluye, aunque sin quedar limitados a los mismos, aliviar, disminuir o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad; reducir el grado de enfermedad, estabilizar (es decir, no empeorar) el estado de la enfermedad, retrasar o ralentizar la progresión de la enfermedad, aliviar o mejorar el estado de la enfermedad y remitir la enfermedad (ya sea total o parcialmente).

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

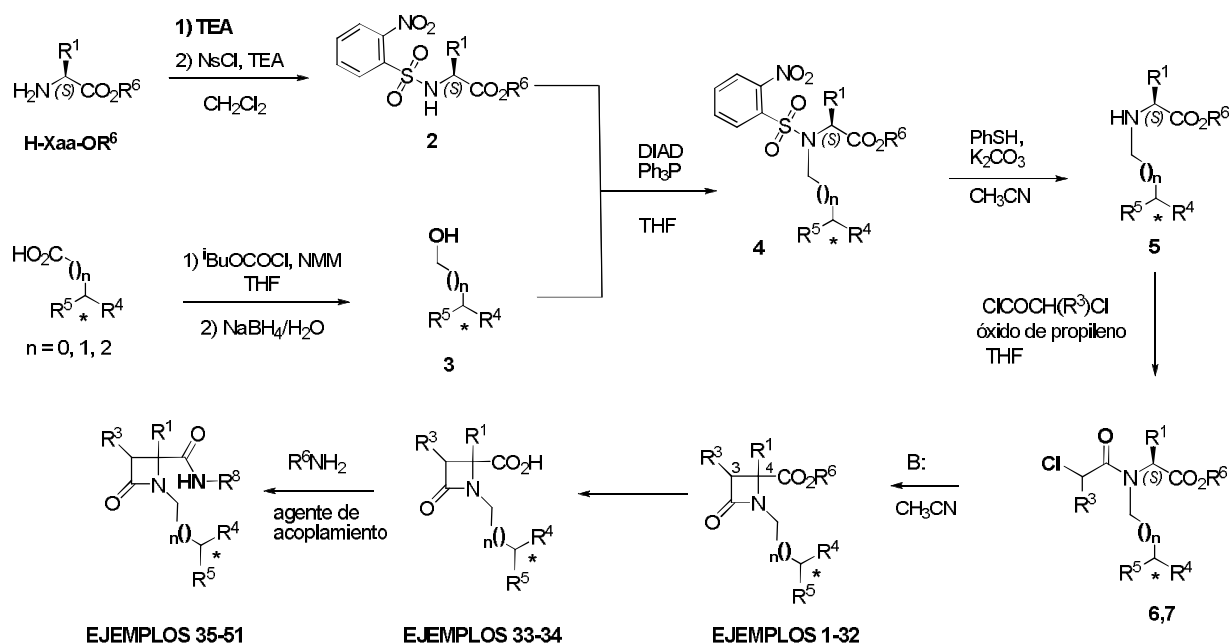
DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

FIG. 1 Curvas dosis respuesta, representativas del efecto bloqueador de algunos compuestos, de los ejemplos 3, 6 y 17 (FIGs. 1A, 1B y 1C, respectivamente). Se representa el porcentaje de actividad del canal TRPM8 en presencia de concentraciones crecientes de los compuestos ensayados. La actividad está normalizada frente a la actividad del canal en ausencia de compuesto. Las líneas solidas muestran el ajuste a la ecuación de Hill de donde se obtienen los valores de IC50. Los resultados representan la media $\pm$ DS para $n \geq 6$ medidas.

EJEMPLOS

SINTESIS DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

Los compuestos de la presente invención, derivados de β -lactamas, se han preparado siguiendo el esquema general de síntesis 1.



Esquema 1. Procedimiento general para la preparación de derivados β-lactámicos a partir de aminoácidos.

5

Los Nosil derivados de aminoácidos (2) se acoplan con los alcoholes (3), mediante reacción de Mitsunobu, para dar lugar a los N-nosil-N-alquil derivados (4). La eliminación del grupo nosilo da lugar a los amino derivados (5), que se hacen reaccionar con cloruros de cloroalcanoilo para dar lugar a los intermedios (6). La ciclación en medio básico de los intermedios (6) da lugar a los compuestos β-lactámicos correspondientes (EJEMPLOS 1-32), que se transforman posteriormente en los análogos amida (EJEMPLOS 35-51) por acoplamiento de las aminas R⁸NH₂ a los carboxilatos precursores (entre otros, EJEMPLOS 33-34).

10

15

SÍNTESIS DE PRODUCTOS DE PARTIDA E INTERMEDIOS DE REACCIÓN

Síntesis de Nosil derivados de aminoácidos (Ns-L-Xaa-OR⁶) (2)

A una disolución de H-L-Xaa-OR⁶HCl (17,15 mmol) en CH₂Cl₂ seco (115 mL) se le añade trietilamina (TEA) (17,15 mmol, 2,4 mL) y se deja en agitación durante 20 min. Transcurrido este tiempo se le añade, a 0° C, TEA (22,25 mmol, 3,1 mL) y cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo (22,25 mmol, 4,9 g) dejándose en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Al día siguiente se evapora el disolvente hasta sequedad y el crudo de reacción se extrae con AcOEt y se lava con ácido cítrico (10%), NaHCO₃ (10%) y disolución saturada de NaCl, sucesivamente. Finalmente, el

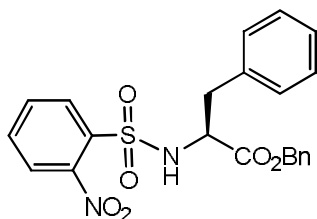
20

residuo orgánico se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora a sequedad. El crudo de reacción se purifica en columna de gel de sílice utilizando el sistema de eluyentes indicado en cada caso.

Ns-L-Phe-OMe (2a) (Albanese, D.; Lardini, D.; Lupi, V.; Penso, M. Eur. J. Org. Chem. 2000, 1443-1449)

Ns-L-Phe-O^tBu (2b) (Turner, J.J.; Wilschut, N.; Overkleft, H. S.; Klaffke, W.; Van der Marel, G.A.; Van Boom, J.H. Tetrahedron Lett. 1999, 40, 7039-7042)

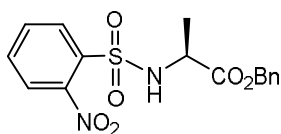
Ns-L-Phe-OBn (2c)



Sirupe. Rdto: 89%. Eluyente: AcOEt:Hexano (3:1). HPLC: t_R =15.33 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.00-6.91 (m, 14H, Ar), 6.07 (d, 1H, J =9.0 Hz, NH), 4.92 (d, 1H, J =12.1 Hz, OCH₂), 4.87 (d, 1H, J =12.1 Hz, OCH₂), 4.52 (m, 1H, α-Phe), 3.13 (m, 2H, β-Phe). ¹³C RMN (CDCl₃): δ 171.5 (COO), 147.2, 136.6, 136.1, 135.1, 134.4, 132.8, 128.9, 128.6, 128.2, 127.7, 127.6, 127.1, 125.9, 124.2 (Ar), 66.4 (OCH₂), 58.7 (Cα), 35.9 (Cβ). MS (ES)⁺: 441.21 [M+H]⁺.

Ns-L-Ala-OMe (2d) (Biron, E.; Kessler, H. J. Org. Chem. 2005, 70, 5183-5189)

Ns-L-Ala-OBn (2e)



Sirupe. Rdto: 62%. Eluyente: AcOEt:Hexano (2:1). HPLC: t_R =13.04 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (dd, 1H, J =7.7, 1.6 Hz, Ar), 7.81 (dd, 1H, J =7.7, 1.6 Hz, Ar), 7.34-7.31 (m, 3H, Ar), 7.20-7.17 (m, 2H, Ar), 6.18 (d, 1H, J =8.6 Hz, NH), 4.96 (d, 1H, J =12.2 Hz, OCH₂), 4.91 (d, 1H, J =12.1 Hz, OCH₂), 4.31 (m, 1H, α-H), 1.50 (d, 3H, J =7.2 Hz, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 171.4 (COO), 147.6, 134.8, 134.1, 133.7, 132.9, 130.4, 128.7, 128.6, 128.3, 125.7 (C, Ar), 67.4 (OCH₂), 52.6 (Cα), 19.8 (CH₃). MS (ES)⁺: 365.09 [M+H]⁺.

Ns-L-Ala-O^tBu (2f) (Chapman R. N; Dimartino, G.; Arora, P. S. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 12252-12253)

Reducción de derivados de aminoácido a los correspondientes alcoholes (3)

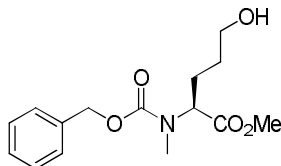
A una disolución del correspondiente derivado de aminoácido (12,38 mmol) en THF seco (12 mL) se le añade sucesivamente, a -15°C, *N*-metilmorfolina (12,38 mmol, 1,36 mL) y el cloroformiato de isobutilo (12,38 mmol, 1,60 mL). Al cabo de 10 min el precipitado de clorhidrato de *N*-metilmorfolinio formado se elimina por filtración, procediéndose a su lavado con THF (2x60 mL). La disolución así obtenida se enfría a -15°C y a continuación se le añade una disolución de NaBH₄ (18,57 mmol, 0,7 g) en H₂O (6 mL).

Finalizado el desprendimiento de H₂ se le adicionan H₂O (300 mL) y AcOEt (600 mL) procediéndose a la separación de las dos fases. La fase orgánica se lava sucesivamente con ácido cítrico (10%), NaHCO₃ (10%) y disolución saturada de NaCl, sucesivamente. Finalmente, el residuo orgánico se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora a sequedad. El crudo de reacción se purifica en columna de gel de sílice utilizando el sistema de eluyentes indicado en cada caso.

Boc-L-Hse-OBn (3a) (comercial)

Z-L-Hse-O^tBu (3b) (comercial)

(2S)-2-(N-Benciloxycarbonil-N-metil)amino-5-hidroxipentanoato de metilo (3c)



Sirupe. Rdto: 58%. Eluyente: AcOEt:Hexano (1:1). Proporción de rotámeros M,m =2:1. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, rotámero mayoritario): δ 7.40 (s, 5H, Ph), 5.20 (s, 2H, OCH₂), 4.90 (dd, 1H, J=10.5, 4.9 Hz, 2-H), 4.41 (m, 2H, 5-H), 3.75 (s, 3H, OMe), 2.92 (s, 3H, NMe), 2.08 (m, 2H, 3-H), 1.85 (m, 1H, 4-H), 1.62 (m, 1H, 4-H). MS (ES)⁺: 318.14 [M+Na]⁺.

(2S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-5-hidroxipentanoato de bencilo (3d) (Jiang, S.; Li, P.; Lai, C.C.; Kelley, J.A.; Roller, P.P. J. Org. Chem. 2006, 71, 7307-7314.)

(2S)-2- Benciloxycarbonilamino-5-hidroxipentanoato de metilo (3e) (Feichtinger, K.; Sings, H. L.; Baker, T.J.; Mathews, K.; Goodman, M. J. Org. Chem. 1998, 63, 8432-8439)

Z-S-fenilalaninol (3f) (comercial)

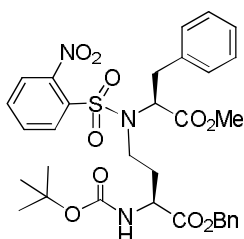
Z-R-fenilalaninol (3g) (comercial)

(2S)-dibencilaminofenilalaninol (3h) (comercial)

Síntesis de *N*-alquil-*N*-nosil derivados de aminoácidos

A una disolución del alcohol derivado correspondiente (7,60 mmol), Ns-L-Xaa-OR⁶ (7,60 mmol) y trifenilfosfina (7,60 mmol, 2g) en THF seco (66 mL), bajo atmósfera de Ar y a 0°C, se le adiciona diisopropil azodicarboxilato (7,60 mmol, 1,50 mL). Se retira el baño de hielo y se deja en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Al día siguiente se evapora el disolvente hasta sequedad y el crudo de reacción se purifica en columna de gel de sílice utilizando el sistema de eluyentes indicado en cada caso.

***N*-[*(3S-terc*-Butoxicarbonilamino-3-benciloxicarbonil)prop-1-il]-Ns-L-Phe-OMe (4a)**



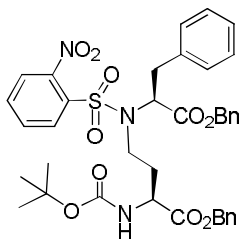
10

Sirupe. Rdto: 50% [a partir de Ns-L-Phe-OMe (**2a**) y Boc-L-Hse-OBn (**3a**)]. Eluyente: AcOEt:Hexano (1:2). HPLC: t_R =16.80 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.76- 7.18 (m, 14H, Ar), 5.20 (d, 1H, J =12.2 Hz, OCH₂), 5.16 (d, 1H, J =12.2 Hz, OCH₂), 5.15 (brs, 1H, NH Boc), 4.93 (t, 1H, J =7.7 Hz, α -Phe), 4.26 (m, 1H, 3-H), 3.54 (m, 1H, 1-H), 3.53 (s, 3H, OMe), 3.40 (m, 1H, 1-H), 3.33 (dd, 1H, J = 14.5, 7.1 Hz, β -Phe), 2.92 (dd, 1H, J =14.5, 8.4 Hz, β -Phe), 2.17 (m, 1H, 2-H), 1.99 (m, 1H, 2-H), 1.45 (s, 9H, CH₃ ^tBu). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 171.8 (COO), 170.9 (COO), 155.6 (CON), 148.3, 136.0, 135.3, 133.7, 132.9, 131.7, 131.0, 129.1, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 127.2, 124.2 (C, Ar), 80.3 (C, ^tBu), 67.6 (OCH₂), 61.5 (C α -Phe), 52.5 (OMe), 52.00 (C3), 43.0 (C1), 36.6 (β -Phe), 33.3 (C2), 28.5 (CH₃ ^tBu). MS (ES)⁺: 656.38 [M+H]⁺.

15

20

***N*-[*(3S-terc*-Butoxicarbonilamino-3-benciloxicarbonil)prop-1-il]-Ns-L-Phe-OBn (4b)**

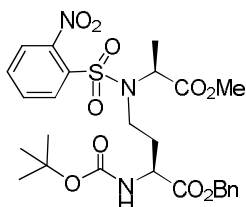


25

Sirupe. Rdto: 38% [a partir de Ns-L-Phe-OMe (**2c**) y Boc-L-Hse-OBn (**3a**)]. Eluyente: AcOEt:Hexano (1:3). HPLC: t_R =18.23 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min).

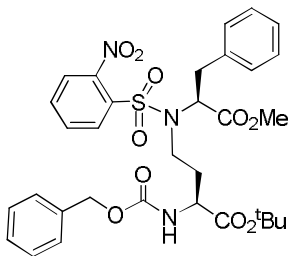
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.72-7.12 (m, 19H, Ar), 5.17 (s, 2H, OCH₂), 5.12 (d, 1H, J=7.7 Hz, NH, Boc), 4.98 (d, 1H, J=13.8 Hz, OCH₂), 4.91 (d, 1H, J=13.8 Hz, OCH₂), 4.90 (m, 1H, α-Phe), 4.25 (m, 1H, 3-H), 3.55 (m, 1H, 1-H), 3.37 (m, 2H, β-Phe, 1-H), 2.94 (dd, 1H, J=14.8, 8.0 Hz, β-Phe), 2.16 (m, 1H, 2-H), 1.96 (m, 1H, 2-H), 1.45 (s, 9H, CH₃ ^tBu). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 171.7 (COO), 170.1 (COO), 155.5 (CON), 148.1, 135.9, 135.3, 134.9, 133.6, 132.7, 131.5, 130.8, 129.2, 128.9, 128.85, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.5, 127.1, 124.1 (C, Ar), 80.2 (C, ^tBu), 67.52 (OCH₂), 67.5 (OCH₂), 61.5 (Cα-Phe), 52.00 (C3), 43.0 (C1), 36.8 (Cβ-Phe), 33.2 (C2), 28.4 (CH₃ ^tBu). MS (ES)⁺: 732.33 [M+H]⁺.

N-[(3S-*tert*-Butoxycarbonilamino-3-benciloxycarbonil)prop-1-il]-Ns-L-Ala-OMe (4c)



Sirupe. Rdto: 6% [a partir de Ns-L-Ala-OMe (**2d**) y Boc-L-Hse-OBn (**3a**)]. Eluyente: AcOEt:Hexano (1:2). HPLC: t_R=17.03 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.96 (d, 1H, J= 7.8 Hz, Ns), 7.86-7.56 (m, 3H, Ns), 7.36 (s, 5H, Ph), 5.21 (d, 1H, J= 12.3 Hz, OCH₂), 5.18 (sa, 1H, NHBoc), 5.16 (d, 1H, J= 12.3 Hz, OCH₂), 4.76 (m, 1H, α-Ala), 4.27 (m, 1H, 3-H), 3.57 (s, 3H, OMe), 3.51 (m, 1H, 1-H), 3.22 (m, 1H, 1-H), 2.23 (m, 1H, 2-H), 2.09 (m, 1H, 2-H), 1.47 (d, 3H, J= 7.4 Hz, CH₃, Ala), 1.43 (s, 9H, CH₃ ^tBu). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): 171.8 (COO), 165.2 (COO), 155.5 (CON), 148.1, 135.3, 133.7, 131.7, 131.1, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 124.2 (Ar), 80.3 (C ^tBu), 67.6 (OCH₂), 56.2 (Cα-Ala), 52.5 (OMe), 51.9 (C3), 42.7 (C1), 33.7 (C2), 28.4 (CH₃ ^tBu), 16.8 (CH₃ Ala). MS (ES)⁺: 602.41 [M+Na]⁺.

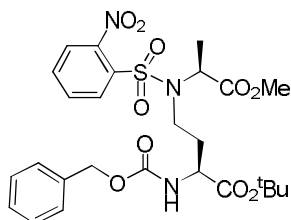
N-[(3S-Benciloxycarbonilamino-3-*tert*-butoxycarbonil)prop-1-il]-Ns-L-Phe-OMe (4d)



Sirupe. Rdto: 52% [a partir de Ns-L-Phe-OMe (**2a**) y Z-L-Hse-O^tBu (**3b**)]. Eluyente: AcOEt:Hexano (1:2). HPLC: t_R=16.97 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min).

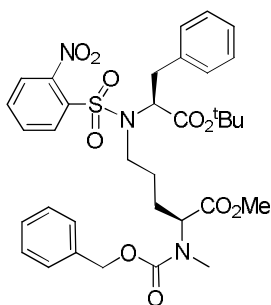
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.77 (d, 1H, *J*=7.8 Hz, Ar), 7.66- 7.49 (m, 3H, Ar), 7.39-7.21 (m, 10H, Ph, Z), 5.43 (d, 1H, *J*=7.7 Hz, NH, Z), 5.17 (d, 1H, *J*=12.3 Hz, OCH₂), 5.10 (d, 1H, *J*=12.3 Hz, OCH₂), 4.93 (t, 1H, *J*=7.7 Hz, α-Phe), 4.18 (m, 1H, 3-H), 3.54 (s, 3H, OMe), 3.51 (dd, 1H, *J*= 11.8, 3.8 Hz, 1-H), 3.42 (dd, 1H, *J*= 11.8, 5.4 Hz, 1-H), 3.36 (m, 1H, β-Phe), 2.95 (dd, 1H, *J*=14.4, 8.4, Hz, β-Phe), 2.15 (m, 1H, 2-H), 1.98 (m, 1H, 2-H), 1.47 (s, 9H, CH₃ ^tBu). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 170.8 (COO), 170.6 (COO), 156.0 (CON), 148.2, 135.9, 133.7, 131.9, 130.9, 129.1, 128.7, 128.6, 128.2, 128.1, 127.1, 124.1 (C, Ar), 82.8 (C, ^tBu), 67.0 (OCH₂), 61.3 (Cα-Phe), 52.8 (C3), 52.5 (OMe), 42.9 (C1), 36.5 (Cβ-Phe), 33.4 (C2), 28.0 (CH₃ ^tBu). MS (ES)⁺: 678.51 [M+Na]⁺.

N-[(3S-Benciloxicarbonilamino-3-*terc*-butoxicarbonil)prop-1-il]-Ns-L-Ala-OMe (4e)



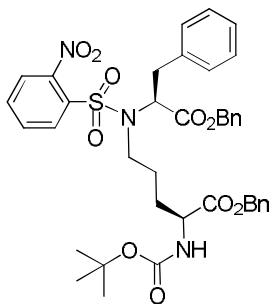
Sirupe. Rdto: 58% [a partir de Ns-L-Ala-OMe (**2d**) y Z-L-Hse-O^tBu (**3b**)]. Eluyente: AcOEt:Hexano (1:2). HPLC: *t*_R=15.49 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (dd, 1H, *J*= 7.9, 1.4 Hz, Ar-Ns), 7.67 (dd, 1H, *J*= 7.6, 1.4 Hz, Ar-Ns), 7.63-7.58 (m, 2H, Ar-Ns), 7.37-7.31 (m, 5H, Ph, Z), 5.40 (d, 1H, *J*=7.1 Hz, NH, Z), 5.15 (d, 1H, *J*=12.0 Hz, OCH₂), 5.09 (d, 1H, *J*=12.0 Hz, OCH₂), 4.76 (q, 1H, *J*=7.4 Hz, α-Ala), 4.19 (m, 1H, 3-H), 3.58 (s, 3H, OMe), 3.48 (m, 1H, 1-H), 3.23 (m, 1H, 1-H), 2.14 (m, 2H, 2-H), 1.47 (m, 12H, CH₃ ^tBu, CH₃ Ala). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 171.7 (COO), 170.6 (COO), 156.0 (CON), 148.0, 136.4, 133.7, 131.7, 131.0, 128.6, 128.3, 128.1, 124.2 (C, Ar), 82.8 (C, ^tBu), 67.0 (OCH₂), 56.1 (Cα-Ala), 52.8 (C3), 52.5 (OMe), 42.7 (C1), 33.8 (C2), 28.0 (CH₃ ^tBu), 16.8 (CH₃ Ala). MS (ES)⁺: 602.48 [M+Na]⁺.

N-[4S-[(N-Benciloxicarbonil-N-metil)amino-4-metoxicarbonil]but-1-il]-Ns-L-Phe-O^tBu (4f)



Sirupe. Rdto: 91% [a partir de Ns-L-Phe-O^tBu (**2b**) y (**3c**)]. Eluyente: AcOEt:Hexano (1:1). HPLC: t_R =17.61 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). Proporción de rotámeros M,m =2:1. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, rotámero mayoritario): δ 7.87 (dd, 1H, J = 7.8, 1.2 Ar-Ns), 7.60 (m, 1H, Ar-Ns), 7.53 (m, 2H, Ar-Ns), 7.26 (m, 10H, Ph, Z), 5.16 (d, 1H, J =12.5 Hz, OCH₂), 5.12 (d, 1H, J =12.5 Hz, OCH₂), 4.79 (t, 1H, J =7.8 Hz, α-Phe), 4.74 (dd, 1H, J = 10.5, 4.8, 4-H), 3.69 (s, 3H, OMe), 3.55 (m, 1H, 1-H), 3.31(dd, 1H, J =14.3, 7.9 Hz, β-Phe), 3.24 (m, 1H, 1-H), 2.97 (dd, 1H, J =14.3, 7.9 Hz, β-Phe), 2.83 (s, 3H, NMe), 1.92 (m, 1H, 3-H), 1.71 (m, 3H, β-H, 2-H), 1.21 (s, 9H, CH₃ ^tBu). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 171.8 (COO), 169.2 (COO), 157.0 (CON), 148.3, 136.7, 133.5, 131.7, 129.2, 128.7, 128.6, 127.9, 126.9, 123.9 (C, Ar), 82.4 (C, ^tBu), 67.6 (OCH₂), 61.8 (Cβ-Phe), 57.9 (C4), 52.3 (OMe), 45.8 (C1), 36.9 (Cβ-Phe), 30.6 (NMe), 27.7 (CH₃ ^tBu), 27.1 (C3), 26.1 (C2). MS (ES)⁺: 706.68 [M+Na]⁺.

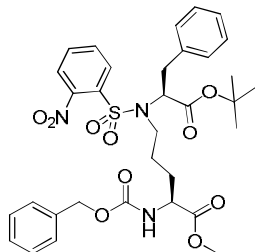
N-[(4S)-terc-Butoxycarbonylamino-4-benzyloxycarbonyl]but-1-il]-Ns-L-Phe-OBn (4g**)**



Sirupe. Rdto: 62% [a partir de Ns-L-Phe-OBn (**2c**) y **3d**]. Eluyente: AcOEt:Hexano (1:2). t_R =18.60 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.87-6.84 (m, 19H, Ar), 5.11 (d, 1H, J =12.0 Hz, OCH₂), 5.06 (d, 1H, J =12.0 Hz, OCH₂), 4.93 (m, 1H, NH), 4.90 (d, 1H, J =12.1 Hz, OCH₂), 4.85 (d, 1H, J =12.2 Hz, OCH₂), 4.81 (m, 1H, α-Phe), 4.21 (m, 1H, 4-H), 3.40 (ddd, 1H, J =15.3, 9.9, 5.2 Hz, 1-H), 3.27 (dd, 1H, J =14.1, 8.0 Hz, β-Phe), 3.17 (m, 1H, 1-H), 2.92 (dd, 1H, J =14.0, 7.1 Hz, β-Phe), 1.60 (m, 4H, 3-H, 2-H), 1.44 (s, 9H, CH₃ ^tBu). ¹³C RMN (CDCl₃): δ 172.4, 170.1 (COO), 155.5 (OCON), 148.2, 136.3, 135.4, 134.9, 133.5, 133.0, 131.5, 131.0, 129.3, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 127.1, 124.1 (Ar), 80.1 (C, ^tBu), 67.5, 67.3

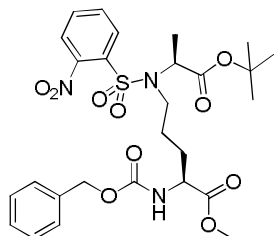
(OCH₂), 61.5 (C α -Phe), 53.1 (C4), 46.1 (C1), 36.9 (C β -Phe), 30.1 (C3), 28.4 (CH₃ ^tBu), 26.4 (C2). MS (ES)⁺: 746.29 [M+H]⁺.

N-[(4S-benciloxycarbonilamino-4-metiloxycarbonil)-but-1-il]-Ns-L-Phe-O^tBu (4h)



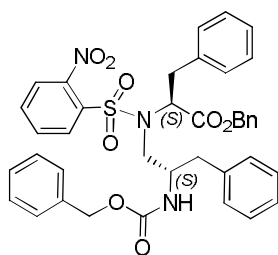
- 5 Sirupe. Rdto: 68% [a partir de Ns-L-Phe-O^tBu (**2b**) y (2S)-2-Benciloxycarbonilamino-5-hidroxi-pentanoato de metilo (**3e**)]. HPLC-MS: t_R=8.53 min (gradiente de 30% a 95% de A, en 10 min). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.84 (d, 1H, J=7.8 Hz, 3-H Nos), 7.63 (m, 1H, 6-H Nos), 7.56 (m, 2H, 4,5-H Nos), 7.36-7.20 (m, 10H, Ar), 5.33 (d, 1H, J=8.2 Hz, 4-NH), 5.11 (s, 2H, OCH₂), 4.75 (t, 1H, J=7.6 Hz, β-Phe), 4.33 (m, 1H, 4-H), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.55-3.48 (m, 1H, 1-H), 3.35-3.27 (m, 2H, 1-H, β-Phe), 3.99 (dd, 1H, J=14.5, 7.1 Hz, β-Phe), 1.87-1.80 (m, 1H, 3-H), 1.79-1.58 (m, 3H, 3-H, 2-H), 1.23 (s, 9H, CH₃ ^tBu). MS (ES)⁺: 670.48 [M+H]⁺.
- 10

N-[(4S-benciloxycarbonilamino-4-metiloxycarbonil)-but-1-il]-Ns-L-Ala-O^tBu (4i)



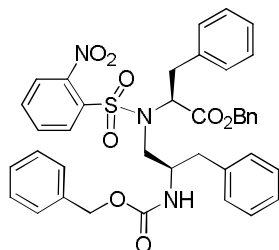
- 15 Sirupe. Rdto: 63% [a partir de Ns-L-Ala-OMe (**2d**) y (2S)-2-Benciloxycarbonilamino-5-hidroxi-pentanoato de metilo (**3e**)]. HPLC-MS: t_R=7.62 min (gradiente de 30% a 95% de A, en 10 min). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (d, 1H, J=6.5 Hz, 3-H Nos), 7.64 (m, 2H, 4,5-H Nos), 7.57 (m, 1H, 6-H Nos), 7.36-7.30 (m, 5H, Ar), 5.34 (d, 1H, J=7.9 Hz, 4-NH), 5.11 (s, 2H, OCH₂), 4.62 (q, 1H, J=7.2 Hz, α-Ala), 4.35 (q, 1H, J = 7.2 Hz, 4-H), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.52-3.44 (m, 1H, 1-H), 3.16-3.09 (m, 1H, 1-H), 1.86-1.64 (m, 4H, 3-H, 2-H), 1.45 (d, 3H, J=7.3 Hz, β-Ala), 1.32 (s, 9H, CH₃ ^tBu). MS (ES)⁺: 594.32 [M+H]⁺.
- 20

N-[(2S-Benciloxycarbonilamino-3-fenil)prop-1-il]-Ns-L-Phe-OBn (4j)



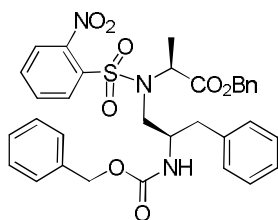
Sirupe. Rdto: 51% [a partir de Ns-L-Phe-OBn (**2c**) y **3f**]. Eluyente: AcOEt:Hexano (1:3). HPLC: t_R =18.52 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.79-7.02 (m, 24H, Ar), 5.42 (d, 1H, J =7.4 Hz, 2-NH), 5.10 (d, 1H, J =12.6 Hz, OCH_2), 5.00 (d, 1H, J =12.6 Hz, OCH_2), 4.84 (s, 2H, OCH_2), 4.82 (dd, 1H, J =8.4, 6.6 Hz, α -Phe), 4.14 (m, 1H, 2-H), 3.55 (dd, 1H, J =15.5, 10.1 Hz, 1-H), 3.43 (dd, 1H, J =15.5, 4.9 Hz, 1-H), 3.24 (dd, 1H, J =13.9, 8.5 Hz, β -Phe), 3.11 (dd, 1H, J =13.9, 6.6 Hz, β -Phe), 2.89 (dd, 1H, J =14.0, 6.0 Hz, 3-H), 2.81 (dd, 1H, J =14.0, 7.2 Hz, 3-H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 170.0 (COO), 156.0 (CON), 147.8, 137.3, 136.1, 134.7, 133.6, 133.0, 131.9, 131.1, 129.5, 129.4, 128.6, 128.7, 128.66, 128.65, 128.63, 128.62, 128.5, 128.1, 127.9, 127.1, 126.8, 124.4 (Ar), 67.5, 66.5 (OCH_2), 62.0 ($\text{C}\alpha$ -Phe), 52.2 (C2), 48.7 (C1), 39.6 ($\text{C}\beta$ -Phe), 37.3 (C3). MS (ES) $^+$: 708.43 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-[(2R-Benciloxicarbonilamino-3-fenil)prop-1-il]-Ns-L-Phe-OBn (4k**)**



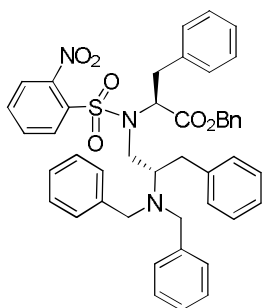
Sirupe. Rdto: 57% [a partir de Ns-L-Phe-OBn (**2c**) y **3g**]. Eluyente: AcOEt:Hexano (1:3). HPLC: t_R =18.64 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.69-6.88 (m, 24H, Ar), 5.22 (d, 1H, J =7.4 Hz, NH, Z), 5.01 (d, 1H, J =12.2 Hz, OCH_2), 5.00 (s, 2H, OCH_2), 4.97 (d, 1H, J =12.2 Hz, OCH_2), 4.83 (t, 1H, J =7.6 Hz, α -Phe), 4.06 (m, 1H, 2-H), 3.64 (dd, 1H, J =15.8, 9.3 Hz, 1-H), 3.45 (dd, 1H, J =15.8, 4.5 Hz, 1-H), 3.23 (dd, 1H, J =14.5, 7.6 Hz, β -Phe), 2.99 (dd, 1H, J =13.9, 6.9 Hz, 3-H), 2.79 (m, 2H, β -Phe, 3-H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 170.1 (COO), 156.1 (CON), 148.0, 137.8, 135.8, 135.1, 133.7, 132.6, 131.6, 131.1, 129.4, 129.0, 128.75, 128.7, 128.6, 128.5, 128.05, 127.0, 126.8, 124.2 (Ar), 67.7, 66.5 (OCH_2), 61.0 ($\text{C}\alpha$ -Phe), 52.4 (C2), 48.4 (C1), 39.2 (C3), 35.6 ($\text{C}\beta$ -Phe). MS (ES) $^+$: 708.42 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-[(2R-Benciloxicarbonilamino-3-fenil)prop-1-il]-Ns-L-Ala-OBn (4l**)**



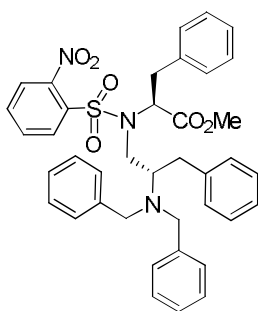
Sirupe. Rdto: 57% [a partir de Ns-L-Ala-OBn (**2e**) y **3g**]. Eluyente: AcOEt:Hexano (1:3). HPLC: t_R =16.91 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.76 (d, 1H, J =7.9 Hz, Ar), 7.58-7.14 (m, 13H, Ar), 5.15 (d, 1H, J =7.4 Hz NH, Z), 5.00 (m, 4H, OCH_2), 4.69 (q, 1H, J =7.3 Hz, α -Ala), 3.99 (m, 2H, 2-H), 3.46 (m, 2H, 1-H), 2.97 (dd, 1H, J =13.8, 6.3 Hz, 3-H), 2.89 (dd, 1H, J =13.8, 7.4 Hz, 3-H), 1.36 (d, 1H, J =7.3 Hz, CH_3). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 171.1 (COO), 156.0 (CON), 148.0, 137.7, 135.2, 133.7, 131.7, 131.2, 129.4, 129.3, 128.7, 128.6, 128.5, 128.45, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 126.7, 124.2 (Ar), 67.5, 66.6 (OCH_2), 56.4 ($\text{C}\alpha$ -Phe), 52.7 (C2), 48.2 (C1), 38.7 (C3), 16.01 (CH_3). MS (ES) $^+$: 632.33 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-[(2S-(3-Fenil-2-dibencilamino)prop-1-il]-Ns-L-Phe-OBn (4m)



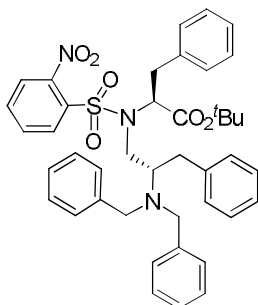
Sirupe. Rdto: 63% (a partir de **2c** y **3h**). Eluyente: AcOEt:Hex (1:5). HPLC: t_R = 18.40 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.52-6.77 (m, 29H, Ar), 4.66 (s, 2H, OCH_2), 4.54 (dd, 1H, J =9.7, 5.5 Hz, α -Phe), 3.83 (dd, 1H, J =14.8, 5.7 Hz, 1-H), 3.68 (d, 2H, J =13.7 Hz, N- CH_2), 3.53 (d, 2H, J =13.7 Hz, N- CH_2), 3.32 (dd, 1H, J =14.8, 8.5 Hz, 1-H), 3.20 (m, 1H, 2-H), 2.81 (dd, 1H, J =13.9, 8.5 Hz, 3-H), 2.67 (m, 3H, β -Phe, 3-H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 169.7 (COO), 148.0, 139.9, 139.8, 136.4, 135.0, 134.0, 133.3, 131.9, 131.8, 129.7, 129.4, 129.1, 128.6, 128.55, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 127.0, 126.9 (Ar), 67.1 (OCH_2), 62.0 ($\text{C}\alpha$ -Phe), 57.8 (C2), 53.2 (N- CH_2), 47.1 (C1), 36.7 ($\text{C}\beta$ -Phe), 34.4 (C3). MS (ES) $^+$: 754.35 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-[(2S-Dibencilamino-3-fenil)propil]-Ns-L-Phe-OMe (4n)



Sirupe. Rdto: 35% (a partir de **2a** y **3h**). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:5). HPLC: t_R =3.60min (gradiente de 80% a 95% de A, en 10 min). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.63 (m, 2H, Ar), 7.41 (m, 1H, Ar), 7.29-7.13 (m, 17H, Ar), 7.02 (m, 2H, Ar), 6.93 (m, 2H, Ar), 4.54 (dd, 1H, J = 10.0, 5.4 Hz, α -Phe), 3.91 (dd, 1H, J = 15.0, 5.6 Hz, 1-H), 3.80 (dd, 2H, J = 13.7 Hz, NCH_2), 3.63 (dd, 2H, J = 13.7 Hz, NCH_2), 3.49 (dd, 2H, J = 15.0, 8.7 Hz, 1-H), 3.34 (s, 3H, OCH_3), 3.30 (m, 1H, 2-H), 2.89 (dd, 1H, J = 14.0, 8.8 Hz, 3-H), 2.80 (dd, 1H, J = 13.5, 6.3 Hz, 3-H), 2.75 (dd, 1H, J = 13.2, 10.0 Hz, β -Phe), 2.66 (dd, 1H, J = 13.3, 5.4 Hz, β -Phe). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 170.4 (COO), 140.0-124.5 (C, Ar), 61.8 (α -Phe), 57.8 (C2), 53.3 (NCH_2), 52.2 (OCH_3), 47.1 (C1), 36.6 (β -Phe), 34.7 (C3). MS (ES) $^+$: 679.51 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-[(2S-Dibencilamino-3-fenil)propil]-Ns-L-Phe-O t Bu (4o)

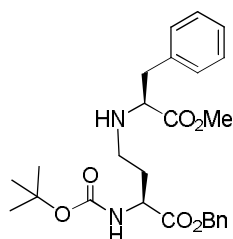


Sirupe. Rdto: 82% (a partir de **2b** y **3h**). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:6). HPLC: t_R =5.00 min (gradiente del 80% a 95% de A, en 10 min). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.59 (m, 2H, Ar), 7.37 (m, 1H, Ar), 7.26-7.16 (m, 16H, Ar), 7.08 (m, 3H, Ar), 6.86 (m, 2H, Ar), 4.51 (t, 1H, J = 7.7 Hz, α -Phe), 4.01 (dd, 1H, J = 15.0, 5.6 Hz, 1-H), 3.81 (d, 2H, J = 13.7 Hz, NCH_2), 3.63 (dd, 2H, J = 13.8 Hz, NCH_2), 3.45 (dd, 1H, J = 15.0, 8.8 Hz, 1-H), 3.29 (ddd, 1H, J = 8.6, 5.8, 2.8 Hz, 2-H), 2.83 (m, 2H, 3-H), 2.75 (m, 2H, β -Phe), 1.11 (s, 9H, ^tBu). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 169.0 (COO), 148.2, 140.1, 139.9, 136.8, 134.6, 133.3, 132.0, 129.7, 129.5, 128.4, 121.3, 128.2, 127.0, 126.9, 126.1, 124.4 (C, Ar), 82.0 (C, ^tBu), 62.6 (α -Phe), 57.9 (C2), 53.3 (NCH_2), 47.0 (C1), 37.1 (β -Phe), 34.7 (C3), 27.7 (CH_3 , ^tBu). MS (ES) $^+$: 721.38 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Eliminación del grupo Nosilo (Ns)

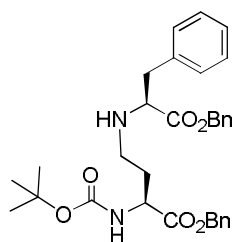
A una disolución del *N*-Nosil-alkil aminoácido derivado correspondiente (4,87 mmol, 3,57 g) en CH₃CN seco (82 mL) se le adiciona sucesivamente K₂CO₃ (14,49 mmol, 2,02 g) y tiofenol (9,74 mmol, 0,99 mL) y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Transcurrido este tiempo, se evapora el disolvente hasta sequedad y el residuo resultante se disuelve en AcOEt:H₂O (1:1) y se separan las fases. El extracto orgánico se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora a sequedad. El crudo de reacción obtenido se purifica en columna de gel de sílice, utilizando el sistema de eluyentes indicado en cada caso.

***N*-[**(3S-terc-Butoxicarbonilamino-3-benciloxycarbonil)prop-1-il**]-L-Phe-OMe (**5a**)**



Sirupe. Rdto: 85% (a partir de **4a**). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:1). HPLC: t_R =11.98 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.16 (m, 10H, Ar), 5.81 (d, 1H, J =7.6 Hz, NHBoc), 5.22 (d, 1H, J =12.5 Hz, OCH₂), 5.14 (d, 1H, J =12.5 Hz, OCH₂), 4.41 (m, 1H, 3-H), 3.66 (s, 3H, OMe), 3.50 (t, 1H, J =6.7 Hz, α-Phe), 2.94 (m, 2H, β-Phe), 2.75 (m, 1H, 1-H), 2.51 (m, 1H, 1-H), 1.96 (m, 1H, 2-H), 1.82 (m, 1H, 2-H), 1.48 (s, 9H, CH₃ ^tBu). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 172.9 (COO), 170.7 (COO), 155.9 (OCON), 136.1, 128.7, 128.5, 127.4, 127.1, 126.9 (C, Ar), 79.9 (C ^tBu), 65.1 (OCH₂), 55.2 (Cα-Phe), 52.5 (OMe), 52.0 (C3), 41.5 (C1), 35.1 (Cβ-Phe), 28.6 (C2), 28.3 (CH₃ ^tBu). MS (ES)⁺: 471.02 [M+H]⁺.

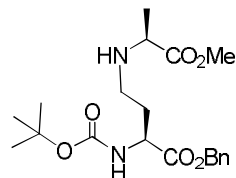
***N*-[**(3S-terc-Butoxicarbonilamino-3-benciloxycarbonil)prop-1-il**]-L-Phe-OBn (**5b**)**



Sirupe. Rdto: 90% (a partir de **4b**). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:1). HPLC: t_R =15.47 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.33-7.07 (m, 15H, Ar), 5.75 (d, 1H, J =7.7 Hz, NH, Boc), 5.17 (d, 1H, J =12.4 Hz, OCH₂), 5.10 (d, 1H, J =12.4 Hz, OCH₂), 5.04 (s, 2H, OCH₂), 4.37 (m, 1H, 3-H), 3.50 (t, 1H, J =6.7 Hz, α-Phe), 2.94 (dd, 1H, J =13.5, 6.6 Hz, β-Phe), 2.86 (dd, 1H, J =13.5, J =7.3 Hz, β-Phe), 2.72 (m, 1H, 1-H), 2.47 (m, 1H, 1-H), 1.92 (m, 1H, 2-H), 1.79 (m, 1H, 2-H), 1.44 (s, 9H, CH₃ ^tBu). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 174.2 (COO), 172.6 (COO), 155.6 (CON), 137.0,

135.62, 135.6, 129.3, 128.7, 128.6, 128.55, 128.5, 128.4, 126.8 (C, Ar), 79.8 (C, ^tBu), 67.0, 66.6 (OCH₂), 62.7 (α-Phe), 52.5 (C3), 44.2 (C1), 39.8 (β-Phe), 31.7 (C2), 28.5 (CH₃ ^tBu). MS (ES)⁺: 547.92 [M+H]⁺.

N-[(3S-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-benciloxycarbonyl)prop-1-il]-L-Ala-OMe (5c)



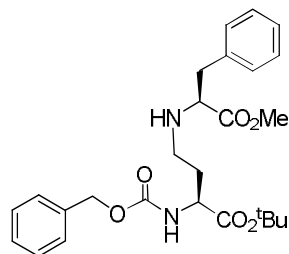
5

Sirupe. Rdto: 43% (a partir de **4c**). Eluyente: AcOEt:Hexano (2:1). HPLC: t_R=12.15 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (s, 5H, Ph), 5.76 (d, 1H, J=6.0 Hz, 3-NH), 5.18 (d, 1H, J=16.0 Hz, OCH₂), 5.11 (d, 1H, J=16.0 Hz, OCH₂), 4.39 (m, 1H, 3-H), 3.69 (s, 3H, OMe), 3.28 (q, 1H, J=7.0 Hz, α-Ala), 2.71 (m, 1H, 1-H), 2.49 (m, 1H, 1-H), 1.87 (m, 2H, 2-H), 1.43 (s, 9H, CH₃ ^tBu), 1.24 (d, 1H, J=7.0 Hz, CH₃ Ala). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): 175.9 (COO), 172.6 (COO), 155.69 (CON), 135.6, 128.7, 128.4, 128.3, 127.1 (C, Ar), 79.9 (C, ^tBu), 67.0 (OCH₂), 56.7 (Cα-Ala), 52.5 (C3), 51.9 (OMe), 43.9 (C1), 31.9 (C2), 28.4 (CH₃ ^tBu), 19.1 (CH₃ Ala). MS (ES)⁺: 395.35 [M+H]⁺.

10

15

N-[(3S-Benciloxycarbonylamino-3-*tert*-butoxycarbonyl)prop-1-il]-L-Phe-OMe (5d)

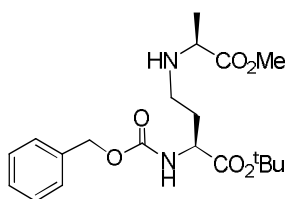


Sirupe. Rdto: 78% (a partir de **4d**). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:1). HPLC: t_R=10.73 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.36-7.14 (m, 10H, Ph, Z), 5.95 (d, 1H, J=7.5 Hz, NH, Z), 5.10 (s, 2H, OCH₂), 4.27 (m, 1H, 3-H), 3.63 (s, 3H, OMe), 3.51 (t, 1H, J=6.5 Hz, α-Phe), 2.95 (m, 2H, β-Phe), 2.73 (m, 1H, 1-H), 2.53 (m, 1H, 1-H), 1.97 (m, 1H, 2-H), 1.77 (m, 2H, 2-H), 1.44 (s, 9H, CH₃ ^tBu). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 174.5 (COO), 171.3 (COO), 156.0 (OCON), 136.9, 136.4, 129.0, 128.3, 127.9, 126.6 (Ar), 81.7 (C ^tBu), 66.6 (OCH₂), 62.6 (Cα-Phe), 53.2 (C3), 51.5 (OMe), 44.1 (C1), 39.5 (Cβ-Phe), 31.7 (C2), 27.8 (CH₃ ^tBu). MS (ES)⁺: 471.37 [M+H]⁺.

20

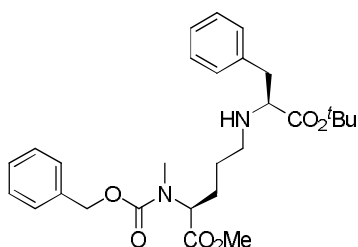
25

N-[(3S-Benciloxycarbonylamino-3-*tert*-butoxycarbonyl)prop-1-il]-L-Ala-OMe (5e)



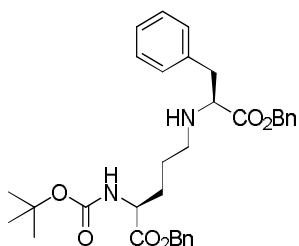
Sirupe. Rdto: 78% (a partir de **4e**). Eluyente: AcOEt:Hexano (2:1). HPLC: t_R =9.14 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.33 (m, 5H, Z), 5.97 (d, 1H, J =7.6 Hz, NH, Z), 5.12 (d, 1H, J =12.0 Hz, OCH_2), 5.06 (d, 1H, J =12.0 Hz, OCH_2), 4.30 (m, 1H, 3-H), 3.69 (s, 3H, OMe), 3.32 (q, 1H, J =7.0 Hz, α -Ala), 2.73 (m, 1H, 1-H), 2.53 (m, 1H, 1-H), 1.97 (m, 1H, 2-H), 1.79 (m, 1H, 2-H, NH), 1.44 (s, 9H, CH_3 ^tBu), 1.26 (d, 3H, J =7.0 Hz, CH_3 Ala). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 175.9 (COO), 171.5 (COO), 156.2 (OCON), 136.6, 128.6, 128.15, 128.1 (Ar), 82.0 (C ^tBu), 66.8 (OCH_2), 56.4 (C α -Ala), 53.4 (C3), 51.9 (OMe), 44.0 (C1), 32.1 (C2), 28.0 (CH_3 ^tBu), 19.0 (CH_3 Ala). MS (ES) $^+$: 395.42 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-[4S-[(N-Benciloxycarbonil-N-metil)amino-4-metoxycarbonil]but-1-il]-L-Phe-O t Bu (5f)



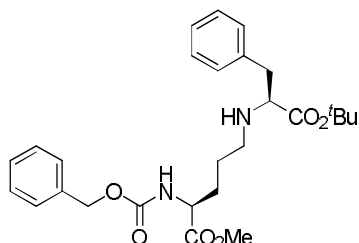
Sirupe. Rdto: 88% (a partir de **4f**). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:1). HPLC: t_R =10.85 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). Proporción de rotámeros M,m =2:1. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , rotámero mayoritario): δ 7.37-7.19 (m, 10H, Ph, Z), 5.15 (s, 2H, OCH_2), 4.78 (dd, 1H, J =10.8, 5.1 Hz, 3-H), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.41 (t, 1H, J =7.0 Hz, α -Phe), 2.93 (m, 2H, β -Phe), 2.83 (s, 3H, NMe), 2.63 (m, 2H, 1-H), 1.94 (m, 2H, 3-H), 1.73 (m, 2H, 2-H), 1.33 (s, 9H, CH_3 ^tBu). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 173.8 (COO), 172.1 (COO), 157.1 (CON), 137.5, 129.5, 128.6, 128.3, 128.1, 127.9, 127.8, 126.6 (C, Ar), 81.3 (C ^tBu), 67.6 (OCH_2), 63.3 (C α -Phe), 58.4 (C4), 52.2 (OMe), 47.4 (C1), 36.8 (C β -Phe), 30.4 (NMe), 28.1 (CH_3 ^tBu), 26.6 (C2), 26.4 (C3). MS (ES) $^+$: 499.44 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-[4S-terc-Butoxicarbonilamino-4-benciloxycarbonil]but-1-il]-H-L-Phe-OBn (5g)



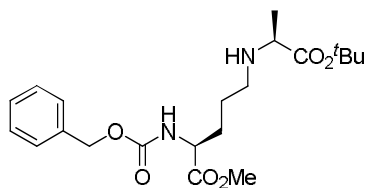
Sirupe. Rdto: 81% (a partir de **4g**). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:2). HPLC: t_R =17.63 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.74-6.87 (m, 15H, Ar), 5.62 (d, 1H, J =8.4 Hz, NH), 5.22 (d, 1H, J =12.4 Hz, OCH_2), 5.16 (d, 1H, J =12.4 Hz, OCH_2), 5.09 (s, 2H, OCH_2), 4.34 (m, 1H, 4-H), 3.55 (t, 1H, J =7.5 Hz, α -Phe), 3.00 (m, 2H, β -Phe), 2.64 (m, 1H, 1-H), 2.44 (m, 1H, 1-H), 1.77 (m, 2H, 3-H), 1.46 (m, 9H, $t\text{Bu}$). ^{13}C RMN (CDCl_3): δ 174.5, 172.7 (COO), 155.6 (CON), 137.1, 135.6, 129.4, 128.9, 128.7, 128.6, 128.55, 128.5, 128.4, 128.35, 126.8 (Ar), 79.9 (C $t\text{Bu}$), 67.0, 66.6 (OCH_2), 62.9 (C α -Phe), 53.5 (C4), 47.5 (C1), 39.8 (C β -Phe), 30.4 (C2), 28.5 (CH_3 $t\text{Bu}$), 25.8 (C3). MS (ES) $^+$: 561 [M+H] $^+$.

10 **N-[(4S-Benziloxicarbonilamino-4-metoxicarbonil)but-1-il]-L-Phe-O $t\text{Bu}$ (5h)**



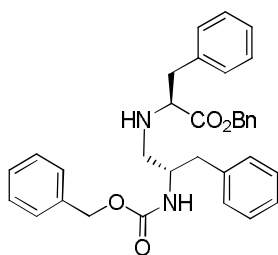
Sirupe. Rdto: 89% (a partir de **4h**). HPLC: t_R = 5.29 min (gradiente de 15% a 95% de A, en 10 min). HPLC-MS: t_R =6.77 (gradiente de 15% a 95% de A, en 10 min). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.26-7.08 (m, 10H, Ar), 6.03 (d, 1H, J =7.8 Hz, 4-NH), 5.03 (s, 2H, OCH_2), 4.05 (m, 1H, 4-H), 3.66 (s, 3H, OMe), 3.25 (dd, 1H, J =7.7, 6.5 Hz, α -Phe), 2.87 (dd, 1H, J =13.4, 6.4 Hz, β -Phe), 2.75 (dd, 1H, J =13.4, 7.7 Hz, β -Phe), 2.56 (m, 1H, 1-H), 2.35 (m, 1H, 1-H), 1.71 (m, 1H, 3-H), 1.48-1.38 (m, 3H, 3 y 2-H), 1.25 (s, 9H, CH_3 $t\text{Bu}$). MS (ES) $^+$: 485.32 [M+H] $^+$.

20 **N-[(4S-Benziloxicarbonilamino-4-metoxicarbonil)but-1-il]-L-Ala-O $t\text{Bu}$ (5i)**



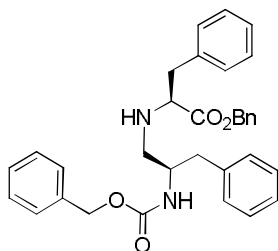
Sirupe. Rdto: 77% (a partir de **4i**). HPLC-MS: t_R = 5.20 min (gradiente de 15% a 95% de A, en 10 min). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.26 (s, 5H, Ph), 6.15 (d, 1H, J =7.7 Hz, 4-NH), 5.01 (s, 2H, OCH_2), 4.28 (q, 1H, J =7.7 Hz, 4-H), 3.65 (s, 3H, OMe), 3.06 (q, 1H, J =6.9 Hz, α -Ala), 2.58 (m, 1H, 1'-H), 2.33 (dd, 1H, 1'-H), 1.76 (m, 2H, 3'-H), 1.45 (m, 2H, 2'-H), 1.37 (s, 9H, CH_3 $t\text{Bu}$), 1.14 (d, 3H, J = 6.9 Hz, β -Ala). MS (ES) $^+$: 409.33 [M+H] $^+$.

25 **N-[(2S-Benciloxicarbonilamino-3-fenil)prop-1-il]-L-Phe-OBn (5j)**



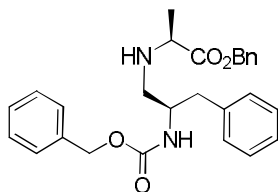
Sirupe. Rdto: 99% (a partir de **4j**). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:1). HPLC: t_R =15.41 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.39-7.00 (m, 20H, Ar), 5.09 (s, 4H, OCH_2), 5.08 (m, 1H, NH, Z), 3.87 (m, 1H, 2-H), 3.49 (dd, 1H, J =7.9, 6.0 Hz, α -Phe), 2.99 (dd, 1H, J =13.5, 6.0 Hz, 3-H), 2.86 (dd, 1H, J =13.5, 7.9 Hz, 3-H), 2.79 (m, 1H, β -Phe), 2.70 (m, 2H, β -Phe, 1-H), 2.40 (dd, 1H, J =12.3, 5.6 Hz, 1-H), 1.50 (sa, 1H, NH). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 173.7 (COO), 156.2 (CON), 137.7, 137.0, 136.7, 135.5, 129.4, 128.7, 128.6, 128.55, 128.5, 128.1, 127.0, 126.5 (Ar), 66.9, 66.7 (OCH_2), 63.1 ($\text{C}\alpha$ -Phe), 52.2 (C2), 49.8 (C1), 39.2 (C3), 37.5 ($\text{C}\beta$ -Phe). MS (ES) $^+$: 523.28 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-[(2R-Benciloxicarbonilamino-3-fenil)prop-1-il]-L-Phe-OBn (5k)



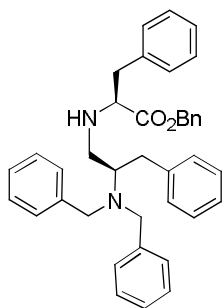
Sirupe. Rdto: 93% (a partir de **4k**). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:3). HPLC: t_R =15.53 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.37-7.09 (m, 20H, Ar), 5.06 (s, 2H, OCH_2), 5.04 (s, 2H, OCH_2), 4.99 (sa, 1H, 2-NH), 3.87 (m, 1H, 2-H), 3.45 (t, 1H, J =6.9 Hz, α -Phe), 2.92 (dd, 1H, J =13.5, 6.6 Hz, 3-H), 2.85 (m, 2H, 3-H, β -Phe), 2.64 (m, 2H, 1-H, β -Phe), 2.40 (dd, 1H, J =12.3, 4.7 Hz, 1-H), 1.59 (sa, 1H, α -NH). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 174.5 (COO), 156.0 (CON), 137.8, 137.3, 136.8, 135.6, 129.5, 129.4, 128.7, 128.6, 128.55, 128.5, 128.1, 126.8, 126.5 (Ar), 66.7, 66.65 (OCH_2), 63.4 ($\text{C}\alpha$ -Phe), 52.1 (C2), 49.8 (C1), 40.0 (C3), 39.0 ($\text{C}\beta$ -Phe). MS (ES) $^+$: 523.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-[(2R-Benciloxicarbonilamino-3-fenil)prop-1-il]-L-Ala-OBn (5l)



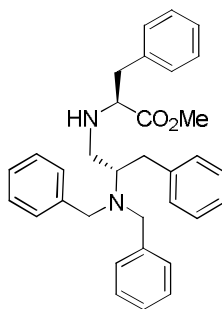
Sirupe. Rdto: 90% (a partir de **4l**). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:3). HPLC: t_R =10.25 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.36-7.16 (m, 15H, Ar), 5.15 (d, 1H, J =12.3 Hz, OCH_2), 5.11 (m, 3H, NH, Z, OCH_2), 5.10 (d, 1H, J =12.3 Hz, OCH_2), 3.92 (m, 1H, 2-H), 3.30 (q, 1H, J =7.0 Hz, α -Ala), 2.89 (dd, 1H, J =13.9, 5.6 Hz, 3-H), 2.70 (dd, 1H, J =13.9, 7.8 Hz, 3-H), 2.82 (dd, 1H, J =12.0, 6.1 Hz, 1-H), 2.70 (dd, 1H, J =12.0, 4.5 Hz, 1-H), 1.27 (d, 3H, J =6.9 Hz, CH_3 Ala). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 175.6 (COO), 156.1 (CON), 137.8, 136.7, 135.8, 129.5, 128.9, 128.7, 128.65, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 126.6 (Ar), 66.7, 66.6 (2C, OCH_2), 57.0 (C α -Ala), 52.2 (C2), 49.9 (C1), 39.2 (C3), 19.4 (CH_3 Ala). MS (ES) $^+$: 447.36 [M+H] $^+$.

N-[(2S-Dibencilamino-3-fenil)prop-1-il]-H-L-Phe-OBn (5m)



Sirupe. Rdto: 77% (a partir de **4m**). Eluyente: AcOEt:Hex (1:7). HPLC: t_R =7.23 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.28-6.87 (m, 25H, Ar), 4.96 (s, 2H, OCH_2), 3.60 (d, 2H, J =13.7 Hz, N- CH_2), 3.43 (d, 2H, J =13.7 Hz, N- CH_2), 3.35 (dd, 1H, J =7.8, 5.9 Hz, α -Phe), 2.87 (m, 2H, 3-H, 2-H), 2.85 (dd, 1H, J =13.5, 5.8 Hz, β -Phe), 2.73 (dd, 1H, J =13.5, 7.8 Hz, β -Phe), 2.50 (m, 2H, 1-H), 2.38 (dd, 1H, J =14.9, 10.1 Hz, 3-H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 174.0 (COO), 140.2, 139.9, 137.6, 135.8, 129.5, 129.4, 128.8, 128.6, 128.55, 128.5, 128.4, 127.0, 126.8, 126.0 (Ar), 66.5 (OCH_2), 63.4 (C α -Phe), 60.0 (C2), 53.9 (N CH_2), 47.7 (C1), 39.5 (C β -Phe), 34.2 (C3). MS (ES) $^+$: 569.27 [M+H] $^+$.

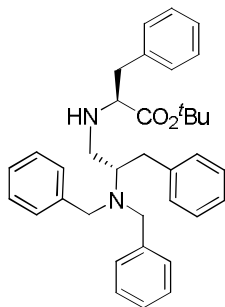
N-[(2S-Dibencilamino-3-fenil)propil]-L-Phe-OMe (5n)



Sirupe. Rdto: 85% (a partir de **4n**). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:4). HPLC: t_R =4.15 min (gradiente de 15% a 95% de A, en 5 min). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.36-6.99 (m, 20H, Ar), 3.71 (d, 2H, J = 13.7 Hz, N CH_2), 3.56 (s, 3H, OCH_3), 3.50 (d, 2H, J = 13.7

Hz, NCH₂), 3.38 (dd, 1H, J = 8.2, 5.4 Hz, α -Phe), 3.30 (m, 2H, 2-H, 3-H), 2.93 (dd, 1H, J = 13.3, 5.4 Hz, 1-H), 2.78 (dd, 1H, J = 13.4, 8.2 Hz, 1-H), 2.55 (m, 2H, β -Phe), 2.42 (m, 1H, 3-H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 174.8 (COO), 140.5, 140.2, 138.0, 129.8, 129.6, 129.1, 128.9, 128.7, 127.3, 127.2, 126.3 (C, Ar), 63.8 (α -Phe), 60.5 (C2), 54.2 (NCH₂), 52.0 (OCH₃), 48.0 (C1), 39.8 (β -Phe), 34.2 (C3). MS (ES)⁺: 494.10 [M+H]⁺.

***N*-[(2*S*-Dibencilamino-3-fenil)propil]-L-Phe-O^tBu (5o)**

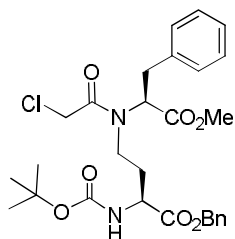


Sirupe. Rdto: 88% (a partir de **4o**). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:10). HPLC: t_R =4.50 min (gradiente del 15% a 95% de A, en 5 min). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.37-7.17 (m, 18H, Ar), 7.02 (m, 2H, Ar), 3.75 (d, 2H, J = 13.7 Hz, NCH₂), 3.57 (d, 2H, J = 13.7 Hz, NCH₂), 3.30 (dd, 1H, J = 7.9, 5.8 Hz, α -Phe), 3.00 (m, 2H, 2-H, 3-H), 2.90 (dd, 1H, J = 13.5, 5.8 Hz, 1-H), 2.80 (dd, 1H, J = 13.5, 8.0 Hz, 1-H), 2.61 (m, 2H, β -Phe), 2.51 (m, 1H, 3-H), 1.33 (s, 9H, ^tBu). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 173.5 (COO), 140.4, 140.0, 138.0, 129.6, 129.4, 128.9, 128.5, 128.4, 126.9, 126.7, 125.9 (C, Ar), 81.0 (C, ^tBu), 64.0 (α -Phe), 60.3 (C2), 53.9 (NCH₂), 47.5 (C1), 39.4 (β -Phe), 34.1 (C3), 28.1 (CH₃, ^tBu). MS (ES)⁺: 536.16 [M+H]⁺.

Síntesis de *N*-alquil-*N*-cloroacetil derivados de aminoácidos

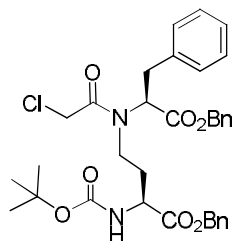
A una disolución del correspondiente derivado de aminoácido (1,39 mmol, 0,765 g) en THF seco (5 mL) se le adiciona óxido de propileno (20,85 mmol, 1,5 mL) y cloruro de cloroacetilo (1,67 mmol, 0,13 mL). Tras 1-2 h de agitación a temperatura ambiente, el disolvente orgánico se evapora a sequedad. El residuo resultante se purifica en columna de gel de sílice, utilizando el sistema de eluyentes indicado en cada caso.

***N*-Cloroacetil-*N*-[(3*S*-*tert*-butoxicarbonilamino-3-benciloxicarbonil)prop-1-il]-L-Phe-OMe (6a)**



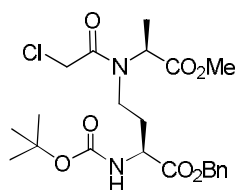
Sirupe. Rdto: 92% (a partir de **5a**). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:1). HPLC: t_R =15.70 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). Proporción de rotámeros M,m =9:1. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , rotámero mayoritario): δ 7.35-7.09 (m, 10H, Ph), 5.18 (m, 1H, 3-NH), 5.16 (d, 1H, J =12.0 Hz, OCH_2), 5.07 (d, 1H, J =12.0 Hz, OCH_2), 4.16 (m, 1H, 3-H), 3.92 (m, 1H, α -Phe), 3.91 (d, 1H, J =12.5 Hz, CH_2Cl), 3.86 (d, 1H, J =12.5 Hz, CH_2Cl), 3.69 (s, 3H, OMe), 3.30 (m, 2H, β -Phe), 3.13 (m, 1H, 1-H), 2.70 (m, 1H, 1-H), 1.90 (m, 1H, 2-H), 1.52 (m, 1H, 2-H), 1.41 (s, 9H, CH_3 ^tBu). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , rotámero mayoritario): 171.6 (COO), 170.4 (COO), 166.7 (CON), 155.4 (OCON), 137.8, 135.1, 129.4, 128.9, 128.75, 128.7, 127.0 (C, Ar), 80.5 (C ^tBu), 67.6 (OCH_2), 63.3 ($\text{C}\alpha$ -Phe), 52.6 (OMe), 51.8 (C3), 47.0 (C1), 41.0 (CH_2Cl), 34.4 ($\text{C}\beta$ -Phe), 31.6 (C2), 28.4 (CH_3 ^tBu). MS (ES) $^+$: MS (ES) $^+$: 569.30 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

N-Cloroacetil-N-[(3S-*terc*-butoxicarbonilamino-3-benciloxycarbonil)prop-1-il]-L-Phe-OBn (6b)



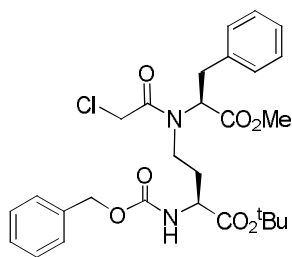
Sirupe. Rdto: 99% (a partir de **5b**). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:2). HPLC: t_R =17.80 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). Proporción de rotámeros M,m =5:2. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , rotámero mayoritario): δ 7.35-7.08 (m, 15H, Ar), 5.30 (d, 1H, J =8.0 Hz, 3-NH), 5.15 (m, 2H, OCH_2), 5.13 (d, 1H, J =12.1 Hz, OCH_2), 5.04 (d, 1H, J =12.1 Hz, OCH_2), 4.11 (m, 1H, α -Phe), 3.95 (m, 1H, 3-H), 3.88 (d, 1H, J =12.4 Hz, CH_2Cl), 3.83 (d, 1H, J =12.4 Hz, CH_2Cl), 3.31 (m, 2H, 1-H), 3.10 (dd, 1H, J =15.6, 5.3 Hz, β -Phe), 2.73 (m, 1H, β -Phe), 1.86 (m, 2H, 2-H), 1.40 (s, 9H, CH_3 ^tBu). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 171.5 (COO), 169.7 (COO), 166.6 (CON), 155.4 (OCON), 137.7, 135.6, 135.0, 129.4, 128.9, 128.7, 128.6, 128.4, 127.0 (C Ar), 80.5 (C ^tBu), 67.6 (OCH_2), 67.4 (OCH_2), 63.5 ($\text{C}\alpha$ -Phe), 51.7 (C3), 47.0 (CH_2Cl), 41.0 (C1), 34.4 ($\text{C}\beta$ -Phe), 31.6 (C2), 28.4 (CH_3 ^tBu). MS (ES) $^+$: 624.42 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-Cloroacetil-N-[(3S-*terc*-butoxicarbonilamino-3-benciloxycarbonil)prop-1-il]-L-Ala-OMe (6c)



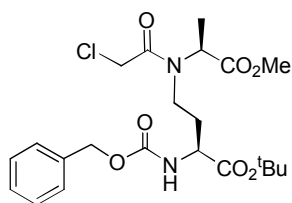
Sirupe. Rdto: 80% (a partir de **5c**). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:2). HPLC: t_R =13.15 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). Proporción de rotámeros M,m =5:3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , rotámero mayoritario): δ 7.36 (s, 5H, Ph), 5.47 (d, 1H, J =7.6 Hz, 3-NH), 5.26 (d, 1H, J =12.0 Hz, OCH_2), 5.14 (d, 1H, J =12.0 Hz, OCH_2), 4.35 (m, 1H, 3-H), 4.16 (q, 1H, J = 7.0 Hz, α -Ala), 4.09 (s, 2H, CH_2Cl), 3.68 (s, 3H, OMe), 3.55 (m, 1H, 1-H), 3.39 (t, 1H, J =8.0 Hz, 1-H), 2.00 (m, 2H, 2-H), 1.44 (d, 3H, J =7.0 Hz, CH_3 , Ala), 1.43 (s, 9H, CH_3 , ^tBu). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 171.55, 171.5 (COO), 166.5 (CON), 155.6 (OCON), 135.0, 129.0, 128.9, 128.8 (C Ar), 80.8 (C ^tBu), 67.8 (OCH_2), 55.5 (C α -Ala), 53.0 (C3), 52.5 (OMe), 44.7 (C1), 41.1 (CH_2Cl), 30.7 (C2), 28.4 (CH_3 ^tBu), 14.5 (CH_3 Ala). MS (ES) $^+$: 493.35 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

N-Cloroacetil-N-[(3S-benciloxycarbonilamino-3-*tert*-butoxicarbonil)prop-1-il]-L-Phe-OMe (6d)



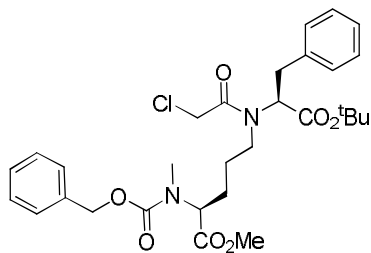
Sirupe. Rdto: 90% (a partir de **5d**). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:1). HPLC: t_R =15.66 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). Proporción de rotámeros M,m =3:1. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , rotámero mayoritario): δ 7.37-7.13 (m, 10H, Ph), 5.46 (d, 1H, J =7.2 Hz, 3-NH), 5.13 (d, 1H, J =12.0 Hz, OCH_2), 5.04 (d, 1H, J =12.0 Hz, OCH_2), 4.09 (m, 1H, 3-H), 3.99 (m, 1H, α -Phe), 3.99 (d, 1H, J =12.0 Hz, CH_2Cl), 3.91 (d, 1H, J =12.0 Hz, CH_2Cl), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.30 (m, 2H, -Phe), 3.20 (m, 1H, 1-H), 2.74 (m, 1H, 1-H), 1.88 (m, 1H, 2-H), 1.59 (m, 1H, 2-H), 1.42 (s, 9H, CH_3 ^tBu). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 171.3, 170.3 (COO), 167.7 (CON), 156.0 (OCON), 137.6, 129.3, 128.7, 128.6, 128.4, 128.2, 126.9 (Ar), 83.0 (C ^tBu), 67.2 (OCH_2), 63.2 (C α -Phe), 52.9 (OMe), 52.6 (C3), 47.0 (CH_2Cl), 40.9 (C1), 34.3 (C β -Phe), 31.5 (C2), 28.3 (CH_3 ^tBu). MS (ES) $^+$: 569.51 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

N-Cloroacetil-N-[(3S-benciloxycarbonilamino-3-*tert*-butoxicarbonil)prop-1-il]-L-Ala-OMe (6e)



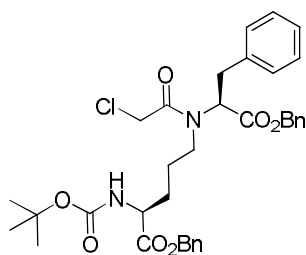
Sirupe. Rdto: 92% (a partir de **5e**). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:1). HPLC: t_R =13.54 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). Proporción de rotámeros M,m =2:1. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , rotámero mayoritario): δ 7.35 (m, 5H, Ph), 5.58 (d, 1H, J =7.0 Hz, 3-NH), 5.14 (d, 1H, J =12.0 Hz, OCH_2), 5.08 (d, 1H, J =12.0 Hz, OCH_2), 4.24 (m, 2H, 3-H, α -Ala), 4.12 (d, 1H, J =12.5 Hz, CH_2Cl), 4.02 (d, 1H, J =12.5 Hz, CH_2Cl), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.42 (m, 2H, 1-H), 2.22 (m, 1H, 2-H), 1.99 (m, 1H, 2-H), 1.48 (s, 9H, CH_3 ^tBu), 1.47 (d, 3H, J =6.4 Hz, CH_3 Ala). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 171.4 (COO), 170.4 (COO), 166.6 (CON), 156.0 (OCON), 136.1, 133.2, 130.0, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 128.0 (Ar), 83.1 (C ^tBu), 67.1 (OCH_2), 55.4 (C $\square$ -Ala), 52.8 (C3), 52.4 (OMe), 44.6 (CH_2Cl), 41.0 (C1), 32.5 (C2), 27.9 (CH_3 ^tBu), 14.4 (CH_3 Ala). MS (ES) $^+$: 493.42 [M+Na] $^+$.

N-[4S-(N-Benciloxycarbonil-N-metil)amino-4-metoxycarbonil]but-1-il]-N-cloroacetil-L-Phe-O t Bu (6f)



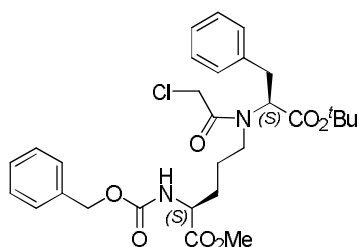
Sirupe. Rdto: 94% (a partir de **5f**). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:1). HPLC: t_R =16.21 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). Proporción de rotámeros M,m =5:2. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , rotámero mayoritario): δ 7.38-7.12 (m, 10H, Ph), 5.16 (s, 2H, OCH_2), 4.68 (dd, 1H, J =10.9, 5.2 Hz, α -Phe), 4.39 (m, 1H, 4-H), 3.99 (d, 1H, J =12.2 Hz, CH_2Cl), 3.94 (d, 1H, J =12.5 Hz, CH_2Cl), 3.69 (s, 3H, OMe), 3.28 (m, 2H, 1-H), 2.89 (m, 1H, β -Phe), 2.77 (s, 3H, NCH_3), 2.52 (m, 1H, β -Phe), 1.75-1.60 (m, 4H, 2-H, 3-H), 1.44 (s, 9H, CH_3 ^tBu). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 171.5 (COO), 168.9 (COO), 166.2 (CON), 157.1 (OCON), 138.4, 136.5, 129.4, 128.77, 128.7, 128.0, 126.8 (Ar), 82.0 (C ^tBu), 67.8 (OCH_2), 64.2 (C α -Phe), 57.6 (C4), 52.4 (OMe), 50.1 (C1), 41.1 (CH_2Cl), 34.4 (C β -Phe), 30.4 (NCH_3), 28.0 (CH_3 ^tBu), 25.6 (C2), 24.9 (C3). MS (ES) $^+$: 576.42 [M+H] $^+$.

N-[(4S-terc-butoxicarbonilamino-4-benciloxycarbonil)but-1-il]-N-cloroacetil-L-Phe-OBn (6g)



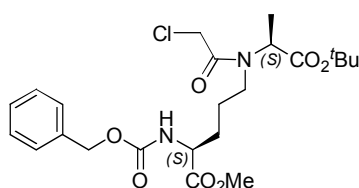
Sirupe. Rdto: 64% (a partir de **5g**). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:3). Proporción de rotámeros M/m=6:1. HPLC: t_R =17.68 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , rotámero mayoritario): δ 7.38-7.12 (m, 15H, Ar), 5.18-5.04 (m, 4H, OCH_2), 4.86 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, 4-NH), 4.18 (m, 1H, 4-H), 3.94 (d, 1H, $J=12.5$ Hz, CH_2Cl), 3.87 (d, 1H, $J=12.5$ Hz, CH_2Cl), 3.82 (dd, 1H, $J = 8.3, 6.9$ Hz, α -Phe), 3.36 (m, 2H, β -Phe), 3.12 (dt, 1H, $J=15.4, 7.9$ Hz, 1-H), 2.51 (dt, 1H, $J=15.3, 8.1$ Hz, 1-H), 1.61 (m, 1H, 3H), 1.43 (m, 10H, ^tBu , 3-H), 1.24 (m, 2H, 2-H). ^{13}C (CDCl_3): 172.0, 169.7 (COO), 166.5 (CON), 155.4 (OCON), 137.9, 135.6, 135.5, 129.5, 129.6, 128.9, 128.8, 128.75, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 127.0 (Ar), 80.3 (C ^tBu), 67.4, 67.3 (OCH_2), 63.5 ($\text{C}\alpha$ -Phe), 52.7 (C4), 50.1 (CH_2Cl), 41.2 (C1), 34.4 ($\text{C}\beta$ -Phe), 29.7 (C3), 28.4 (CH_3 ^tBu), 24.3 (C2). MS (ES) $^+$: 637.27 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-[(4S-Benziloxycarbonilamino-4-metoxycarbonil)but-1'-il]-N-cloroacetil-L-Phe-O t Bu (6h)



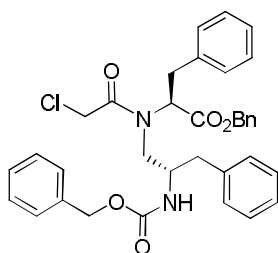
Sirupe. Rdto: 94% (a partir de **5h**). HPLC: t_R =7.68 min (gradiente de 30% a 95% de A, en 10 min). Proporción de rotámeros M:m = 2:1. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): Rotámero mayoritario δ 7.36-7.13 (m, 10H, Ar), 5.27 (d, 1H, $J=8.3$ Hz, 4-NH), 5.10 (s, 2H, OCH_2), 4.27 (m, 1H, 4-H), 3.98 (m, 2H, CH_2Cl), 3.80 (m, 1H, α -Phe), 3.71 (s, 3H, OMe), 3.30 (m, 2H, β -Phe), 3.17 (m, 2H, 1'-H), 3.61 (m, 1H, 1'-H), 1.85 (m, 1H, 3'-H), 1.68 (m, 3H, 3',-H 2'-H), 1.45 (s, 9H, CH_3 ^tBu). MS (ES) $^+$: 561.23 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-[(4S-Benziloxycarbonilamino-4-metoxycarbonil)but-1-il]-N-Cloroacetil-L-Ala-O t Bu (6i)



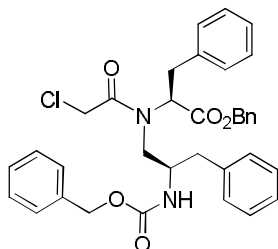
Sirupe. Rdto: 70% (a partir de **5i**). HPLC: t_R =6.18 min (gradiente de 30% a 95% de A, en 10 min). Proporción de rotámeros M:m = 2:1 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): rotámero mayoritario δ 7.35 (s, 5H, Ph), 5.44 (sa, 1H, 4-NH), 5.11 (s, 2H, OCH_2), 4.40 (m, 1H, 4-H), 4.12 (s, 2H, CH_2Cl), 4.04 (m, 1H, α -Ala), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.46 (m, 1H, 1'-H), 3.28 (m, 1H, 1'-H), 1.86 (m, 1H, 3'-H), 1.72 (m, 3H, 3'-H, 2'-H), 1.43 (s, 9H, CH_3 ^tBu), 1.28 (d, 3H, J =6.3 Hz, β -Ala). MS (ES) $^+$: 485.16 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-Cloroacetil-N-[(2S-benciloxycarbonilamino-3-fenil)prop-1-il]-L-Phe-OBn (6j)



Sirupe. Rdto: 86% (a partir de **5j**). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:2). HPLC: t_R = 22.50 min (gradiente de 30% a 95% de A, en 30 min). Proporción de rotámeros M ,m =16:1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6 , rotámero mayoritario): δ 7.33-6.97 (m, 20H, Ar), 5.10 (d, 1H, J =12.6 Hz, OCH_2), 5.08 (sa, 1H, 2-NH), 5.02 (d, 1H, J =12.6 Hz, OCH_2), 4.87 (d, 1H, J =12.6 Hz, OCH_2), 4.78 (d, 1H, J =12.6 Hz, OCH_2), 4.50 (d, 1H, J =13.2 Hz, CH_2Cl), 4.33 (d, 1H, J =13.2 Hz, CH_2Cl), 4.30 (dd, 1H, J = 9.4, 5.3 Hz, α -Phe), 3.72 (m, 1H, 2-H), 3.27 (dd, 1H, J =13.8, 5.2 Hz, β -Phe), 3.19 (dd, 1H, J =15.5, 6.4 Hz, 1-H), 3.10 (dd, 1H, J =13.8, 9.4 Hz, β -Phe), 2.84 (dd, 1H, J =13.5, 4.7 Hz, 3-H), 2.46 (m, 1H, 1-H), 2.40 (dd, 1H, J =13.4, 6.8 Hz, 3-H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO-d_6 , rotámero mayoritario): δ 169.4 (COO), 165.5 (CON), 155.7 (OCON), 138.2, 137.6, 136.9, 136.0, 129.3, 128.9, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 127.8, 127.7, 127.6, 127.45, 126.4, 126.0 (Ar), 66.1, 65.2 (OCH_2), 63.3 ($\text{C}\alpha$ -Phe), 53.5 (C1), 52.8 (C2), 41.3 (CH_2Cl), 37.4 (C3), 34.0 ($\text{C}\beta$ -Phe). MS (ES) $^+$: 599.24 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

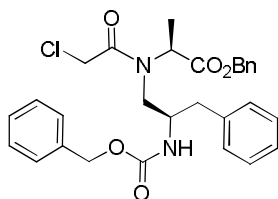
N-Cloroacetil-N-[(2R-benciloxycarbonilamino-3-fenil)prop-1-il]-L-Phe-OBn (6k)



Sirupe. Rdto: 83% (a partir de **5k**). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:2). HPLC: t_R =22.71 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). Proporción de rotámeros M,m =5:1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6 , rotámero mayoritario): δ 7.32-7.06 (m, 20H, Ar), 5.11 (sa, 1H, 2-NH), 5.11 (d, 1H, J =12.6 Hz, OCH_2), 5.07 (d, 1H, J =12.6 Hz, OCH_2), 4.88 (s, 2H,

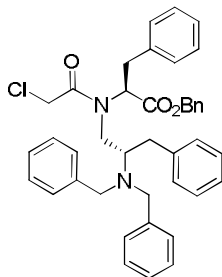
OCH₂), 4.37 (m, 1H, α -Phe), 4.28 (s, 2H, CH₂Cl), 3.85 (m, 1H, 2-H), 3.39 (m, 1H, β -Phe), 3.30 (m, 1H, 1-H), 3.07 (dd, 1H, J =13.8, 7.7 Hz, β -Phe), 2.80 (dd, 1H, J =13.7, 4.5 Hz, 3-H), 2.75 (m, 1H, 1-H), 2.54 (m, 1H, 3-H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆, rotámero mayoritario): δ 169.5 (COO), 166.1 (CON), 155.6 (OCON), 138.4, 138.1, 137.1, 135.9, 129.4, 129.0, 128.3, 128.2, 128.0, 127.8, 127.6, 127.35, 126.3, 126.0 (Ar), 66.1, 64.9 (OCH₂), 62.3 (C α -Phe), 53.5 (C1), 51.7 (C2), 41.5 (CH₂Cl), 37.3 (C3), 34.5 (C β -Phe). MS (ES)⁺: 599.15 [M+H]⁺.

N-Cloroacetil-N-[(2*R*-benciloxycarbonilamino-3-fenil)prop-1-il]-L-Ala-OBn (6I)



Sirupe. Rdto: 86% (a partir de **5I**). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:3). HPLC: t_R =15.50 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). Proporción de rotámeros M,m =6:1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, rotámero mayoritario): δ 7.35- 7.12 (m, 15H, Ar), 5.14 (sa, 1H, 2-NH), 5.09 (d, 1H, J =12.2 Hz, OCH₂), 5.06 (d, 1H, J =12.2 Hz, OCH₂), 4.92 (d, 1H, J =12.9 Hz, OCH₂), 4.87 (d, 1H, J =12.9 Hz, OCH₂), 4.45 (d, 1H, J =13.4 Hz, CH₂Cl), 4.28 (d, 1H, J =13.4 Hz, CH₂Cl), 4.20 (q, 1H, J =6.8 Hz, α -Ala), 3.95 (m, 1H, 2-H), 3.48 (dd, 1H, J =15.1, 9.2 Hz, 1-H), 3.40 (dd, 1H, J =15.1, 5.0 Hz, 1-H), 2.82 (dd, 1H, J =13.5, 4.2 Hz, 3-H), 2.58 (dd, 1H, J =13.5, 10.3 Hz, 3-H), 1.38 (d, 3H, J =6.8 Hz, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆, rotámero mayoritario): δ 171.0 (COO), 166.4 (CON), 156.3 (OCON), 138.6, 137.5, 136.3, 129.5, 128.75, 128.7, 128.5, 128.3, 128.0, 127.9, 127.4, 126.6 (Ar), 66.3, 65.3 (OCH₂), 57.0 (C α -Ala), 53.5 (C1), 51.8 (C2), 42.3 (CH₂Cl), 38.1 (C3), 14.5 (CH₃). MS (ES)⁺: 523.28 [M+H]⁺.

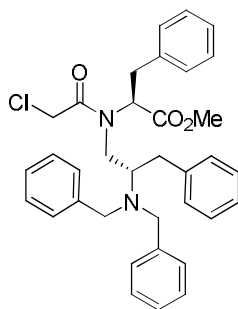
N-Cloroacetil-N-[(2*S*-dibencilamino-3-fenil)prop-1-il]-L-Phe-OBn (6m)



Sirupe. Rdto: 92% (a partir de **5m**). Eluyente: AcOEt:Hex (1:9). Proporción de rotámeros, M/m=5:1 HPLC: t_R =7.79 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, rotámero mayoritario): δ 7.57-6.52 (m, 25H, Ar), 5.10 (d, 1H, J =12.2 Hz, OCH₂), 4.95 (d, 1H, J =12.2 Hz, OCH₂), 4.17 (d, 1H, J =12.2 Hz, CH₂Cl), 3.86 (d, 1H, J =12.2 Hz, CH-Cl), 3.56 (m, 4H, NCH₂), 3.41 (dd, 1H, J =15.8, 4.8 Hz, 1'-

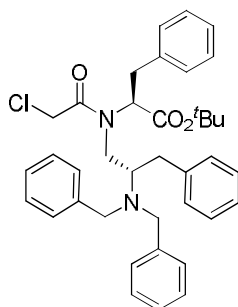
H), 3.11 (m, 4-H, α -Phe, β -Phe, 2-H), 2.74 (dd, 1H, $J=13.2$, 6.9Hz, 3'-H), 2.54 (dd, 1H, $J=13.3$, 8.2 Hz, 3'-H), 2.31 (dd, 1H, $J=15.7$, 5.8 Hz, 1'-H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 169.4 (COO), 167.1 (CON), 138.9, 137.8, 134.4, 133.6, 129.7, 129.3, 128.9, 128.8, 128.6, 128.4, 127.4, 126.6 (Ar), 67.3 (OCH_2), 64.3 (α -Phe), 61.7 ($\text{C2}'$), 54.0 (NCH_2), 52.6 (CH_2Cl), 50.0 ($\text{C1}'$), 41.6 ($\text{C3}'$), 34.8 (β -Phe). MS (ES) $^+$: 646.23 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

***N*-Cloroacetil-*N*-[(2*S*-dibencilamino-3-fenil)prop-1-il]-*L*-Phe-OMe (6n)**



Sirupe. Rdto: 64% (a partir de **5n**). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:6). HPLC: $t_R=8.52$ min (gradiente de 30% a 95% de A, en 10 min). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): mezcla de rotámeros 7:1 δ rotámero mayoritario 7.29-6.89 (m, 20H, Ar), 4.33 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz, CH_2Cl), 3.87 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, CH_2Cl), 3.64 (d, 2H, $J = 13.7$ Hz, NCH_2), 3.51 (d, 2H, $J = 13.7$ Hz, NCH_2), 3.47 (m, 1H, 1-H), 3.45 (s, 3H, OCH_3), 3.14 (m, 1H, 2-H), 3.01 (m, 2H, β -Phe), 2.89 (dd, 1H, $J = 13.2$, 5.9 Hz, 3-H), 2.76 (dd, 1H, $J = 9.8$, 5.1 Hz, α -Phe), 2.46 (dd, 1H, $J = 13.2$, 9.0 Hz, 3-H), 2.25 (dd, 1H, $J = 15.8$, 4.9 Hz, 1-H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 169.8 (COO), 166.8 (CON), 138.8, 138.6, 137.6, 129.7, 129.5, 128.7, 128.5, 128.4, 127.3, 126.6 (C, Ar), 63.6 (α -Phe), 61.7 (C2), 54.0 (NCH_2), 52.7 (C1), 52.0 (OMe), 41.4 (CH_2Cl), 34.1 (β -Phe), 33.9 (C3). MS (ES) $^+$: 570.16 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

***N*-Cloroacetil-*N*-[(2*S*-dibencilamino-3-fenil)prop-1-il]-*L*-Phe-O t Bu (6o)**



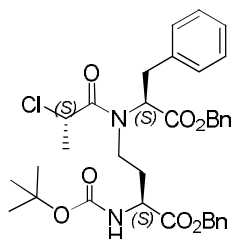
Sirupe. Rdto: 78% (a partir de **5o**). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:6). HPLC: $t_R=8.76$ min (gradiente del 30% a 95% de A, en 10 min). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): mezcla de rotámeros 4:1 δ rotámero mayoritario 7.36-7.21 (m, 12H, Ar), 7.10-6.95 (m, 8H, Ar), 4.03 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, CH_2Cl), 3.78 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, CH_2Cl), 3.55 (d, 2H, $J = 14.1$ Hz, NCH_2), 3.50 (d, 2H, $J = 14.1$ Hz, NCH_2), 3.43 (dd, 1H, $J = 15.4$, 4.3 Hz, 1-H), 3.34 (m, 1H, α -Phe), 3.06 (m, 3H, 2-H, β -Phe), 2.76 (d, 2H, $J=7.5$ Hz, 3-H), 2.54 (dd,

1H, $J = 15.5, 7.2$ Hz, 1-H), 1.39 (s, 9H, t Bu). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 168.4 (COO), 167.1 (CON), 139.2, 139.0, 138.3, 129.9, 129.5, 129.3, 128.8, 128.5, 128.2, 127.4, 126.7, 126.6 (C, Ar), 81.8 (C, t Bu), 65.0 (C α -Phe), 60.6 (C2), 53.9 (NCH $_2$), 52.3 (C1), 41.4 (CH $_2$ Cl), 35.2 (C3), 34.7 (C β -Phe), 28.1 (CH $_3$, t Bu). MS (ES) $^+$: 612.14 [M+H] $^+$.

Síntesis de *N*-alquil-*N*-cloropropil derivados de aminoácidos

A una disolución de ácido (*R*)- o (*S*)-2-cloropropiónico (1,74 mmol, 0,15 mL) en THF seco (5 mL) se le añade tricloroacetronitrilo (2,32 mmol, 0,23 mL). A continuación se enfría a 0°C con un baño de hielo y se añade lentamente trietilfosfina (1,96 mmol, 0,513 g) y se deja en agitación a temperatura ambiente durante 1h. Transcurrido este tiempo, se adiciona la reacción a una disolución del correspondiente *N*-alquil derivado de aminoácidos (0,635 g, 1,16 mmol) y óxido de propileno (17,4 mmol, 1,22 mL) en THF seco (2 mL) a 0°C. Se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 12h. Pasado este tiempo, se evapora el disolvente y el residuo resultante se disuelve en AcOEt y se lava sucesivamente con ácido cítrico (10%), NaHCO $_3$ (10%) y disolución saturada de NaCl. Finalmente, el residuo orgánico se seca sobre Na $_2$ SO $_4$ anhidro, se filtra y se evapora a sequedad. El crudo de reacción se purifica en columna de gel de sílice utilizando el sistema de eluyentes indicado en cada caso.

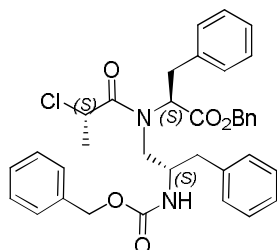
20 *N*-[(3*S*-*tert*-butoxicarbonilamino-3-benciloxicarbonil)prop-1-il]-*N*-(2'*S*-cloropropanoil)-L-Phe-OBn (**7a**)



Sirupe. Rdto: 68% (a partir de **5b**). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:3). HPLC: t_R =10.64 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). Proporción de rotámeros M,m =5:2. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , rotámero mayoritario): δ 7.35-7.04 (m, 15H, Ar), 5.14 (d, 1H, J =12.4 Hz, OCH $_2$), 5.13 (s, 2H, OCH $_2$), 5.03 (d, 1H, J =12.1 Hz, OCH $_2$), 4.93 (d, 1H, J =6.5 Hz, 3-NH), 4.31 (q, 2H, J =6.5 Hz, 1'-H), 4.06 (m, 1H, 3-H), 3.95 (m, 1H, α -Phe), 3.33 (dd, 1H, J =14.1, 5.3, β -Phe), 3.26 (m, 1H, β -Phe), 3.00 (m, 2H, 1-H), 1.73 (m, 2H, 2-H), 1.59 (d, 3H, J =6.4 Hz, 2'-H), 1.41 (s, 9H, CH $_3$ t Bu). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 171.8 (COO), 170.0 (COO), 169.4 (CON), 155.4 (OCON), 138.1, 135.8, 135.4, 129.6, 129.1, 129.0, 128.9, 128.7, 127.4, 127.2 (Ar), 80.8 (C t Bu), 67.8, 67.7 (2C,

OCH₂), 63.8 (C α -Phe), 51.7 (C3), 49.7 (CHCl), 46.6 (C1), 34.8 (C β -Phe), 31.8 (C2), 28.6 (CH₃ ^tBu), 21.6 (C2'). MS (ES)⁺: 637.45 [M+H]⁺.

N-[(2S-Benciloxicarbonilamino-3-fenil)prop-1-il]-N-(2'S-cloropropanoil)-L-Phe-OBn (7b)



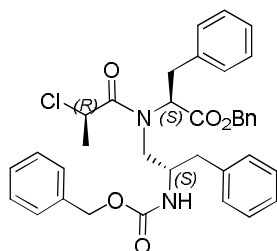
5

Sirupe. Rdto: 51% (a partir de **5j**). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:4). HPLC: t_R=16.54 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). Proporción de rotámeros M,m =10:1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, rotámero mayoritario): δ 7.33-6.96 (m, 20H, Ar), 5.10 (d, 1H, J=12.6 Hz, OCH₂), 5.04 (d, 1H, J=12.6 Hz, OCH₂), 5.01 (q, 1H, J=6.3 Hz, 1'-H), 4.87 (d, 1H, J=12.6 Hz, OCH₂), 4.81 (d, 1H, J=12.6 Hz, OCH₂), 4.39 (dd, 1H, J=9.0, 5.8 Hz, α-Phe), 3.74 (m, 1H, 2-H), 3.33 (m, 1H, β-Phe), 3.13 (m, 2H, β-Phe, 1-H), 2.90 (dd, 1H, J=13.5, 4.5 Hz, 3-H), 2.64 (m, 1H, 1-H), 2.50 (m, 1H, 3-H), 1.51 (d, 3H, J=6.4 Hz, 2'-H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆, rotámero mayoritario): δ 169.4 (COO, CON), 155.7 (OCON), 138.3, 137.1, 136.8, 135.7, 129.2, 128.9, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 128.0, 127.9, 127.7, 127.45, 126.4, 126.1 (Ar), 66.2, 65.2 (OCH₂), 63.6 (C α -Phe), 53.6 (C1), 52.9 (C2), 50.3 (CHCl), 36.8 (C3), 34.2 (C β -Phe), 21.7 (C2'). MS (ES)⁺: 613.29 [M+H]⁺.

10

15

N-[(2S-Benciloxicarbonilamino-3-fenil)prop-1-il]-N-(2'R-cloropropanoil)-L-Phe-OBn (7c)



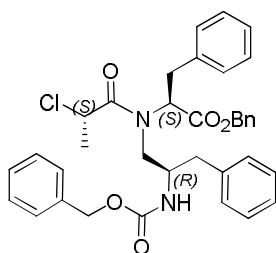
20

Sirupe. Rdto: 50% (a partir de **5j**). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:4). HPLC: t_R=17.39 min (gradiente de 30% a 95% de A, en 20 min). Proporción de rotámeros M,m =5:1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, rotámero mayoritario): δ 7.29-6.94 (m, 20H, Ar), 5.18 (d, 1H, J=12.5 Hz, OCH₂), 5.07 (q, 1H, J=6.3 Hz, 1'-H), 4.91 (d, 1H, J=12.5 Hz, OCH₂), 4.84 (d, 1H, J=12.6 Hz, OCH₂), 4.74 (d, 1H, J=12.6 Hz, OCH₂), 4.21 (dd, 1H, J=10.1, 4.7 Hz, α-Phe), 3.66 (m, 1H, 2-H), 3.23 (m, 2H, β-Phe, 1-H), 3.10 (dd, 1H, J=13.6, 10.1 Hz, β-Phe), 2.75 (dd, 1H, J=13.5, 5.1 Hz, 3-H), 2.48 (m, 1H, 3-H), 2.22 (dd, 1H,

25

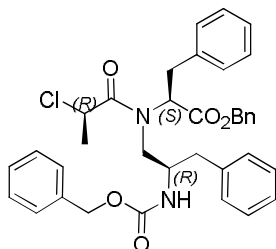
$J=15.5$, 5.9 Hz(1-H), 1.42 (d, 3H, $J=6.3$ Hz, 2'-H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6 , rotámero mayoritario): δ 169.2 (COO), 168.7 (CON), 155.7 (OCON), 138.1, 137.4, 136.9, 136.1, 129.5, 128.9, 128.3, 128.2, 128.1, 127.9, 127.7, 127.4, 126.4, 126.1 (Ar), 65.9, 65.2 (OCH₂), 63.2 (C α -Phe), 53.2 (C1), 53.0 (C2), 40.0 (C1'), 37.6 (C3), 33.9 (C β -Phe), 20.7 (C2'). MS (ES)⁺: 613.36 [M+H]⁺.

***N*-[*(2R*-Benciloxicarbonilamino-3-fenil)prop-1-il]-*N*-(2'*S*-cloropropanoil)-L-Phe-OBn (7d)**



Sirupe. Rdto: 50% (a partir de **5k**). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:4). HPLC: $t_R=16.65$ min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). Proporción de rotámeros M,m =10:1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , rotámero mayoritario): δ 7.31-7.09 (m, 20H, Ar), 5.07 (s, 2H, OCH₂), 4.97 (q, 1H, $J=6.4$ Hz, 1'-H), 4.90 (d, 1H, $J=12.6$ Hz, OCH₂), 4.86 (d, 1H, $J=12.6$ Hz, OCH₂), 4.40 (dd, 1H, $J=7.7$, 5.9 Hz, α -Phe), 3.93 (m, 1H, 2-H), 3.44 (m, 2H, β -Phe, 1-H), 3.13 (dd, 1H, $J=15.2$, 8.4 Hz, 1-H), 3.00 (dd, 1H, $J=14.0$, 5.9 Hz, β -Phe), 2.84 (dd, 1H, $J=13.6$, 4.2 Hz, 3-H), 2.56 (m, 1H, 3-H), 1.43 (d, 3H, $J=6.3$ Hz, 2'-H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6 , rotámero mayoritario): δ 169.7 (COO), 168.7 (CON), 155.7 (OCON), 138.6, 138.4, 137.1, 135.8, 129.4, 128.9, 128.3, 128.2, 128.1, 127.9, 127.8, 127.7, 127.35, 127.3, 126.2, 126.1 (Ar), 66.1, 65.0 (OCH₂), 62.2 (C α -Phe), 53.5 (C1), 51.8 (C2), 49.7 (C1'), 37.5 (C3), 35.0 (C β -Phe), 21.3 (C2'). MS (ES)⁺: 613.43 [M+H]⁺.

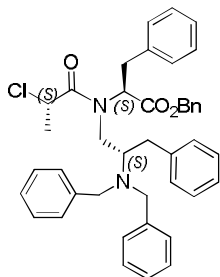
***N*-[*(2R*-Benciloxicarbonilamino-3-fenil)prop-1-il]-*N*-(2'*R*-cloropropanoil)-L-Phe-OBn (7e)**



Sirupe. Rdto: 50% (a partir de **5k**). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:3). HPLC: $t_R=17.23$ min (gradiente de 30% a 95% de A, en 20 min). Proporción de rotámeros M,m =10:1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , mayor rotamer): δ 7.32-7.01 (m, 20H, Ar), 5.21 (d, 1H, $J=12.6$ Hz, OCH₂), 4.97 (d, 1H, $J=12.6$ Hz, OCH₂), 4.88 (s, 2H, OCH₂), 4.54 (q, 1H,

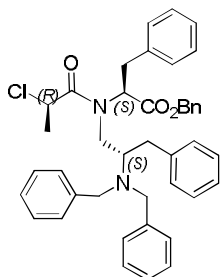
$J=6.4$ Hz, 1'-H), 4.35 (dd, 1H, $J=9.5$, 5.1 Hz, α -Phe), 3.75 (m, 1H, 2-H), 3.34 (m, 3H, β -Phe, 1-H), 3.14 (m, 1H, β -Phe), 2.66 (m, 1H, 3-H), 2.44 (dd, 1H, $J=15.9$, 6.4 Hz, 3-H), 1.36 (d, 3H, $J=6.3$ Hz, 2'-H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6 , rotámero mayoritario): δ 169.37 (COO), 168.34 (CON), 155.5 (OCON), 138.3, 137.6, 137.1, 135.9, 129.6, 129.0, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 127.4, 126.5, 126.1 (Ar), 66.1, 65.1 (OCH₂), 62.6 (C α -Phe), 52.9 (C1), 52.2 (C2), 49.5 (C1'), 37.1 (C3), 34.05 (C β -Phe), 20.7 (C2'). MS (ES)⁺: 613.29 [M+H]⁺.

***N*-[*(2S)*-dibencilamino-3-fenil]-prop-1-il]-*N*-(2'*S*-cloropropanoil)-L-Phe-OBn (7f)**



Sirupe. Rdto: 25% (a partir de **5m**). Eluyente: AcOEt:Hex (1:6). Proporción de rotámeros M/m=2:1. HPLC: $t_R=7.93$ min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). MS (ES)⁺: 659.19 [M+H]⁺. ^1H RMN (400 MHz, CDCl₃, Rotámero mayoritario): δ 7.28-6.79 (m, 25H, Ar), 5.11 (d, 2H, $J=12.9$ Hz, OCH₂), 4.32 (q, 1H, $J=6.6$ Hz, 1'-H), 3.62 (dd, 1H, $J=9.5$, 5.7 Hz, α -Phe), 3.55 (d, 2H, $J=13.9$ Hz, NCH₂), 3.47 (d, 2H, $J=13.9$ Hz, NCH₂), 3.07 (m, 1H, 2-H), 3.31-3.16 (m, 4H, 3-H, 1-H, β -Phe), 2.90 (dd, 1H, $J=15.4$, 8.4 Hz, 1-H), 2.65 (d, 2H, $J=13.2$, 7.5 Hz, 3-H), 1.54 (d, 3H, $J=6.5$ Hz, 2'-H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 170.2 (COO), 169.6 (CON), 139.1, 138.9, 138.0, 135.7, 129.8, 129.4, 128.8, 128.75, 128.7, 128.5, 128.3, 127.3, 126.8, 126.5 (Ar), 67.4 (OCH₂), 64.0 (α -Phe), 59.1 (C2), 53.7 (NCH₂), 52.0 (C1'), 50.3 (C1), 34.8 (C3) 34.5 (β -Phe), 21.4 (C2'). MS (ES)⁺: 659.35 [M+H]⁺.

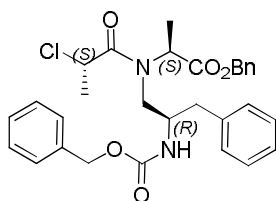
***N*-[*(2S)*-Dibencilamino-3-fenil]-prop-1-il]-*N*-(2'*R*-cloropropanoil)-L-Phe-OBn (7g)**



Sirupe. Rdto: 52% (a partir de **5m**). Eluyente: AcOEt:Hex (1:6). Proporción de rotámeros M/m=7:1. HPLC: $t_R=7.25$ min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ^1H RMN (400 MHz, CDCl₃, Rotámero mayoritario): δ 7.26-6.76 (m, 25H, Ar), 4.93 (s, 2H, OCH₂), 4.58 (q, 1H, $J=6.5$ Hz, 1'-H), 3.53 (dd, 1H, $J=15.9$, 4.7 Hz, 1-H), 3.45 (m,

4H, NCH₂), 3.09 (dd, 1H, *J*=13.8, 10.1 Hz, β-Phe), 3.03 (dd, 1H, *J*=13.8, 4.6 Hz, β-Phe), 3.00 (m, 1H, 2-H), 2.89 (dd, 1H, *J*=10.1, 4.7 Hz, α-H), 2.68 (dd, 1H, *J*=13.2, 6.6 Hz, 3-H), 2.50 (dd, 1H, *J*=13.1, 8.4, 3-H), 2.04 (dd, 1H, *J*=15.9, 5.7 Hz, 1-H), 1.34 (d, 3H, *J*=6.4 Hz, 2'-H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 169.3 (COO), 169.2 (CON), 138.9, 137.8, 135.9, 129.9, 129.8, 128.75, 128.7, 128.5, 128.3, 127.4, 126.7, 126.6 (Ar), 67.1 (OCH₂), 64.8 (α-Phe), 62.4 (C2), 53.9 (NCH₂), 52.5 (C1'), 49.6 (C1), 35.5 (C3), 34.4 (β-Phe), 20.7 (C2'). MS (ES)⁺: 659.21 [M+H]⁺.

***N*-[*(2R*-Benciloxycarbonilamino-3-fenil)prop-1-il]-*(2'S*-cloropropanoil)-L-Ala-OBn (7h)**



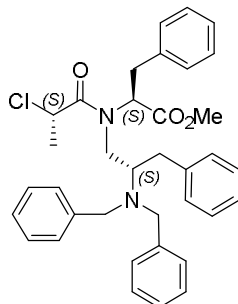
10

Sirupe. Rdto: 55% (a partir de **5l**). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:4). HPLC: *t_R*=15.50 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35- 7.10 (m, 15H, Ar), 5.10 (d, 1H, *J*=12.8 Hz, OCH₂), 5.03 (d, 1H, *J*=12.8 Hz, OCH₂), 5.06 (sa, 1H, 2-NH), 5.01 (q, 1H, *J* = 6.3 Hz, 1'-H), 4.90 (d, 1H, *J*=12.9 Hz, OCH₂), 4.85 (d, 1H, *J*=12.9 Hz, OCH₂), 4.20 (q, 1H, *J*=6.7 Hz, α-Ala), 3.97 (m, 1H, 2-H), 3.64 (dd, 1H, *J*=14.9, 10.5 Hz, 1-H), 3.40 (m, 1H, 1-H), 3.36 (s, 3H, OMe), 2.83 (dd, 1H, *J*=13.6, 4.0 Hz, 3-H), 2.58 (dd, 1H, *J*=13.6, 10.5 Hz, 3-H), 1.40 (d, 3H, *J*=6.9 Hz, 2'-H), 1.37 (d, 3H, *J*=6.3 Hz, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 170.6 (COO), 168.1 (CON), 155.8 (OCON), 138.3, 137.2, 136.0, 129.1, 128.2, 128.1, 127.8, 127.6, 127.2, 126.1 (Ar), 65.8, 64.8 (OCH₂), 56.8 (Cα-Ala), 53.8 (C1), 51.2 (C2), 49.5 (C1'), 37.9 (C3), 20.8 (CH₃) 14.5 (C2'). MS (ES)⁺: 537.05 [M+H]⁺.

15

20

***N*-[*(2S*-Dibencilamino-3-fenil)prop-1-il]-*N*-(2'S-cloropropanoil)-L-Phe-OMe (7i)**

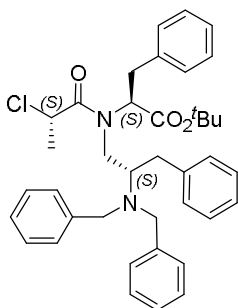


25

Sirupe. Rdto: 49% (a partir de **5n**). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:8). HPLC: *t_R*=7.92 min (gradiente del 50% al 95% de A en 10 min). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): mezcla de rotámeros 5:1, δ rotámero mayoritario 7.31-6.84 (m, 20H, Ar), 4.43 (q, 1H, *J*=6.6 Hz, 1'-H), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 3.59 (m, 5H, α-Phe, NCH₂), 3.34 (dd, 1H, *J*=15.3, 3.9 Hz, 1-

H), 3.23 (dd, 1H, $J=14.1$, 5.8 Hz, β -Phe), 3.15 (dd, 1H, $J=14.1$, 9.4 Hz, β -Phe), 3.90 (m, 1H, 2-H), 2.99 (dd, 1H, $J=15.3$, 8.1 Hz, 1-H), 2.77 (dd, 1H, $J=13.4$, 8.6 Hz, 3-H), 2.65 (dd, 1H, $J=13.4$, 6.4 Hz, 3-H), 1.56 (d, 3H, $J=6.5$ Hz, 2'-H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 170.3 (COO), 170.1 (CON), 139.07, 139.03, 137.9, 129.8, 129.3, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 127.3, 126.7, 126.6 (C, Ar), 63.6 (α -Phe), 59.0 (C2), 53.6 (NCH_2), 52.4 (OCH_3), 51.8 (C1), 50.4 (C1'), 34.9 (H3), 34.8 (β -Phe), 21.4 (C2'). MS(ES) $^+$: 584.39 ($\text{M}+\text{H}^+$).

***N*-[*(2S)*-dibencilamino-3-fenil]prop-1-il]-*N*-(2'*S*-cloropropanoil)-L-Phe-O^tBu (7j)**



10 Sirupe. Rdto: 80% (a partir de **5o**). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:8). HPLC: $t_R=5.61$ min (gradiente del 60% al 95% de A en 10 min). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): mezcla de rotámeros 12:1, δ rotámero mayoritario 7.30-6.93 (m, 20H, Ar), 4.09 (q, 1H, $J=6.5$ Hz, 1'-H), 3.64 (dd, 1H, $J=9.5$, 5.6 Hz, α -Phe), 3.56 (d, 2H, $J=13.8$ Hz, NCH_2), 3.45 (d, 2H, $J=13.8$ Hz, NCH_2), 3.25 (dd, 1H, $J=14.2$ Hz, 1-H), 3.19 (dd, 1H, $J=14.2$, 9.6 Hz, 1-H), 3.04 (m, 3H, β -Phe, 2-H), 2.82 (dd, 1H, $J=13.6$, 4.9, 3-H), 2.65 (dd, 1H, $J=13.6$, 9.3, 3-H), 1.54 (d, 3H, $J=6.5$ Hz, 2'-H), 1.44 (s, 9H, CH_3 , ^tBu). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 169.9 (COO), 168.8 (CON), 139.3, 139.2, 139.1, 138.6, 129.8, 129.4, 128.8, 128.7, 128.3, 127.3, 126.7, 126.4 (C, Ar), 82.0 (C, ^tBu), 64.9 (α -Phe), 58.3 (C2), 53.7 (NCH_2), 52.3 (C1), 49.9 (C1'), 35.5 (β -Phe), 34.8 (C3), 28.1 (C2'), 21.3 (CH_3 , ^tBu). MS(ES) $^+$: 626.35 ($\text{M}+\text{H}^+$).

PREPARACIÓN DE DERIVADOS β -LACTÁMICOS

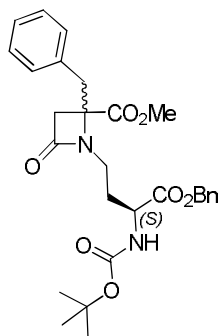
Ciclación intramolecular de los precursores clorados, asistida por base

25 A una disolución del correspondiente derivado *N*-alquil-*N*-cloroacetilo o *N*-cloropropionilo (1,22 mmol, 0,764 g) en CH_3CN seco (3 mL), bajo atmósfera de Ar, se le adiciona BTPP (1,83 mmol, 0,56 mL) ó Cs_2CO_3 (2,44 mmol, 0,793 g) y se agita a temperatura ambiente. Cuando la reacción se completa el disolvente se evapora hasta sequedad y el residuo resultante se disuelve en AcOEt: H_2O (1:1) y se separan las fases. El extracto orgánico se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre

Na₂SO₄ anhidro y se evapora a sequedad. El crudo de reacción obtenido se purifica en columna de gel de sílice, utilizando el sistema de eluyentes indicado en cada caso.

EJEMPLO 1

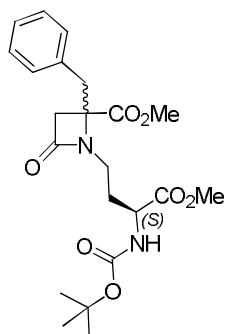
5 **4*R,S*-Bencil-4-metoxicarbonil-1-[(3'*S*-*tert*-butoxicarbonilamino-3'-benziloxycarbonil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina**



Sirupe. Rdto: 56% (a partir de **6a**, B:BTTP). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:1). HPLC: t_R=17.22 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). HPLC (Chiral): t_R= 19.02, 22.12 min (Isocrático 9/91 (Acetona/Hexano). Proporción de diastereoisómeros M,m =80:20. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, diastereoisómero mayoritario): δ 7.36-7.08 (m, 10H, Ph), 5.15 (sa, 3H, 3-NH, OCH₂), 4.26 (m, 1H, 3'-H), 3.71 (s, 3H, OMe), 3.26 (d, 1H, J=14.0 Hz, 4-CH₂), 3.20 (m, 2H, 1'-H), 3.13 (d, 1H, J=14.5 Hz, 4-CH₂), 3.12 (d, 1H, J=14.7 Hz, 3-H), 2.88 (d, 1H, J=14.7 Hz, 3-H), 2.23 (m, 1H, 2'-H), 1.97 (m, 1H, 2'-H), 1.43 (s, 9H, CH₃ ^tBu). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): 171.9 (COO), 166.4 (CON), 155.5 (OCON), 135.4, 134.5, 129.7, 128.9, 128.7, 128.6, 127.6 (C Ar), 80.1 (C ^tBu), 67.4 (OCH₂), 63.0 (C4), 52.8 (OMe), 52.0 (C3'), 45.7 (C3), 39.7 (C1'), 38.7 (4-CH₂), 31.0 (C2'), 28.4 (CH₃ ^tBu). MS (ES)⁺: 511.25 [M+H]⁺. Masa exacta calculada para C₂₈H₃₄N₂O₇: 510.2366; encontrada: 510.2382.

EJEMPLO 2

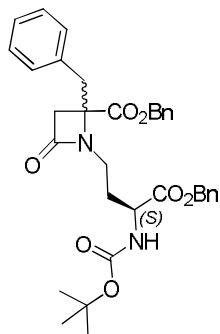
4*R,S*-Bencil-4-metoxicarbonil-1-[(3'*S*-*tert*-butoxicarbonilamino-3'-metiloxycarbonil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina



Sirupe. Rdto: 5% (a partir de **6a**, B:BTTP). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:1). HPLC: t_R =12.52, 12.65 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). HPLC (Chiral): t_R =17.17, 18.55 min (Isocratico 9/91 (Acetona/Hexano). Proporción de diastereo-isómeros M,m =86:14. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , diastereoisómero mayoritario): δ 7.33-7.12 (m, 5H, Ph), 5.19 (sa, 1H, 3-NH), 4.26 (m, 1H, 3'-H), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.15 (d, 1H, J =13.9 Hz, 4- CH_2), 3.23 (m, 2H, 1'-H), 3.18 (d, 1H, J =14.0 Hz, 4- CH_2), 3.14 (d, 1H, J =15.0 Hz, 3-H), 2.90 (d, 1H, J =15.0 Hz, 3-H), 2.24 (m, 1H, 2'-H), 2.02 (m, 1H, 2'-H), 1.45 (s, 9H, CH_3 , ^tBu). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): 172.0 (COO), 166.5 (CON), 155.4 (OCON), 134.6, 129.8, 128.9, 128.8, 127.8 (C Ar), 80.3 (C ^tBu), 63.1 (C4), 52.9 (OMe), 52.7 (OMe), 51.9 (C3'), 45.8 (C3), 40.0 (4- CH_2), 38.9 (C1'), 31.0 (C2'), 28.5 (CH_3 ^tBu). MS (ES) $^+$: 435.32 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Masa exacta calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$: 434.20530; encontrada: 434.20662.

EJEMPLO 3

4R,S-Bencil-4-benciloxycarbonil-1-[(3'S-terc-butoxycarbonilamino-3'-benciloxycarbonil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina

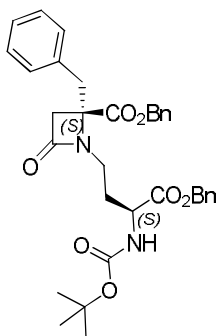


Sirupe. Rdto: 4% (a partir de **6a**, B:BTTP). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:1). HPLC: t_R =17.22 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). HPLC (Chiralpak): t_R = 20.15, 22.18 min (Isocrático 9/91 (Acetona /Hexano). Proporción de diastereoisómeros M,m= 53:47. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.02 (m, 30H, Ar), 5.17 (d, 1H, J =12.4 Hz, OCH_2 , M), 5.16 (s, 2H, OCH_2 , M), 5.14 (s, 4H, OCH_2 , m), 5.11 (d, 1H, J =12.4 Hz, OCH_2 , M), 5.03 (d, 1H, J =6.6 Hz, 3-NH, m), 5.01 (m, 1H, 3-NH, M), 4.25 (m, 1H, 3'-H, M), 4.21 (m, 1H, 3'-H, m), 3.25(d, 2H, J =14.2 Hz, 4- CH_2 , M, m), 3.24 (m, 2H, 1'-H, M), 3.15 (d, 1H, J =14.8 Hz, 3-H, M), 3.14 (d, 1H, J =14.2 Hz, 4- CH_2 , M), 3.13 (m, 3H, 1'-H, 4- CH_2 , m), 2.88 (d, 1H, J =14.8 Hz, 3-H, M), 2.86 (d, 1H, J =14.8 Hz, 3-H, m), 2.20 (m, 1H, 2'-H, m), 2.18 (m, 1H, 2'-H, M), 1.97 (m, 1H, 2'-H, M), 1.92 (m, 1H, 2'-H, m), 1.44 (s, 18H, CH_3 ^tBu , M, m). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 172.0 (COO, M), 171.9 (COO, m), 171.2 (COO, M,m), 166.5 (COM, M), 166.4 (CON, m), 155.6 (OCON; M), 135.5, 135.4, 134.9, 134.8, 134.5, 134.4, 129.8, 129.0, 128.9, 128.8,

128.7, 128.6, 128.5, 127.7, 127.6 (Ar), 80.3 (C ^tBu, M), 80.2 (C ^tBu, m), 67.9 (OCH₂, M), 67.8 (OCH₂, m), 67.5 (OCH₂, M), , 67.4 (OCH₂, m), 63.3 (C4, M), 63.1 (C4, m), 52.1 (C3', M), 51.9 (C3', m), 46.0 (C3, M), 45.8 (C3, m), 40.1 (C1', M), 39.8 (C1', m), 39.0 (4-CH₂, M), 38.9 (4-CH₂, m), 31.1 (C2', M), 30.8 (C2', m), 28.5 (CH₃ ^tBu, M), 28.4 (CH₃ ^tBu, m). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): 172.0 (COO), 171.9 (COO), 171.2 (COO), 166.5 (CON), 166.4 (CON), 155.9 (OCON), 155.6 (OCON), 135.5, 135.4, 134.9, 134.8, 134.5, 134.4, 129.8, 129.0, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 127.7, 127.6 (Ar), 80.3 (C ^tBu), 80.2 (C ^tBu), 67.9, 67.8, 67.5, 67.4 (OCH₂), 63.3 (C4), 63.1 (C4), 52.1 (C3'), 51.9 (C3'), 46.0 (C3), 45.8 (C3), 40.1 (C1'), 39.8 (C1'), 39.0 (4-CH₂), 8.9 (4-CH₂), 31.1 (C2'), 30.8 (C2'), 28.5 (CH₃ ^tBu), 28.4 (CH₃ ^tBu). MS (ES)⁺: 587.43 [M+H]⁺. Masa exacta calculada para C₃₄H₃₈N₂O₇: 586.26790; encontrada: 586.26869.

EJEMPLO 4

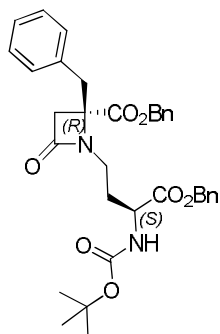
4S-Bencil-4-benciloxycarbonil-1-[(3'S-terc-butoxicarbonilamino-3'-benciloxycarbonil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina



Sirupe. Rdto: 29% (a partir de **6b**, B:BTTP). Purificación HPLC semipreparativo (Chiral C). Eluyente: Acetona:Hexano (13:87, t_R=9.78 min). HPLC: t_R=17.22 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.02 (m, 15H, Ar), 5.17 (d, 1H, J=12.4 Hz, OCH₂), 5.16 (s, 2H, OCH₂), 5.11 (d, 1H, J=12.4 Hz, OCH₂), 5.01 (m, 1H, 3-NH), 4.25 (m, 1H, 3'-H), 3.25(d, 1H, J=14.2 Hz, 4-CH₂), 3.24 (m, 2H, 1'-H), 3.15 (d, 1H, J=14.8 Hz, 3-H), 3.14 (d, 1H, J=14.2 Hz, 4-CH₂), 2.88 (d, 1H, J=14.8 Hz, 3-H), 2.18 (m, 1H, 2'-H), 1.97 (m, 1H, 2'-H), 1.44 (s, 9H, CH₃ ^tBu). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 172.0 (COO), 171.2 (COO), 166.5 (CON), 155.6 (OCON), 135.5, 134.94, 134.5, 129.8, 129.0, 128.9, 128.8, 128.7, 128.5, 127.7 (C Ar), 80.3 (C ^tBu), 67.9, 67.5 (OCH₂), 63.3 (C4), 52.1 (C3'), 46.0 (C3), 40.1 (C1'), 39.0 (4-CH₂), 31.1 (C2'), 28.5 (CH₃ ^tBu). MS (ES)⁺: 587.46 [M+H]⁺. Masa exacta calculada para C₃₄H₃₈N₂O₇: 586.26790; encontrada: 586.26869.

EJEMPLO 5

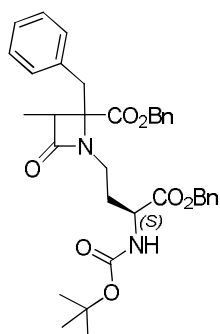
4R-Bencil-4-benciloxycarbonil-1-[(3'S-terc-butoxicarbonilamino-3'-benciloxycarbonil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina



Sirupe. Rdto: 15% (a partir de **6b**, B:BTTP). Purificación HPLC semipreparativo (Chiral C). Eluyente: Acetona:Hexano (13:87, t_R =10.75 min). HPLC: t_R =17.22 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.03 (m, 15H, Ar), 5.14 (s, 4H, OCH_2), 5.03 (d, 1H, J =6.6 Hz, 3-NH), 4.21 (m, 1H, 3'-H), 3.25 (d, 1H, J =14.0 Hz, 4- CH_2), 3.14 (d, 1H, J =14.8 Hz, 3-H), 3.13 (m, 3H, 1'-H, 4- CH_2), 2.86 (d, 1H, J =14.8 Hz, 3-H), 2.20 (m, 1H, 2'-H), 1.92 (m, 1H, 2'-H), 1.44 (s, 9H, CH_3 ^tBu). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 171.9 (COO), 171.2 (COO), 166.4 (CON), 155.9 (OCON), 135.4, 134.8, 134.4, 129.8, 129.0, 128.9, 128.7, 128.6, 128.5, 127.6 (Ar), 80.2 (C ^tBu), 67.8, 67.4 (OCH_2), 63.1 (C4), 51.9 (C3'), 45.8 (C3), 39.8 (C1'), 38.9 (4- CH_2), 30.8 (C2'), 28.4 (CH_3 ^tBu). MS (ES) $^+$: 587.46 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 6

4R,S-Bencil-4-benciloxycarbonil-1-[(3'S-terc-butoxicarbonilamino-3'-benciloxycarbonil)prop-1'-il]-(3R,S)-metil-2-oxoazetidina

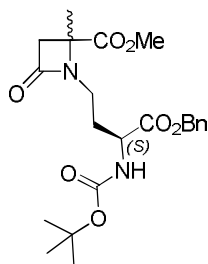


Sirupe. Rdto: 61% (a partir de **7a**, B:BTTP). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:2). HPLC: t_R =17.58 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). Proporción de diastereoisómeros M,m =58:42. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.37-7.04 (m, 15H, Ar), 5.22 (s, 2H, OCH_2 , M), 5.12 (s, 2H, OCH_2 , m), 5.03 (d, 1H, J =6.6 Hz, 3-NH, M), 4.98 (d, 1H, J =6.6 Hz, 3-NH, m), 4.14 (m, 1H, 3'-H), 3.51 (d, 1H, J =15.1 Hz, 4- CH_2), 3.45 (d, 1H, J =14.5 Hz, 4- CH_2), 3.03 (m, 4H, 4- CH_2 , 1'-H, 3-H), 2.24 (m, 1H, 2'-H), 1.97 (m, 1H,

2'-H), 1.43 (s, 9H, CH₃ ^tBu), 1.08 (d, 3H, *J*=7.6 Hz, 3-CH₃, M), 1.07 (d, 3H, *J*=7.6 Hz, 3-CH₃, m). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 172.0 (COO), 171.2 (COO), 171.1 (COO), 169.7 (CON), 169.6 (CON), 155.5 (OCON), 135.5, 135.0, 134.9, 134.8, 129.8, 129.15, 129.1, 129.00, 128.95, 128.9, 128.8, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 127.7, 127.6 (Ar), 79.9 (C ^tBu), 69.0 (C4), 67.7 (C4), 67.2, 67.1 (OCH₂), 54.0 (C3), 53.8 (C3), 52.1 (C3'), 40.9 (4-CH₂), 40.7 (4-CH₂), 40.1 (C1'), 40.0 (C1'), 30.8 (C2'), 30.7 (C2'), 28.4 (CH₃ ^tBu), 10.4 (3-CH₃), 10.3 (3-CH₃). MS (ES)⁺: 601.52 [M+H]⁺. Masas exactas calculada para C₃₅H₄₀N₂O₇: 600.28355; encontrada: 600.28432.

10 EJEMPLO 7

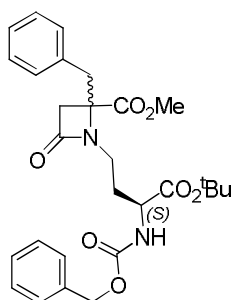
4*R,S*-Metil-4-metoxycarbonil-1-[(3'*S*-*terc*-butoxicarbonilamino-3'-benciloxycarbonil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina



Sirupe. Rdto: 25% (a partir de **6c**, B:BTTP). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:1). HPLC: *t_R*=12.64 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). Proporción de diastereoisómeros M,m =91:9. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, diastereoisómero mayoritario): δ 7.35 (s, 5H, Ph), 5.24 (d, 1H, *J*=7.8 Hz, 3-NH), 5.17 (s, 2H, OCH₂), 4.30 (m, 1H, 3'-H), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.26 (t, 2H, *J*=7.9 Hz, 1'-H), 3.18 (d, 1H, *J*=14.8 Hz, 3-H), 2.79 (d, 1H, *J*=14.8 Hz, 3-H), 2.20 (m, 1H, 2'-H), 2.00 (m, 1H, 2'-H), 1.43 (s, 12H, 4-CH₃ ^tBu). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 172.8 (COO), 172.0 (COO), 166.3 (OCON), 135.4, 128.8, 128.6, 128.5 (Ar), 80.3 (C ^tBu), 67.4 (OCH₂), 59.0 (C4), 58.9 (C3'), 52.8 (OMe), 48.9 (C3), 37.9 (C1'), 30.9 (C2'), 28.4 (CH₃ ^tBu), 20.5 (4-CH₃). MS (ES)⁺: 435.32 [M+H]⁺.

25 EJEMPLO 8

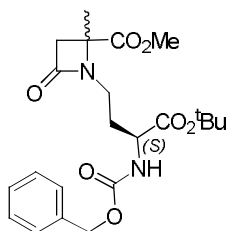
4*R,S*-Bencil-4-metoxycarbonil-1-[(3'*S*-benciloxycarbonilamino-3'-*terc*-butoxicarbonil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina



Sirupe. Rdto: 52% (a partir de **6d**, B:Cs₂CO₃). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:1). HPLC: t_R= 9.06, 9.31 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). HPLC (Chiral): t_R= 22.22, 26.12 min (Isocrático 9/91 (Acetona/ Hexano). Proporción de diastereoisómeros M,m =90:10. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, diastereoisómero mayoritario): δ 7.37-7.11 (m, 10H, Ph), 5.44 (brs, 1H, 3-NH), 5.13 (d, 1H, J=12.0 Hz, OCH₂), 5.09 (d, 1H, J=12.0 Hz, OCH₂), 4.20 (m, 1H, 3'-H), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.22 (m, 3H, 1'-H, 4-CH₂), 3.16 (d, 1H, J=12.0 Hz, 4-CH₂), 3.14 (d, 1H, J=14.8 Hz, 3-H), 2.89 (d, 1H, J=14.8 Hz, 3-H), 2.23 (m, 1H, 2'-H), 2.04 (m, 1H, 2'-H), 1.46 (s, 9H, CH₃ ^tBu). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 171.9 (COO), 170.8 (COO), 166.9 (CON), 156.0 (OCON), 136.4, 129.75, 129.7, 128.9, 128.6, 128.3, 128.2, 127.7 (Ar), 82.6 (C ^tBu), 67.0 (OCH₂), 63.1 (C4), 52.9 (OMe, C3'), 45.8 (C3), 39.9 (4-CH₂), 38.7 (C1'), 31.1 (C2'), 28.1 (CH₃ ^tBu). MS (ES)⁺: 511.55 [M+Na]⁺. Masa exacta calculada para C₂₈H₃₄N₂O₇: 510.23660; encontrada: 510.23824.

EJEMPLO 9

4R,S-Metil-4-metoxycarbonil-1-[(3'S-benciloxycarbonilamino-3'-terc-butoxicarbonil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina



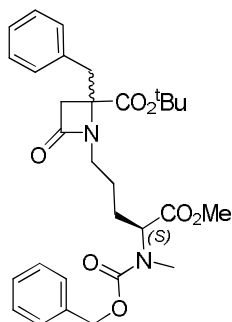
Sirupe. Rdto: 31% (a partir de **6e**, B:Cs₂CO₃). Eluyente: AcOEt:Hexano (2:1). HPLC: t_R=7.84 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). Proporción de diastereoisómeros M,m= 69:31. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, diastereoisómero mayoritario): δ 7.35 (s, 5H, Ph), 5.48 (d, 1H, J=7.9 Hz, 3-NH), 5.29 (s, 2H, OCH₂), 4.24 (m, 1H, 3'-H), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.50 (m, 1H, 1'-H), 3.26 (m, 1H, 1'-H), 3.18 (d, 1H, J=14.9 Hz, 3-H), 2.78 (d, 1H, J=14.9 Hz, 3-H), 2.16 (m, 1H, 2'-H), 1.99 (m, 1H, 2'-H), 1.46 (s, 12H, CH₃ ^tBu, 4-CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 172.7 (COO), 170.7

(COO), 166.1 (CON), 156.0 (CON), 136.4, 128, 128.7, 128.25, 128.2 (C, Ar), 82.7 (C, ^tBu), 67.1 (OCH₂), 59.0 (C4), 52.9 (OMe, C3'), 48.9 (C3), 37.9 (C1'), 31.3 (C2'), 28.1 (CH₃ ^tBu), 20.8 (4-CH₃). MS (ES)⁺: 457.44 [M+Na]⁺. Masa exacta calculada para C₃₀H₃₀N₂O₇: 434.20530; encontrada: 434.20506.

5

EJEMPLO 10

4*R,S*-Bencil-1-[4'*S*-(*N*-Benciloxycarbonil-*N*-metil)amino-4'-metoxycarbonil]but-1-il]-4-*terc*-butoxicarbonil-2-oxoazetidina

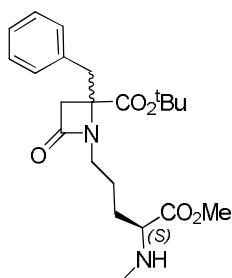


- 10 Sirupe. Rdto: 77% (a partir de **6f**, B: BTPP). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:1). HPLC: t_R=16.26 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). HPLC (Chiral): t_R= 16.82, 17.83 min (Isocratico 10/90 (Acetona/Hexano). Proporción de rotámeros M,m =60:40.
- 15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, rotámero mayoritario): δ 7.36-7.13 (m, 10H, Ph, Z), 5.15 (s, 2H, OCH₂), 4.79 (dd, 1H, J=10.1, 4.4 Hz, 4'-H), 3.71 (s, 3H, OMe), 3.29 (d, 1H, J=15.1 Hz, 4-CH₂), 3.25-3.10 (m, 4H, 1'-H, 3-H, 4-CH₂), 3.06 (d, 1H, J=14.0 Hz, 3-H), 2.85 (s, 3H, NMe), 1.94-1.71 (m, 4H, 2'-H, 3'-H), 1.41 (s, 9H, CH₃ ^tBu). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 171.8 (COO), 170.3 (COO), 166.9 (CON), 157.1 (OCON), 136.7, 135.1, 129.8, 128.7, 128.6, 128.1, 128.0, 127.9, 127.5 (Ar), 83.0 (C ^tBu), 67.6 (OCH₂), 63.4 (C4), 58.4 (C4'), 52.3 (OMe), 45.8 (C3), 41.4 (C1'), 40.0 (4-CH₂), 30.7 (NMe), 27.9 (CH₃ ^tBu), 26.6 (C3'), 25.5 (C2'). MS (ES)⁺: 539.67 [M+H]⁺. Masa exacta calculada para C₃₀H₃₈N₂O₇: 538.26790; encontrada: 538.26910.
- 20

EJEMPLO 11

4*R,S*-Bencil-1-[4'*S*-(*N*-metil)amino-4'-metoxycarbonil]but-1'-il]-4-*terc*-butoxicarbonil-2-oxoazetidina

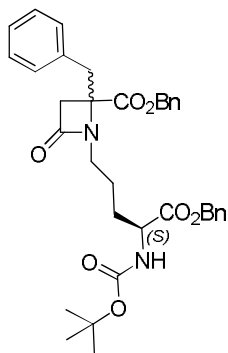
25



Una disolución del correspondiente compuesto del **Ejemplo 10** (0,15 mmol, 82 mg) en MeOH (15 mL) se hidrogena a temperatura ambiente y 15 psi de presión durante 4 h, utilizando como catalizador Pd-C (16 mg, 20%). Una vez separado el catalizador por filtración, se evapora el disolvente a sequedad, el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna usando como eluyentes MeOH:DCM en proporción (1:10), obteniéndose un sirupe de 48 mg (78%) del producto que se describe a continuación. HPLC: t_R =8.87 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). Proporción de diastereoisómeros M,m=73:27. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , diastereoisómero mayoritario): δ 7.31-7.17 (m, 5H, Ph), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.32 (d, 1H, J =13.9 Hz, 4-CH₂), 3.21 (m, 3H, 1'-H, 4'-H), 3.16 (d, 1H, J =14.8 Hz, 3-H), 3.10 (d, 1H, J =13.9 Hz, 4-CH₂), 2.86 (d, 1H, J =14.8 Hz, 3-H), 2.39 (s, 3H, NMe), 1.69 (m, 4H, 3'-H, 2'-H), 1.42 (s, 9H, CH₃ ^{*t*}Bu). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , diastereoisómero mayoritario): 174.8 (COO), 169.8 (COO), 166.4 (CON), 134.6, 129.3, 128.2, 127.0 (Ar), 82.5 (C ^{*t*}Bu), 62.9 (C4), 62.3 (C4'), 51.4 (OMe), 45.3 (C3), 41.2 (C1'), 39.7 (4-CH₂), 34.3 (NMe), 30.3 (C3'), 27.5 (CH₃ ^{*t*}Bu), 24.7 (C2'). MS (ES)⁺: 405.49 [M+Na]⁺. Masa exacta calculada para C₂₂H₃₂N₂O₅: 404.23112; encontrada: 404.23245.

EJEMPLO 12

4*R,S*-Bencil-4-benciloxicarbonil-1-[(4'*S*-terc-butoxicarbonilamino-4'-benciloxicarbonil)but-1'-il]-2-oxoazetidina

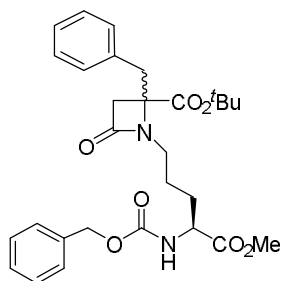


Sirupe. Rdto: 71% (a partir de **6g**). Proporción de diastereoisómeros, M/m= 5:1. Eluyente: AcOEt:Hexano (1:4). HPLC: t_R =17.18 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , diastereoisómero mayoritario): δ 7.40-6.90 (m,

15H, Ar), 5.17-4.95 (m, 5H, OCH₂, 4-NH), 4.22 (m, 1H, 4'-H), 3.24 (d, 1H, *J*=14.0 Hz, 4-CH₂), 3.23 (d, 1H, *J*=14.0 Hz, 4-CH₂), 3.11 (d, 1H, *J*=14.8 Hz, 3-H), 3.04 (m, 2H, 1'-H), 2.82 (d, 1H, *J*=14.8 Hz, 3-H), 1.60 (m, 2H, 3'-H), 1.52 (m, 2H, 2'-H), 1.36 (s, 9H, ^tBu). ¹³C RMN (CDCl₃): δ 1725, 171.1 (COO), 166.4 (C2), 155.5 (OCON), 135.5, 134.9, 134.6, 129.7, 128.9, 128.8, 128.7, 128.7, 128.5, 128.4, 127.6 (Ar), 80.0 (C ^tBu), 67.7, 67.2 (OCH₂), 63.0 (C4), 53.4 (C4'), 45.8 (C3), 41.7 (C3), 40.1 (4-CH₂), 30.3 (C3'), 28.5 (CH₃ ^tBu), 24.6 (C2'). MS (ES)⁺: 623 [M+Na]⁺.

EJEMPLO 13

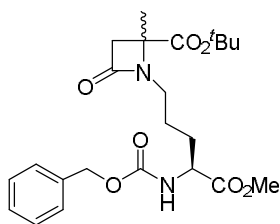
10 **4*R,S*-Bencil-N-[(4'*S*-benziloxycarbonilamino-4'-metoxycarbonil)but-1'-il]-4-terc-butoxicarbonil-2-oxoazetidina**



15 Sirupe. Rdto: 78% (a partir de **6h**). HPLC-MS: *t_R*=5.51 min (gradiente de 50% a 95% de A, en 15 min). HPLC (quiral): *t_R*=19.85, 22.39 min (isocrático: 11/89: acetona/hexano), proporción de diastereoisómeros (4*R*, 4'*S*):(4*S*, 4'*S*), M:m = 5:1. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): isómero mayoritario δ 7.35-7.07 (m, 10H, Ar), 5.46 (d, 1H, *J*=7.8, 4-NH), 5.04 (s, 2H, OCH₂), 4.30 (m, 1H, 4'-H), 3.67 (m, 3H, OCH₃), 3.22 (d, 1H, *J*=14.0, 4-CH₂), 3.13-3.01 (m, 3H, 1'-H, 4-CH₂, 3-H), 3.80 (d, 1H, *J*=14.7, 3-H), 1.80-1.56 (m, 4H, 2'-H, 3'-H), 1.35 (s, 9H, CH₃ ^tBu). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): isómero mayoritario 172.7 (COO), 170.4 (COO), 166.9 (C2), 156.1 (OCON), 136.4, 135.0, 129.8, 128.8, 128.6, 128.3, 128.2, 127.5 (Ar), 83.1 (C ^tBu), 67.1 (OCH₂), 63.5 (C4), 53.7 (C4'), 52.6 (OMe), 45.9 (C3), 41.5 (C1'), 40.0 (4-CH₂), 29.8 (C3'), 28.0 (^tBu), 24.6 (C2'). MS (ES)⁺: 525.24 [M+H]⁺.

25 EJEMPLO 14

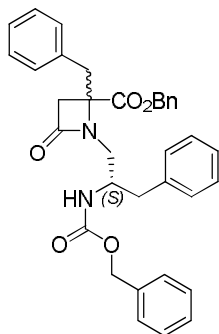
4'*S*-N-[(4'-Benziloxycarbonilamino-4'-metoxycarbonil)but-1'-il]-4*R,S*-terc-butiloxycarbonil-4-metil-2-oxoazetidina



Sirupe. Rdto: 58% (a partir de **6i**). HPLC-MS: t_R =3,06 min (gradiente de 50% a 95% de A, en 15 min). Proporción de diastereoisómeros (4*R*,4'*S*):(4*S*,4'*R*), M:m = 2:1. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): isómero mayoritario δ 7.37-7.31 (m, 5H, Ph), 5.54 (d, 1H, J = 7.1 Hz, 4-NH), 5.11 (s, 2H, OCH_2), 4.37 (m, 1H, 4'-H), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.20 (m, 2H, 1'-H), 3.14 (d, 1H, J =14.5 Hz, 3-H), 2.76 (d, 1H, J =14.5 Hz, 3-H), 1.90 (m, 1H, 3'-H), 1.80-1.63 (m, 3H, 3'-H, 2'-H), 1.59 (s, 3H, 4- CH_3), 1.45 (s, 9H, CH_3 ^tBu). MS (ES) $^+$: 449.16 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 471.46 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

10 EJEMPLO 15

4*R*,*S*-Bencil-4-benciloxycarbonil-1-[(2'*S*-benciloxycarbonilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina

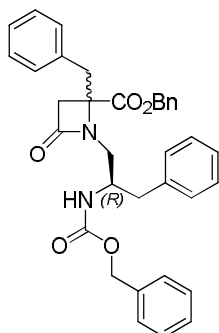


Sirupe. Rdto: 11% (a partir de **6j**, B: Cs_2CO_3). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:3). HPLC: t_R =20.74 min (gradiente de 30% to 95% de A, en 30 min). Proporción de diastereoisómeros (4*S*,2'*S*)/(4*R*,2'*S*)M/m=83:17. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , diastereoisómero mayoritario): δ 7.34-6.98 (m, 20H, Ar), 5.48 (d, 1H, J =8.5 Hz, 2-NH), 5.15 (d, 1H, J =12.0 Hz, OCH_2), 5.09 (d, 1H, J =12.0 Hz, OCH_2), 5.06 (d, 1H, J =12.5 Hz, OCH_2), 5.02 (d, 1H, J =12.5 Hz, OCH_2), 4.15 (m, 1H, 2'-H), 3.37 (dd, 1H, J =14.5, 8.1 Hz, 1'-H), 3.27 (d, 1H, J =14.0 Hz, 4- CH_2), 3.22 (d, 1H, J =14.9 Hz, 3-H), 3.18 (dd, 1H, J =14.5, 4.3 Hz, 1'-H), 2.98 (d, 1H, J =14.0 Hz, 4- CH_2), 2.90 (d, 1H, J =14.9 Hz, 3-H), 2.85 (dd, 1H, J =14.1, 7.6 Hz, 3'-H), 2.76 (dd, 1H, J =14.1, 6.8 Hz, 3'-H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , diastereoisómero mayoritario): δ 170.8 (COO), 167.4 (C2), 156.1 (OCON), 137.4, 134.9, 134.2, 129.7, 129.4, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.1, 128.0, 127.6, 126.8 (Ar), 67.9, 67.8 (OCH_2), 63.2 (C4), 51.6 (C2'), 45.4 (C3), 45.2 (C1'), 39.7

(4-CH₂), 39.1 (C3'). MS (ES)⁺: 563.46 [M+H]⁺. Masa exacta calculada para C₃₅H₃₄N₂O₅: 562.24677; encontrada: 562.24804.

EJEMPLO 16

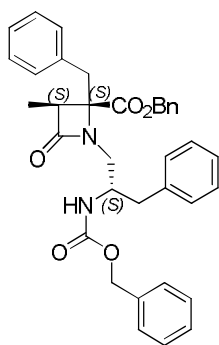
5 **4*R,S*-Bencil-4-benciloxicarbonil-1-[(2'*R*-benciloxicarbonilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina**



Sirupe. Rdto: 11% (a partir de **6k**, B:Cs₂CO₃). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:3). HPLC: t_R=20.70 min (gradiente de 30% to 95% de A, en 30 min). Proporción de diastereoisómeros (4*S*,2'*S*)/(4*R*,2'*S*)M/m=91:9. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, diastereoisómero mayoritario): δ 7.34-6.99 (m, 20H, Ar), 5.54 (d, 1H, *J*=8.5 Hz, 2-NH), 5.14 (d, 1H, *J*=12.0 Hz, OCH₂), 5.06 (s, 2H, OCH₂), 5.04 (d, 1H, *J*=12.0 Hz, OCH₂), 4.16 (m, 1H, 2'-H), 3.29 (d, 1H, *J*=14.0 Hz, 4-CH₂), 3.22 (m, 3H, 3-H, 1'-H), 3.15 (d, 1H, *J*=14.0 Hz, 4-CH₂), 2.89 (d, 1H, *J*=14.9 Hz, 3-H), 2.78 (dd, 1H, *J*=14.0, 5.5 Hz, 3'-H), 2.72 (dd, 1H, *J*=14.0, 6.8 Hz, 3'-H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, diastereoisómero mayoritario): δ 170.9 (COO), 167.1 (C2), 156.2 (OCON), 137.2, 134.8, 134.5, 129.6, 129.4, 128.9, 128.8, 128.6, 128.5, 128.1, 127.5, 126.7 (Ar), 67.8, 66.6 (OCH₂), 63.3 (C4), 51.5 (C2'), 45.8 (C3), 45.7 (C1'), 40.3 (4-CH₂), 39.1 (C3'). MS (ES)⁺: 563.46 [M+H]⁺. Masa exacta calculada para C₃₅H₃₄N₂O₅: 562.24677; encontrada: 562.24834.

EJEMPLO 17

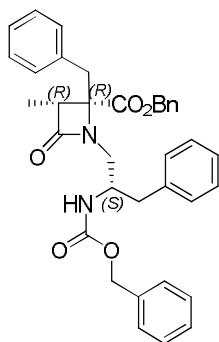
4*S*-Bencil-4-benciloxicarbonil-3*S*-metil-1-[(2'*S*-benciloxicarbonilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina



Sirupe. Rdto: 65% (a partir de **7b**, B: BTPP). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:2). HPLC: $t_R=16.20$ min (gradiente de 30% to 95% de A, en 20 min). Proporción de isómeros M(3*S*,4*S*,2'*S*):m(3*R*,4*R*,2'*S*)= 97:3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , isómero mayoritario): δ 7.35-6.96 (m, 20H, Ar), 5.75 (d, 1H, $J=7.4$ Hz, 2-NH), 5.24 (d, 1H, $J=12.0$ Hz, OCH_2), 5.14 (d, 1H, $J=12.0$ Hz, OCH_2), 5.05 (s, 2H, OCH_2), 4.17 (m, 1H, 2'-H), 3.43 (d, 1H, $J=14.5$ Hz, 4- CH_2), 3.23 (dd, 1H, $J=14.5$, 8.0, 1'-H), 3.11 (q, 1H, $J=7.6$ Hz, 3-H), 3.05 (d, 1H, $J=14.5$ Hz, 4- CH_2), 3.00 (dd, 1H, $J=14.5$, 4.0 Hz, 1'-H), 2.86 (dd, 1H, $J=14.0$, 8.0 Hz, 3'-H), 2.72 (dd, 1H, $J=14.0$, 7.0 Hz, 3'-H), 1.08 (d, 3H, $J=7.5$ Hz, 3- CH_3). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , isómero mayoritario): δ 171.01 (COO), 170.57 (C2), 156.03 (OCON), 137.8, 137.0, 134.9, 134.8, 129.7, 129.2, 128.9, 128.85, 128.8, 128.7, 128.5, 128.45, 127.9, 127.8, 127.5, 126.5 (Ar), 68.68 (C4), 67.67, 66.27 (OCH_2), 53.84 (C3), 51.89 (C2'), 46.06 (C1'), 40.69 (4- CH_2), 39.10 (C3'), 10.60 (3- CH_3). MS (ES) $^+$: 577.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 18

4*R*-Bencil-4-benciloxycarbonil-3*R*-metil-1-[(2'*S*-benciloxycarbonilamino-3'-fenil]prop-1'-il]-2-oxoazetidina

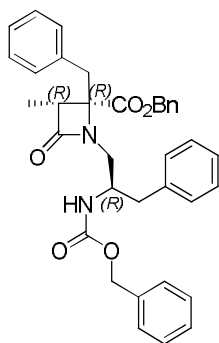


Sirupe. Rdto: 10% (a partir de **7c**, B: BTPP). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:3). HPLC: $t_R=16.36$ min (gradiente de 30% a 95% de A, en 20 min). Proporción de isómeros M(3*R*,4*R*,2'*S*):m(3*S*,4*S*,2'*S*)= 85:15. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , isómero mayoritario): δ 7.37-6.99 (m, 20H, Ar), 5.83 (d, 1H, $J=8.1$ Hz, 2-NH), 5.27 (d, 1H, $J=12.0$ Hz, OCH_2),

5.17 (d, 1H, $J=12.0$ Hz, OCH₂), 5.05 (s, 2H, OCH₂), 4.07 (m, 1H, 2'-H), 3.56 (d, 1H, $J=14.5$ Hz, 4-CH₂), 3.43 (q, 1H, $J=7.6$ Hz, 3-H), 3.03 (d, 1H, $J=14.5$ Hz, 4-CH₂), 2.99 (m, 2H, 1'-H), 2.71 (dd, 1H, $J=13.5, 7.4$ Hz, 3'-H), 2.64 (dd, 1H, $J=13.4, 6.6$ Hz, 3'-H), 1.08 (d, 3H, $J=7.5$ Hz, 3-CH₃). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, isómero mayoritario): δ 171.3 (COO), 170.3 (C2), 156.3 (OCON), 137.5, 137.1, 135.1, 134.8, 129.8, 129.5, 129.45, 129.4, 129.2, 129.1, 128.95, 128.9, 128.85, 128.8, 128.6, 128.55, 128.5, 128.0, 127.6, 126.6 (Ar), 69.1 (C4), 67.9, 66.4 (OCH₂), 54.2 (C3), 51.6 (C2'), 47.1 (C1'), 41.3 (4-CH₂), 39.4 (C3'), 10.6 (3-CH₃). MS (ES)⁺: 577.3 [M+H]⁺.

10 EJEMPLO 19

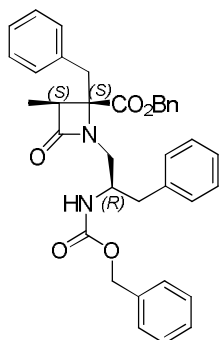
4R-Bencil-4-benciloxycarbonil-3R-metil-1-[(2'R-benciloxycarbonilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina



Sirupe. Rdto: 44% (a partir de **7e**, B: BTPP). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:3). HPLC: $t_R=16.20$ min (gradiente de 30% a 95% de A, en 20 min). Proporción de isómeros M(3R,4R,2'R):m(3S,4S,2'R) =77:23. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, diastereoisómero mayoritario): δ 7.35-6.96 (m, 20H, Ar), 5.75 (d, 1H, $J=7.4$ Hz, 2-NH), 5.24 (d, 1H, $J=12.0$ Hz, OCH₂), 5.14 (d, 1H, $J=12.0$ Hz, OCH₂), 5.05 (s, 2H, OCH₂), 4.17 (m, 1H, 2'-H), 3.43 (d, 1H, $J=14.5$ Hz, 4-CH₂), 3.23 (dd, 1H, $J=14.5, 8.0$, 1'-H), 3.11 (q, 1H, $J=7.6$ Hz, 3-H), 3.05 (d, 1H, $J=14.5$ Hz, 4-CH₂), 3.00 (dd, 1H, $J=14.5, 4.0$ Hz, 1'-H), 2.86 (dd, 1H, $J=14.0, 8.0$ Hz, 3'-H), 2.72 (dd, 1H, $J=14.0, 7.0$ Hz, 3'-H), 1.08 (d, 3H, $J=7.5$ Hz, 3-CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, diastereoisómero mayoritario): δ 171.01 (COO), 170.57 (C2), 156.03 (OCON), 137.8, 137.0, 134.9, 134.8, 129.7, 129.2, 128.9, 128.85, 128.8, 128.7, 128.5, 128.45, 127.9, 127.8, 127.5, 126.5 (Ar), 68.68 (C4), 67.67, 66.27 (OCH₂), 53.84 (C3), 51.89 (C2'), 46.06 (C1'), 40.69 (4-CH₂), 39.10 (C3'), 10.60 (3-CH₃). MS (ES)⁺: 577.18 [M+H]⁺. Masa exacta calculada para C₃₆H₃₆N₂O₅: 576.26242; encontrada:576.26364.

EJEMPLO 20

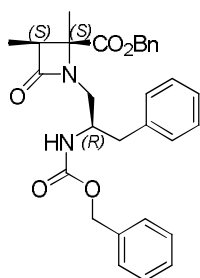
4S-4-Bencil-4-benciloxycarbonil-3S-metil-1-[(2'R-benciloxycarbonilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina



Sirupe. Rdto: 39% (a partir de **7d**, B:BTTP). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:3). HPLC: t_R =16.36 min (gradiente de 30% a 95% de A, en 20 min). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.37-6.99 (m, 20H, Ar), 5.83 (d, 1H, J =8.1 Hz, 2-NH), 5.27 (d, 1H, J =12.0 Hz, OCH_2), 5.17 (d, 1H, J =12.0 Hz, OCH_2), 5.05 (s, 2H, OCH_2), 4.07 (m, 1H, 2'-H), 3.56 (d, 1H, J =14.5 Hz, 4- CH_2), 3.43 (q, 1H, J =7.6 Hz, 3-H), 3.03 (d, 1H, J =14.5 Hz, 4- CH_2), 2.99 (m, 2H, 1'-H), 2.71 (dd, 1H, J =13.5, 7.4 Hz, 3'-H), 2.64 (dd, 1H, J =13.4, 6.6 Hz, 3'-H), 1.08 (d, 3H, J =7.5 Hz, 3- CH_3). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 171.3 (COO), 170.3 (C2), 156.3 (OCON), 137.5, 137.1, 135.1, 134.8, 129.8, 129.5, 129.45, 129.4, 129.2, 129.1, 128.95, 128.9, 128.85, 128.8, 128.6, 128.55, 128.5, 128.0, 127.6, 126.6 (Ar), 69.1 (C4), 67.9, 66.4 (OCH_2), 54.2 (C3), 51.6 (C2'), 47.1 (C1'), 41.3 (4- CH_2), 39.4 (C3'), 10.6 (3- CH_3). MS (ES) $^+$: 577.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 21

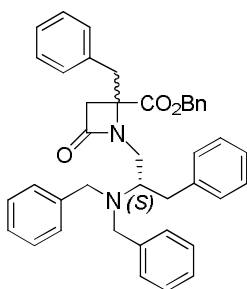
4S-Benciloxycarbonil-3S,4S-dimetil-1-[(2'R-benciloxycarbonilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina



Sirupe. Rdto: 30% (a partir de **7h**, B:BTTP). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:2). HPLC: t_R =17.49 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.35- 7.15 (m, 15H, Ar), 5.36 (d, 1H, J =8.4 Hz, 2-NH), 5.18 (d, 1H, J =12.1 Hz, OCH_2), 5.12 (d, 1H, J =12.1 Hz, OCH_2), 5.03 (s, 2H, OCH_2), 4.10 (m, 1H, 2'-H), 3.32 (dd, 1H, J =14.6, 8.1 Hz, 1'-H), 3.22 (dd, 1H, J =14.6, 5.1 Hz, 1'-H), 2.96 (q, 1H, J =7.5 Hz, 3-H), 2.87 (dd, 1H, J =13.8, 6.2 Hz, 3'-H), 2.81 (m, 1H, 3'-H), 1.58 (s, 3H, CH_3), 1.06 (d, 3H,

5 $J=7.5$ Hz, CH_3). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 171.5 (COO), 170.0 (C2), 156.2 (OCON), 137.3, 136.8, 135.1, 129.5, 128.85, 128.8, 128.7, 128.5, 128.1, 126.7 (Ar), 67.5, 66.6 (OCH_2), 64.8 (C4), 56.1 (C3), 51.7 (C2'), 44.6 (C1'), 39.2 (C3'), 20.8 (4- CH_3), 10.4 (CH_3). MS (ES) $^+$: 501.37 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Masa exacta calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$: 500.23112; encontrada: 500.23117.

EJEMPLO 22

4R,S-Bencil-4-benciloxycarbonil-1-[(2'S-dibencilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina

10

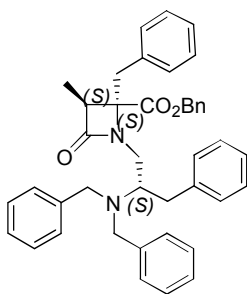
Sirupe. Rdto: 10% (a partir de **6m**). Eluyente: AcOEt:Hex (1:4). Proporción de diastereoisómeros, M/m= 5:1. HPLC: $t_R=7.55$ min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): isómero mayoritario δ 7.40-6.73 (m, 25H, Ar), 5.03 (d, 1H, $J=12.0$ Hz, OCH_2), 4.93 (d, 1H, $J=12.0$ Hz, OCH_2), 3.69 (d, 2H, $J=13.8$ Hz, NCH_2), 3.52 (d, 2H, $J=13.8$ Hz, NCH_2), 3.45 (m, 2H, 1'-H), 3.28 (d, 1H, $J=14.8$ Hz, 3-H), 3.21 (m, 1H, 2'-H), 3.00 (d, 1H, $J=13.5$ Hz, 4- CH_2), 2.92 (dd, 1H, $J=14.2, 8.1$ Hz, 3'-H), 2.82 (d, 1H, $J=14.8$ Hz 3-H), 2.81 (m, 1H, 3'-H), 2.38 (d, 1H, $J=13.4$ Hz, 4- CH_2). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 170.0 (COO), 167.1 (C2), 140.2, 139.6, 135.0, 134.7, 129.55, 129.5, 129.1, 128.9, 128.8, 128.3, 127.4, 127.0, 126.1 (Ar), 67.6 (OCH_2), 63.9 (C4), 58.5 (C2'), 53.4 (NCH_2), 45.3 (C3), 41.6 (C1'), 40.6 (4- CH_2), 36.5 (C3'). MS (ES) $^+$: 608.88 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

EJEMPLO 23

4S-Bencil-]-4-benciloxycarbonil-3S-metil-1-[(2'S-dibencilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina

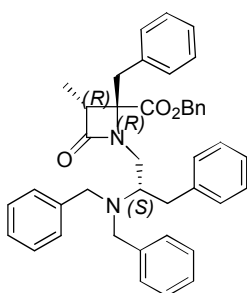
25



Sirupe. Rdto: 25% (a partir de **7f**). Eluyente: AcOEt:Hex (1:4). HPLC: t_R =7.19 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.46-6.89 (m, 25H, Ar), 5.23 (d, 1H, J =11.9 Hz, OCH_2), 5.01 (d, 1H, J =11.9 Hz, OCH_2), 3.64 (d, 2H, J =13.9 Hz, NCH_2), 3.49 (m, 1H, 2'-H), 3.44 (d, 2H, J =13.9 Hz, NCH_2), 3.41 (dd, 1H, J =13.9, 4.0 Hz, 1'-H), 3.22 (dd, 1H, J =13.8, 9.8 Hz, 1'-H), 3.10 (q, 1H, J =7.5 Hz, 3-H), 2.99 (d, 1H, J =14.2 Hz, 4- CH_2), 2.93 (d, 1H, J =14.2 Hz, 4- CH_2), 2.86 (dd, 1H, J =14.4, 5.0 Hz, 3'-H), 2.75 (dd, 1H, J =14.4, 9.1 Hz, 3'-H), 1.07 (d, 3H, J =7.5 Hz, CH_3). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 170.8 (COO), 179.1 (C2), 140.4, 139.7, 135.2, 135.0, 130.0, 129.6, 129.2, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.2, 128.1, 127.3, 126.9, 125.9 (Ar), 68.4 (OCH_2), 67.2 (C4), 57.9 (C2'), 57.8 (C3), 53.3 (NCH_2), 43.0 (C1'), 40.9 (4- CH_2), 36.2 (C3'), 10.6 (CH_3). MS (ES) $^+$: 623.01 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 24

4R-Bencil-4-benciloxicarbonil-3R-metil-1-[(2'S-dibencilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina

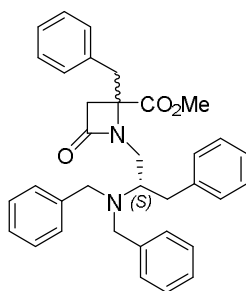


Sirupe. Rdto: 57% (a partir de **7g**). Eluyente: AcOEt:Hex (1:4). HPLC: t_R =7.29 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.37-6.93 (m, 25H, Ar), 5.06 (d, 1H, J =12.0 Hz, OCH_2), 4.84 (d, 1H, J =12.0 Hz, OCH_2), 3.56 (d, 2H, J =13.8 Hz, NCH_2), 3.47 (d, 2H, J =13.9 Hz, NCH_2), 3.46 (m, 1H, 3-H), 3.37 (m, 1H, 2'-H), 3.14 (dd, 1H, J =14.2, 8.1 Hz, 1'-H), 3.08 (m, 2H, 3'-H, 4- CH_2), 2.81 (m, 3H, 4- CH_2 , 1'-H, 3'-H), 1.00 (d, 3H, J =7.5 Hz, CH_3). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 170.9 (COO), 169.9 (C2), 140.3, 140.0, 135.5, 135.1, 129.9, 129.7, 129.1, 129.0, 128.8,

128.75, 128.7, 128.2, 127.5, 126.9, 126.0 (Ar), 68.6 (C4), 67.3 (OCH₂), 58.7 (C2'), 54.4 (C3), 53.2 (NCH₂), 42.1 (C1'), 40.6 (4-CH₂), 35.9 (C3'), 10.5 (CH₃). MS (ES)⁺: 622.95 [M+H]⁺.

5 EJEMPLO 25

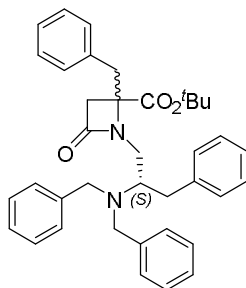
4*R,S*-Bencil-4-metoxicarbonil-1-[(2'*S*-dibencilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina



Sirupe. Rdto: 71% (a partir de **6n**). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:6). HPLC: t_R=6.49, 8.00 min (gradiente del 30% al 95% de A en 10 min). Proporción de diastereoisómeros, M:m=1.8:1. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, diastereoisómero mayoritario): δ 7.34-6.89 (m, 20H, Ar), 3.72 (m, 4H, NCH₂), 3.62 (m, 1H, 1'-H), 3.45 (s, 3H, OCH₃), 3.43 (dd, 1H, J=14.3, 8.3 Hz, 1'-H), 3.27 (m, 1H, 2'-H), 3.25 (d, 1H, J=14.8 Hz, 3-H), 3.02 (d, 1H, J=13.4 Hz, 4-CH₂), 2.82 (d, 1H, J=14.9 Hz, 3-H), 3.02 (m, 1H, 3'-H), 2.80 (m, 1H, 3'-H), 2.45 (d, 1H, J=13.4 Hz, 4-CH₂). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 170.6 (COO), 166.9 (CON), 140.2, 140.1, 139.9, 134.6, 129.5, 129.4, 129.2, 128.8, 128.7, 128.5, 128.3, 127.5, 127.0, 127.1 (Ar), 63.7 (C4), 58.8 (NCH₂), 53.4 (C2'), 52.3 (OCH₃), 45.1 (C3), 41.4 (C1'), 40.6 (4-CH₂), 36.1 (C3'). MS(ES)⁺: 533.27 (M+H⁺).

20 EJEMPLO 26

4*R,S*-Bencil-4-*tert*-butoxicarbonil-1-[(2'*S*-dibencilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina

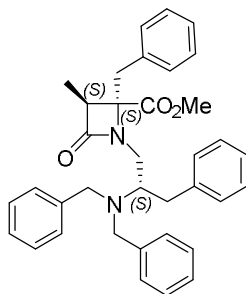


Sirupe. Rdto: 41% (a partir de **6o**). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:6). HPLC: t_R=7.28, 8.27 min (gradiente del 50% al 95% de A en 10 min). Proporción de diastereoisómeros, M:m=1.8:1. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, diastereoisómero

mayoritario): δ 7.39-6.89 (m, 20H, Ar), 3.81 (d, 2H, J = 13.4, NCH₂), 3.57 (m, 2H, 1'-H), 3.51 (d, 4H, J =13.4, NCH₂), 3.30 (m, 1H, 2'-H), 3.24 (d, 1H, J =14.8, 3-H), 3.09 (d, 1H, J =13.6, 4-CH₂), 2.94 (m, 2H, 3'-H), 2.82 (d, 1H, J =14.8, 3-H), 2.40 (d, 1H, J =13.5 Hz, 4-CH₂), 1.39 (s, 9H, CH₃, ^tBu). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 169.3 (COO), 167.4 (CON), 140.0, 139.6, 135.2, 129.6, 129.5, 128.8, 128.5, 128.3, 128.2, 127.3, 127.1, 126.1 (Ar), 83.0 (C ^tBu), 64.2 (C4), 58.6 (C2'), 53.5 (NCH₂), 45.6 (C3), 41.8 (C1'), 40.9 (4-CH₂), 36.8 (C3'), 28.1 (CH₃, ^tBu). MS(ES)⁺: 576.40 (M+H⁺).

EJEMPLO 27

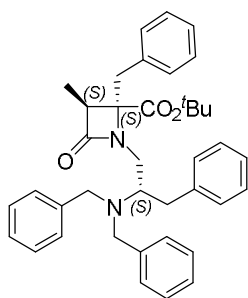
4S-Bencil-3S-metil-4-metoxycarbonil-1-[(2'S-dibencilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina



Sirupe. Rdto: 51% (a partir de **7i**). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:8). HPLC: t_R =8.11 min (gradiente del 15% al 95% de A en 10 min). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.30-7.02 (m, 20H, Ar), 3.73 (d, 2H, J =14.2 Hz, NCH₂), 3.69 (d, 2H, J = 14.2 Hz, NCH₂), 3.59 (dd, 1H, J =13.7, 5.1 Hz, 1'-H), 3.51 (m, 4H, 2'-H, OCH₃), 3.19 (dd, 1H, J =13.7, 7.6 Hz, 1'-H), 3.10 (q, 1H, J =7.5 Hz, 3-H), 3.04 (d, 2H, J =13.6 Hz, 4-CH₂), 2.99 (d, 2H, J =13.6 Hz, 4-CH₂), 2.97 (dd, 1H, J =14.1, 7.7 Hz, 3'-H), 2.81 (dd, 1H, J =14.1, 6.2 Hz, 3'-H), 1.14 (d, 3H, J =7.5 Hz, 3-CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 171.4 (COO), 169.9 (CON), 140.3, 139.9, 135.1, 130.0, 129.6, 128.8, 128.7, 128.2, 127.4, 126.9, 126.0 (Ar), 68.6 (C4), 58.7 (C2'), 53.5 (NCH₂), 53.2 (C3), 51.9 (OCH₃), 42.7 (C1'), 40.6 (4-CH₂), 36.0 (C3'), 10.5 (3-CH₃). MS(ES)⁺: 548.34 (M+H⁺).

EJEMPLO 28

4S-Bencil-4-*terc*-butoxicarbonil-3S-metil-1-[(2'S-dibencilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina



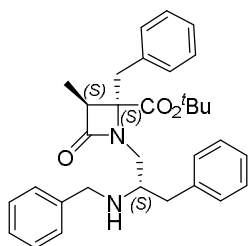
Sirupe. Rdto: 77% (a partir de **7j**). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:8). HPLC: t_R =2.33 min (gradiente del 50% al 95% de A en 5 min). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.31-7.04 (m, 20H, Ar), 3.76 (d, 2H, J =13.9 Hz, NCH_2), 3.56 (m, 4H, NCH_2 , 1'-H, 2'-H), 3.42 (m, 1H, 1'-H), 3.14 (q, 1H, J =7.5 Hz, 3-H), 2.95 (m, 4H, 3'-H, 4- CH_2), 1.46 (s, 9H, CH_3 ^tBu), 1.19 (d, 3H, J =7.5 Hz, 3- CH_3). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 170.2 (COO), 169.7 (CON), 140.2, 139.6, 135.6, 129.8, 129.5, 128.6, 128.3, 128.1, 127.9, 127.0, 126.8, 125.7 (Ar), 82.8 (C ^tBu), 68.3 (C4), 58.0 (C2'), 53.3 (NCH_2), 53.1 (C3), 42.7 (C1'), 41.3 (4- CH_2), 36.4 (C3'), 28.0 (CH_3 ^tBu), 10.7 (3- CH_3). MS(ES) $^+$: 590.20 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Desbencilación por hidrogenólisis de la β -lactama del Ejemplo 28.

Se disuelve **16** (0,17 mmol, 0,10 g) en 20 mL de metanol y se enfría la disolución a 0 °C. Se añade una proporción de 20% de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0,02 g) a la mezcla, junto con HCl (1 eq). Se hidrogena la mezcla a 40 psi y a temperatura ambiente durante 22h para intentar desbencilar completamente. Se filtra el catalizador y se evapora el disolvente a presión reducida. Se lava con AcOEt y una solución al 10% de NaHCO_3 . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se evaporara a presión reducida. El residuo se purifica utilizando cromatografía en columna de gel de sílice.

EJEMPLO 29

4S-Bencil-4-*terc*-butoxicarbonil-3S-metil-1-[(2'S-bencilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina

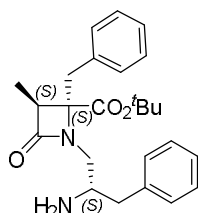


Sirupe. Rdto: 29% (a partir del compuesto del **Ejemplo 28**). Eluyente: AcOEt:Hexano (1:2). HPLC: t_R =3.62 min (gradiente del 15% al 95% de A en 5 min). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.32-7.12 (m, 15H, Ar), 3.79 (d, 1H, J = 13.1 Hz, NCH_2), 3.73 (d, 1H,

$J=13.1$ Hz, NCH₂), 3.43 (d, 1H, $J=14.5$ Hz, 4-CH₂), 3.29 (m, 1H, 2'-H), 3.16 (m, 1H, 1'-H), 3.09 (m, 3H, 3-H, 1'-H, 4-CH₂), 2.80 (dd, 1H, $J=13.9$, 6.4 Hz, 3'-H), 2.73 (dd, 1H, $J=13.9$, 6.7 Hz, 3'-H), 1.39 (s, 9H, CH₃, ^tBu), 1.21 (d, 3H, $J=7.5$ Hz, 3-CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 170.5 (COO), 170.1 (CON), 140.6, 138.9, 135.6, 130.0, 129.5, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 127.3, 126.9, 126.3 (C, Ar), 83.2 (C ^tBu), 68.5 (C4), 57.6 (C2'), 53.4 (C3), 51.4 (NCH₂), 47.5 (C1'), 41.0 (4-CH₂), 39.5 (C3'), 28.1 (CH₃, ^tBu), 10.7 (3-CH₃). MS(ES)⁺: 499.07 (M+H⁺).

EJEMPLO 30

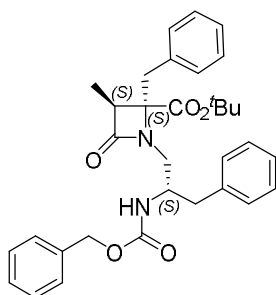
4S-Bencil-4-terc-butoxicarbonil-3S-metil-1-[(2'S-amino-3'-fenil)prop-1-il]-2-oxoazetidina



Sirupe. Rdto: 29% (a partir del compuesto del **Ejemplo 28**). Eluyente: MeOH:AcOEt (1:3). HPLC: $t_R=3.22$ min (gradiente del 15% al 95% de A en 5 min). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.29-7.09 (m, 10H, Ar), 3.47 (d, 1H, $J=14.6$ Hz, 4-CH₂), 3.42 (m, 1H, 2'-H), 3.10 (d, 1H, $J=14.6$ Hz, 4-CH₂), 3.08 (q, 1H, $J=7.6$ Hz, 3-H), 3.02 (m, 2H, 1'-H), 2.66 (dd, 1H, $J=13.5$, 5.7 Hz, 3'-H), 2.53 (dd, 1H, $J=13.5$, 8.1 Hz, 3'-H), 1.47 (s, 9H, CH₃ ^tBu), 1.21 (d, 3H, $J=7.5$ Hz, 3-CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 170.5 (COO), 170.4 (CON), 138.7, 135.5, 130.1, 129.4, 128.7, 128.6, 127.5, 126.5 (Ar), 83.4 (C ^tBu), 68.6 (C4), 53.6 (C3), 51.5 (C2'), 50.1 (C1'), 42.1 (C3'), 40.7 (4-CH₂), 28.3 (CH₃, ^tBu), 10.8 (3-CH₃). MS(ES)⁺: 409.09 (M+H⁺).

EJEMPLO 31

4S-Bencil-4-terc-butoxicarbonil-3S-metil-1-[2'S-benciloxicarbonilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina

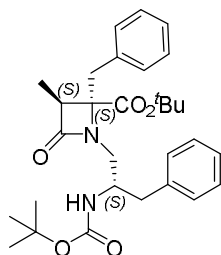


Se disuelve el compuesto del **Ejemplo 30** (0,19 mmol, 0,08 g) en diclorometano anhidro y se le añade TEA (0,19 mmol, 0,02 g). Se enfría la disolución a 0 °C y se le añade óxido de propileno (2,90 mmol, 0,17 g), seguido de cloroformiato de bencilo (0,39 mmol, 0,02 g). La reacción avanza a temperatura ambiente durante 1h 40min.

5 Se evapora el disolvente a presión reducida, se disuelve el residuo en AcOEt y se lava con agua y una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evaporara a presión reducida. El residuo se purifica utilizando cromatografía en columna de gel de sílice. Sirupe. Rdto: 69%. Eluyente: Hexano (1:4). HPLC: t_R=9.05 min (gradiente del 30% al 95% de A en 10 min). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.36-7.04 (m, 15H, Ar), 6.00 (d, 1H, J=8.3 Hz, NH), 4.98 (s, 2H, OCH₂), 4.11 (m, 1H, 2'-H), 3.35 (d, 1H, J=14.5 Hz, 4-CH₂), 3.16 (dd, 1H, J=14.5, 6.9 Hz, 1'-H), 3.07 (m, 2H, 1'-H, 3-H), 2.99 (d, 1H, J=14.5 Hz, 4-CH₂), 2.87 (dd, 1H, J=13.9, 7.7 Hz, 3'-H), 2.75 (dd, 1H, J=14.1, 6.9 Hz, 3'-H), 1.40 (s, 9H, CH₃ ^tBu), 1.15 (d, 3H, J=7.5 Hz, 3-CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 170.9 (COO), 170.4 (CON), 156.1 (NCOO), 138.0, 137.0, 135.2, 129.9, 129.4, 128.5, 128.4, 127.9, 127.5, 126.5 (Ar), 83.7 (C ^tBu), 68.6 (C4), 66.3 (OCH₂), 53.5 (C3), 51.8 (C2'), 46.6 (C1'), 40.7 (4-CH₂), 38.9 (C3'), 28.2 (CH₃ ^tBu), 10.8 (3-CH₃). MS(ES)⁺: 543.16 (M+H⁺).

EJEMPLO 32

20 **4S-Bencil-4-*terc*-butoxicarbonil-3S-metil-1-[(2'S-*terc*-butoxicarbonilamino-3-fenil)prop-1'-il]-4-oxoazetidina**



Se añade dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,08 mmol, 0,02 g) a una disolución de del compuesto del **Ejemplo 30** (0,05 mmol, 0,02 g) en diclorometano anhidro. La mezcla de reacción se deja agitando 24h a temperatura ambiente, se evapora a presión reducida y se purifica por cromatografía en columna flash de gel de sílice. Sirupe. Rdto: 38%. Eluyente: AcOEt:Hexano (1:4). HPLC: t_R=9.31 min (gradiente del 50% al 95% de A en 10 min). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.28-7.10 (m, 10H, Ar), 5.62 (d, 1H, J=7.7 Hz, NH), 4.13 (m, 1H, 2'-H), 3.38 (d, 1H, J=14.3 Hz, 4-CH₂), 3.15 (m, 5H, 3-H, 1'-H, 4-CH₂), 2.90 (m, 1H, 3'-H), 2.80 (dd, 1H, J=13.9, 6.7 Hz, 3'-H), 1.47 (s, 9H, CH₃ O^tBu), 1.36 (s, 9H, 3-CH₃, Boc), 1.21 (d, 3H, J=7.5 Hz, 3-CH₃). ¹³C RMN (75

MHz, CDCl₃): δ 170.8 (COO), 170.4 (CON), 155.6 (NCOO), 138.3, 135.3, 130.0, 129.5, 128.7, 128.5, 127.5, 126.4 (Ar), 83.5 (C, O^tBu), 79.0 (C, Boc), 68.6 (C4), 53.3 (C3), 51.1 (C2'), 46.6 (C1'), 40.6 (4-CH₂), 39.0 (C3'), 28.5 (CH₃, O^tBu), 28.3 (CH₃, Boc), 10.8 (3-CH₃). MS(ES)⁺: 509.36 (M+H⁺).

5

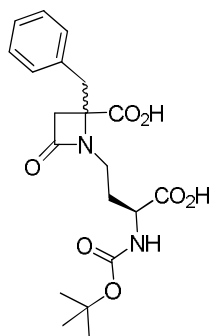
Síntesis de β-lactamas dicarboxilato

Una disolución del correspondiente derivado 4-benciloxicarbonil sustituido (0,2 mmol) en MeOH (17 mL) se hidrogena a temperatura ambiente y 15 psi de presión durante 7 h, utilizando como catalizador Pd-C (10%). Una vez separado el catalizador por filtración, se evapora el disolvente a sequedad.

10

EJEMPLO 33

4R,S-Bencil-4-carboxi-1-[3'S-tert-butoxicarbonilamino-3'-carboxi]prop-1'-il]-2-oxoazetidina



15

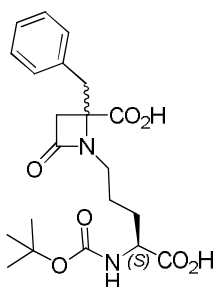
Sirupe. Rdto: 99% (a partir del compuesto del **Ejemplo 3**). Proporción de diastereoisómeros, M/m=6:1. HPLC: t_R=9.17 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, diastereoisómero mayoritario): δ 9.40 (s, 2H, OH), 7.38-7.06 (m, 5H, Ph), 5.68 (d, 1H, J=8.5 Hz, NH), 4.24 (m, 1H, 3'-H), 3.54-2.73 (m, 6H, 1'-H, 3-H, 4-CH₂), 2.17 (m, 2H, 2'-H), 1.43 (s, 9H, ^tBu). ¹³C RMN (CDCl₃): δ 175.7, 174.6 (COO), 168.3 (C2), 156.3 (OCON), 134.1, 130.0, 128.9, 127.7, (Ar), 80.8 (C ^tBu), 63.4 (C4), 51.8 (C3'), 44.8 (C3), 38.8 (C1', 4-CH₂), 30.6 (C2'), 28.4 (CH₃ ^tBu). MS (ES)⁺: 407.20 [M+H]⁺.

20

25

EJEMPLO 34

4R,S-Bencil-1-[4'S-tert-butoxicarbonilamino-4'-carboxi]but-1'-il]-4-carboxi-2-oxoazetidina



Sirupe. Rdto: 74% (a partir del compuesto del **Ejemplo 12**). Proporción de diastereoisómeros, M/m= 3:2. HPLC: t_R = 9.46 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , Diastereoisómero mayoritario): δ 10.09 (s, 2H, OH), 7.24-7.07 (m, 5H, Ar), 5.41 (d, 1H, $J=8.1$ Hz, NH), 4.18 (m, 1H, 4'-H), 3.50-2.62 (m, 6H, 1'-H, 3-H, 4- CH_2), 1.88-1.56 (m, 4H, 3'-H, 2'-H), 1.36 (s, 9H, ^tBu). ^{13}C RMN (CDCl_3 , Diastereoisómero mayoritario): δ 176.2, 174.5 (COO), 168.1 (C2), 156.1 (OCON), 134.6, 129.9, 128.8, 127.5 (Ar), 80.6 (C ^tBu), 63.1 (C4), 53.1 (C4'), 45.1 (C3), 41.9 (C1'), 38.9 (4- CH_2), 29.9 (C3'), 28.4 (CH_3 ^tBu), 24.0 (C2'). MS (ES) $^+$: 421.26 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de β -lactamas amídicas

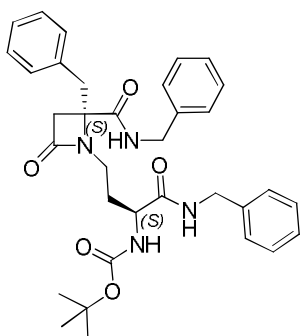
Método A. Una disolución del correspondiente derivado 4-benciloxycarbonil sustituido (0,2 mmol) en MeOH (17 mL) se le añade 20% en peso de Pd-C y se hidrogena a temperatura ambiente y 30 psi durante 3h. A continuación se disuelve el correspondiente derivado carboxilado (0,143 mmol) en CH_2Cl_2 seco (4 mL) y se le adiciona de forma consecutiva la amina deseada (0,286 mmol), PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-N-oxi-tris(pirrolidin)fosfonio) (0,286 mmol, 149 mg) y TEA (0,286 mmol, 40 μL). Al cabo de 24 h de agitación a temperatura ambiente se evapora el disolvente a sequedad. El crudo obtenido se disuelve en AcOEt y se lava sucesivamente con disolución de ácido cítrico al 10%, disolución de NaHCO_3 al 10%, H_2O y disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora, purificándose el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice usando el sistema de eluyentes indicado en cada caso.

Método B. A una disolución del correspondiente derivado carboxi sustituido (0,155 mmol) en CH_2Cl_2 seco (2 mL) o DMF anhidra (2 mL) se le adiciona de forma consecutiva la amina deseada (0,62 mmol), PyBOP (0,62 mmol) y TEA (0,62 mmol). Al cabo de 24 h de agitación a temperatura ambiente se evapora el disolvente a sequedad. El crudo obtenido se disuelve en AcOEt y se lava con disolución de HCl 0,1N. La disolución acuosa se basifica con NaOH 1M y se extrae con AcOEt. La fase

orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora, purificándose el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice, usando el sistema de eluyentes indicado en cada caso.

5 EJEMPLO 35

4S-Bencil-4-[(N-bencil)carbamoil]-1-[(3'S-*tert*-butoxicarbonilamino-3'-[(N-bencil)carbamoil]prop-1'-il]-2-oxoazetidina



Sirupe. Rdto: 80% (a partir del compuesto del **Ejemplo 33**, Método A). Eluyente:

10 AcOEt:Hexano (2:1). HPLC: t_R =13.79 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (sa, 1H, NHCO), 7.31-7.12 (m, 15H, Ar), 6.11 (sa, 1H, NHCO), 5.33 (sa, 1H, NHCO), 4.44 (m, 2H, NCH₂), 4.40 (dd, 1H, J =14.4, 5.7 Hz, NCH₂), 4.30 (dd, 1H, J =14.4, 5.7 Hz, NCH₂Ph), 4.23 (m, 1H, 3'-H), 3.47 (m, 1H, 1'-H),

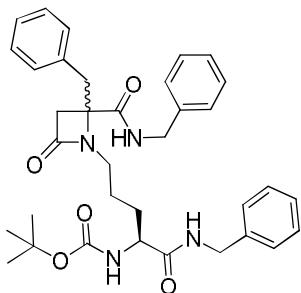
15 3.39 (d, 1H, J =14.0 Hz, 4-CH₂), 3.32 (m, 2H, 1'-H, 4-CH₂), 3.04 (d, 1H, J =14.6 Hz, 3-H), 2.95 (d, 1H, J =14.6 Hz, 3-H), 2.05 (m, 1H, 2'-H), 1.94 (m, 1H, 2'-H), 1.42 (s, 9H, CH₃ ^{*t*}Bu).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 171.5 (CON), 170.8 (CON), 167.4 (C2), 155.5 (OCON), 138.1, 137.4, 129.8, 128.95, 128.9, 128.8, 128.3, 127.95, 127.9, 127.6 (Ar), 81.0 (C ^{*t*}Bu), 64.2 (C4), 52.4 (C3'), 46.4 (C3), 44.0, 43.7 (NHCH₂), 40.6 (C1'), 39.3 (4-C□), 29.9 (C2'), 28.5 (CH₃ ^{*t*}Bu). MS (ES)⁺: 585.55 [M+H]⁺. Masa exacta calculada

20 para C₃₄H₄₀N₄O₅: 584.29987; encontrada: 584.30012.

EJEMPLO 36

4R,S-Bencil-1-[4'S-*tert*-butoxicarbonilamino-4'-[(N-bencil)carbamoil]but-1'-il]-4-[(N-bencil)carbamoil]-2-oxoazetidina

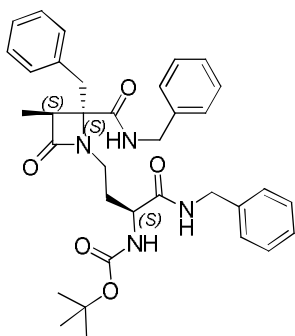


25

Sirupe. Rdto: 27% (a partir del compuesto del **Ejemplo 34**, Método B). Eluyente: AcOEt:Hex (4:1). Proporción de diastereoisómeros, M/m= 3:2. HPLC: t_R =13.80 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , Diastereoisómero mayoritario): δ 7.27-6.88 (m, 15H, Ar), 5.95 (m, 1H, CONH), 5.32 (m, 1H, CONH), 4.52-4.06 (m, 5H, NCH_2 , 4'-NH), 3.58 (m, 1H, 4'-H), 3.51-2.86 (m, 6H, 1'-H, 3-H, 4- CH_2), 1.91-1.62 (m, 4H, 3'-H, 2'-H), 1.35 (s, 9H, CH_3 ^tBu). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , Diastereoisómero mayoritario): δ 172.3, 171.0 (CONH), 167.2 (C2), 156.1 (OCON), 138.3, 137.3, 135.0, 129.9, 129.8, 128.9, 128.8, 128.7, 128.1, 128.0, 127.7, 127.5, (Ar), 80.0 (C ^tBu), 63.8 (C4), 52.5 (C4'), 46.2 (C3), 43.9, 43.5 (NH CH_2), 41.1 (C1'), 39.6 (4- CH_2), 30.9 (C3'), 28.5 (CH_3 ^tBu), 24.6 (C2'). MS (ES) $^+$: 599.43 [M+H] $^+$.

EJEMPLO 37

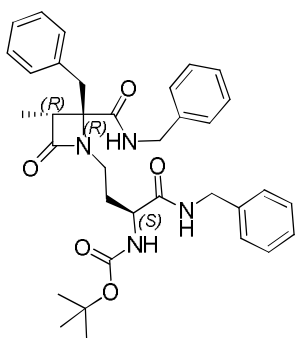
4S-4-Bencil-4-[(N-bencil)carbamoil]-3S-metil-1-[3'S-terc-butoxicarbonilamino-3'-[(N-bencil)carbamoil]prop-1'-il]-2-oxoazetidina



Sirupe. Rdto: 55% (a partir del compuesto del **Ejemplo 6**, Método A). Eluyente: Acetona:DCM (1:25). HPLC: t_R =14.18 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.32 (m, 1H, NHCO), 8.20 (m, 1H, NHCO), 7.45-7.19 (m, 15H, Ar), 5.99 (d, 1H, J =6.6 Hz, 3'-NH), 4.53 (m, 5H, NCH_2 , 3'-H), 3.69 (d, 1H, J =14.9 Hz, 4- CH_2), 3.35 (m, 2H, 1'-H, 4- CH_2), 3.10 (m, 1H, 1'-H), 3.04 (q, 1H, J =7.5 Hz, 3-H), 2.30 (m, 1H, 2'-H), 1.94 (m, 1H, 2'-H), 1.39 (s, 9H, CH_3 ^tBu), 1.01 (d, 3H, J =7.5 Hz, 3- CH_3). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 173.2 (CON), 171.0 (CON), 170.0 (CON), 156.5 (OCON), 138.9, 138.2, 135.7, 130.2, 128.9, 128.7, 128.4, 128.2, 127.7, 127.4, 127.3, 127.1 (Ar), 80.2 (C ^tBu), 69.1 (C4), 53.5 (C3), 51.9 (C3'), 43.8, 43.6 (NH CH_2), 41.4 (C1'), 38.6 (4- CH_2), 34.1 (C2'), 28.4 (CH_3 ^tBu), 9.6 (CH_3). MS (ES) $^+$: 599.31 [M+H] $^+$. Masa exacta calculada para $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_5$: 598.31552; encontrada: 598.31608.

EJEMPLO 38

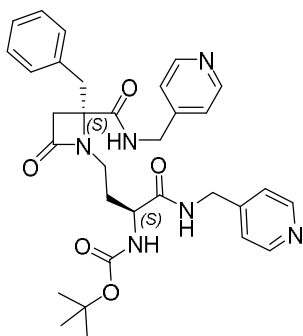
4R-4-Bencil-4-[(N-bencil)carbamoil]-3R-metil-1-[3'S-terc-butoxicarbonilamino-3'-[(N-bencil)carbamoil]prop-1'-il]-2-oxoazetidina



Sirupe. Rdto: 37% (a partir del compuesto del **Ejemplo 6**, Método A). Eluyente: Acetona:DCM (1:15). HPLC: t_R =14.40 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.96 (sa, 1H, NHCO), 7.30-7.20 (m, 15H, Ar), 6.81 (sa, 1H, NHCO), 5.17 (d, 1H, J =6.6 Hz, 3'-NH), 4.58 (dd, 1H, J = 14.9, 6.1 Hz, NCH₂), 4.35 (m, 3H, J =14.9, 6.1 Hz, NCH₂), 4.14 (m, 1H, 3'-H), 3.76 (d, 1H, J =14.7 Hz, 4-CH₂), 3.11 (m, 4H, 1'-H, 4-CH₂, 3-H), 1.84 (m, 2H, 2'-H), 1.40 (s, 9H, CH₃ ^{*t*}Bu), 1.10 (d, 3H, J =7.5 Hz, CH₃). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 171.9 (CON), 170.0 (CON), 155.5 (OCON), 138.0, 136.0, 130.2, 129.9, 128.9, 128.8, 128.7, 128.4, 128.3, 127.8, 127.6, 127.4 (Ar), 78.8 (C ^{*t*}Bu), 69.7 (C4), 54.6 (C3), 52.7 (C3'), 44.0, 43.6 (NCH₂), 40.7 (4-CH₂), 40.1 (C1'), 32.1 (C2'), 28.4 (CH₃ ^{*t*}Bu), 10.2 (3-CH₃). MS (ES)⁺: 599.31 [M+H]⁺. Masa exacta calculada para C₃₅H₄₂N₄O₅: 598.31552; encontrada: 598.31608.

EJEMPLO39

4S-Bencil-4-[N-[(piridin-4''-il)metil]carbamoil-1-[(3'S-*terc*-butoxicarbonilamino-3'-[N-[(piridin-4''-il)metil]carbamoil]prop-1'-il]-2-oxoazetidina



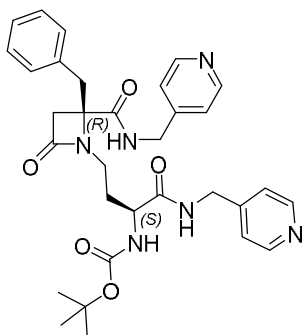
(19a) Sirupe. Rdto: 37% (a partir del compuesto del **Ejemplo 33**, Método B). Eluyente: CH₂Cl₂:MeOH (9:1). HPL: t_R =1.67 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.65 (t, 1H, J =5.9 Hz, CONH), 8.46 (t, 1H, J =5.9 Hz, CONH), 8.43 y 7.31-7.04 (m, 14H, Ar, 3'-NH), 4.36-4.22 (m, 4H, NCH₂), 3.94 (m, 2H, 3'-H), 3.42 (d, 1H, J = 13.7 Hz, 4-CH₂), 3.30-3.18 (m, 2H, 1'-H), 3.13 (d, 1H, J = 13.7 Hz, 4-CH₂), 3.12 (d, 1H, J = 14.7 Hz, 4-CH₂), 2.89 (d, 1H, J = 14.7 Hz, 4-CH₂), 2.07 (m, 1H, 2'-H), 1.88 (m, 1H, 2'-H), 1.39 (s, 9H, CH₃ ^{*t*}Bu). ^{13}C RMN (75 Mz, DMSO- d_6): δ

173.1, 170.1 (CONH), 167.0 (C2), 156.3 (OCON), 149.8, 149.7, 149.4, 148.9, 135.6, 130.5, 129.0, 127.8, 122.9, 122.6 (Ar), 79.5 (C ^tBu), 63.9 (C4), 53.6 (C3), 45.1 (C3'), 42.2, 41.7 (NCH₂), 39.5 (C1', 4-CH₂), 30.9 (C2'), 28.7 (CH₃ ^tBu). MS (ES)⁺: 587.40 [M+H]⁺.

5

EJEMPLO 40

4*R*-Bencil-4-[N-[(piridin-4''-il)metil]carbamoil]-1-[3'*S*-*tert*-butoxicarbonilamino-3'-[N-[(piridin-4''-il)metil]carbamoil]prop-1'-il]-2-oxoazetidina



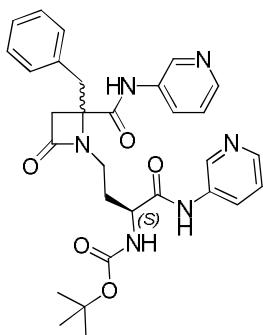
10 **(19b)** Sirupe. Rdto: 20% (a partir del compuesto del **Ejemplo 33**, Método B). Eluyente: CH₂Cl₂:MeOH 10%. HPLC: t_R=1.67 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.46 y 7.30-6.97 (m, 13H, Ar), 7.76 (m, 1H, CONH), 7.10 (m, 1H, CONH), 5.43 (d, 2H, J=7.9 Hz, 3'-NH), 4.48-4.21 (m, 4H, NCH₂), 3.57-3.17 (m, 7H, 1'-H, 3'-H, 3-H, 4-CH₂), 1.50 (m, 2H, 2'-H), 1.41 (s, 9H, ^tBu). ¹³C RMN (CDCl₃): δ

15 172.2, 171.3 (CONH), 167.5 (C2), 155.7 (OCON), 149.9, 149.8, 147.5, 146.9, 135.2, 129.8, 129.0, 127.7, 122.8, 122.4 (Ar), 80.4 (C ^tBu), 64.2 (C4), 52.6 (C3), 45.6 (C3'), 42.7, 42.4 (NCH₂), 40.2 (4-CH₂), 39.5 (C1'), 32.4 (C3'), 28.4 (CH₃ ^tBu). MS (ES)⁺: 587.33 [M+H]⁺.

20

EJEMPLO 41

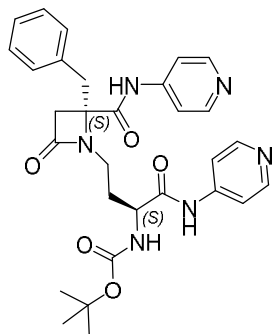
4*R,S*-Bencil-4-[(N-piridin-3-il)carbamoil]-1-[(3'*S*-*tert*-butoxicarbonilamino-3'-[(N-piridin-3-il)carbamoil]prop-1'-il]-2-oxoazetidina



Sirupe. Rdto: 26% (a partir del compuesto del **Ejemplo 33**, Método B). Eluyente: CH₂Cl₂:MeOH 10%. Proporción de diastereoisómeros, M/m= 5:2. HPLC: t_R=3.27 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, Diastereoisómero mayoritario): δ 9.60 (s, 1H, CONH), 9.13 (s, 1H, CONH), 8.74 (d, 1H, J=2.5 Hz, 2-Py), 8.62 (d, 1H, J=2.7 Hz, 2-Py), 8.36 (dd, 1H, J=4.8, 1.5 Hz, Py), 8.32, 7.29 (m, 5H, Py), 7.33-7.14 (m, 5H, Ph), 5.82 (d, 1H, J=7.6 Hz, 3'-NH), 4.68 (m, 1H, 3'-H), 3.58-3.18 (m, 4H, 4-CH₂, 1'-H), 3.10 (d, 1H, J=15.2 Hz, 3-H), 3.00 (d, 1H, J=15.0 Hz, 3-H), 2.39 (m, 1H, 2'-H), 1.99 (m, 1H, 2'-H), 1.17 (s, 9H, CH₃ ^tBu). ¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 170.3, 169.0 (CONH), 167.6 (C2), 156.5 (OCON), 146.4, 145.9, 144.7, 141.4, 134.7, 133.9, 130.6, 130.2, 129.9, 129.2, 127.9, 126.9, 123.8, 123.4 (Ar), 80.8 (C ^tBu), 63.9 (C4), 52.6 (C3'), 47.2 (C3), 41.8 (C1'), 37.3 (4-CH₂), 33.8 (C2'), 28.13 (CH₃ ^tBu). MS (ES)⁺: 559.40 [M+H]⁺.

EJEMPLO 42

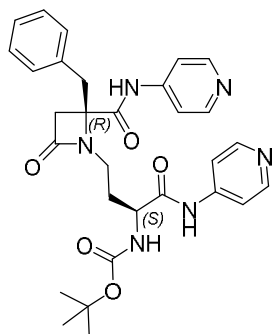
4S-Bencil-4-[(N-piridin-4-il)carbamoil]-1-[3'S-tert-butoxicarbonilamino-3'-[(N-piridin-4-il)carbamoil]prop-1'-il]-2-oxoazetidina



(23a) Sirupe. Rdto: 21% (a partir del compuesto del **Ejemplo 33**, Método B). Eluyente: CH₂Cl₂:MeOH 10%. HPLC: t_R=3.26 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.41 (s, 1H, CONH), 10.20 (s, 1H, CONH), 8.44 (m, 8H, Py), 7.61-7.20 (m, 6H, Ph, 3'-NH), 4.10 (m, 1H, 3'-H), 3.42 (d, 1H, J=14.0 Hz, 4-CH₂), 3.32 (d, 1H, J=14.0 Hz, 4-CH₂), 3.22 (d, 1H, J=14.8 Hz, 3-H), 3.01 (m, 2H, 1'-H), 2.98 (d, 1H, J=14.8 Hz, 3-H), 2.24 (m, 1H, 2'-H), 2.06 (m, 1H, 2'-H), 1.39 (s, 9H, CH₃ ^tBu). ¹³C RMN (75 MHz, CD₃OD): δ 173.6, 172.7 (CONH), 169.0 (C2), 157.9 (OCON), 150.8, 150.7, 147.8, 147.5, 135.6, 131.3, 129.7, 128.6, 115.7, 115.2 (Ar), 80.8 (C ^tBu), 66.4 (C4), 55.1 (C3'), 47.3 (C1'), 45.4 (C3), 40.5 (4-CH₂), 32.1 (C2'), 28.7 (CH₃ ^tBu). MS (ES)⁺: 559.40 [M+H]⁺.

EJEMPLO 43

4R-Bencil-4-[(N-(piridin-4-il)carbamoil]-1-[3'S-tert-butoxicarbonilamino-3'-[(N-piridin-4-il)carbamoil]prop-1'-il]-2-oxoazetidina



(23b) Sirupe. Rdto: 23% (a partir del compuesto del **Ejemplo 33**, Método B). Eluyente:

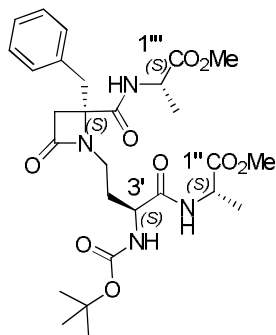
5 CH₂Cl₂:MeOH 10%. HPLC: t_R=3.26 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ¹H
RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.42 (s, 1H, CONH), 10.26 (s, 1H, CONH), 8.49 (m,
4H, Py), 7.65 (m, 2H, Py), 7.62 (m, 2H, Py), 7.36-7.26 (m, 6H, Ph, 3'-NH), 4.18 (m, 1H,
3'-H), 3.47 (d, 1H, J=14.1 Hz, 4-CH₂), 3.37 (d, 1H, J=14.1 Hz, 4-CH₂), 3.27 (d, 1H,
J=14.8 Hz, 3-H), 3.08 (m, 2H, 1'-H), 2.96 (d, 1H, J=14.8 Hz, 3-H), 2.15 (m, 2H, 2'-H),
10 1.45 (s, 9H, CH₃ ^tBu). ¹³C RMN (75 MHz, CD₃OD): δ 173.7, 172.9 (CONH), 168.7 (C2),
158.0 (OCON), 150.8, 150.7, 147.9, 147.5, 131.7, 131.2, 129.7, 128.6, 115.9, 115.2
(Ar), 80.9 (C ^tBu), 66.2 (C4), 54.9 (C3'), 45.3 (C3), 40.7 (C3'), 40.5 (4-CH₂), 31.8 (C2'),
28.7 (CH₃ ^tBu). MS (ES)⁺: 559.40 [M+H]⁺.

15 **Síntesis de derivados dipeptídicos**

Una disolución del correspondiente derivado dibenciloxicarbonil sustituido (0,2 mmol)
en MeOH (17 mL) se hidrogena a temperatura ambiente y 15 psi de presión durante 7
h, utilizando como catalizador Pd-C (10%). Una vez separado el catalizador por
filtración, se evapora el disolvente a sequedad. A continuación la correspondiente
20 azetidinona dicarboxi sustituida (0,33 mmol) se disuelve en THF seco (4 mL) y se le
adiciona de forma consecutiva H-L-Ala-OMe·HCl ó H-L-Phe-OMe·HCl (0,66 mmol),
PyBOP (0,66 mmol, 336 mg) y TEA (1,32 mmol, 0.18 mL). Al cabo de 24-48 h de
agitación a temperatura ambiente, se analiza por HPLC con objeto de determinar la
proporción de los diastereoisómeros formados. Seguidamente se evapora el
25 disolvente a sequedad. El crudo obtenido se disuelve en AcOEt y se lava con
disolución de ácido cítrico al 10%, disolución de NaHCO₃ al 10%, H₂O y disolución
saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora, purificándose
el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando el
sistema de eluyentes indicado en cada caso.

EJEMPLO 44

4S-Bencil-1-[3'S-*tert*-butoxicarbonilamino-3'-[N-[(1''S-metoxycarbonil)etil]carbamoil]prop-1'-il]-4-[N-[(1'''S-metoxycarbonil)etil]carbamoil]-2-oxoazetidina



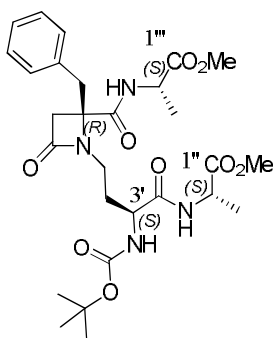
5

Sirupe. Rdto: 28% (a partir del compuesto del **Ejemplo 3**). Eluyente: MeOH:DCM (1:30). HPLC: t_R =4.30 min (gradiente de 15% a 95% de A, en 5 min). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.38 (d, 1H, $J=7.3$ Hz, 1'''-NH), 7.53 (d, 1H, $J=7.5$ Hz, 1''-NH), 7.31-7.18 (m, 15H, Ar), 5.67 (d, 1H, $J=7.4$ Hz, 3'-NH), 4.70 (q, 1H, $J=7.5$ Hz, 1'''-H), 4.52 (q, 1H, $J=7.3$ Hz, 1''-H), 4.34 (m, 1H, 3'-H), 3.72 (s, 4H, OMe, 1'-H), 3.69 (s, 3H, OMe), 3.48 (d, 1H, $J=14.8$ Hz, 4-CH₂), 3.38 (d, 1H, $J=14.8$ Hz, 4-CH₂), 3.18 (m, 1H, 1'-H), 2.98 (d, 1H, $J=15.1$ Hz, 3-H), 2.90 (d, 1H, $J=15.1$ Hz, 3-H), 2.22 (m, 1H, 2'-H), 2.04 (m, 1H, 2'-H), 1.52 (d, 3H, $J=7.2$ Hz, 2'''-H), 1.38 (d, 3H, $J=7.3$ Hz, 2''-H), 1.37 (s, 9H, CH₃ ^tBu). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 173.4 (COO), 172.9 (COO), 171.1 (CON'''), 170.8 (CON''), 169.6 (C2), 155.7 (OCON), 135.0, 130.4, 128.9, 127.5 (Ar), 79.9 (C, ^tBu), 63.6 (C4), 52.6 (OMe), 52.55 (OMe), 52.5 (C3'), 48.7 (C1'''), 48.3 (C1''), 46.9 (C3), 40.3 (C1'), 37.2 (4-CH₂), 33.6 (C2'), 28.5 (CH₃ ^tBu), 17.7 (C2''), 17.1 (C2'''). MS (ES)⁺: 577.47 [M+H]⁺. Masa exacta calculada para C₂₈H₄₀N₄O₉: 576.27953; encontrada: 576.27722.

20

EJEMPLO 45

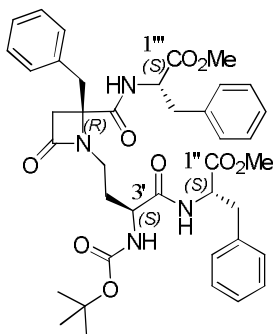
4R-Bencil-1-[3'S-*tert*-butoxicarbonilamino-3'-[N-[(1''S-metoxycarbonil)etil]carbamoil]prop-1'-il]-4-[N-[(1'''S-metoxycarbonil)etil]carbamoil]-2-oxoazetidina



Sirupe. Rdto: 12% (a partir del compuesto del **Ejemplo 3**). Eluyente: MeOH:DCM (1:30). HPLC: t_R =4.28 min (gradiente de 15% a 95% de A, en 5 min). Proporción de diastereoisómeros M,m =1:0.7. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , diastereoisómero mayoritario): δ 7.62 (sa, 1H, NHCO), 7.31-7.15 (m, 15H, Ar), 7.04 (sa, 1H, NHCO), 5.43 (d, 1H, J = 6.6 Hz, 3'-NH), 4.52 (m, 2H, 1''-H, 1'''-H), 4.34 (m, 1H, 3'-H), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.71 (s, 3H, OMe), 3.52 (m, 1H, 1'-H), 3.38 (m, 2H, 4-CH₂), 3.25 (m, 1H, 1'-H), 3.17 (m, 1H, 1'-H), 3.02 (d, 1H, J =14.7 Hz, 3-H), 2.97 (d, 1H, J =14.7 Hz, 3-H), 2.05 (m, 1H, 2'-H), 1.84 (m, 1H, 2'-H), 1.41 (s, 9H, CH₃ ^{*t*}Bu), 1.40 (d, 3H, J =6.8 Hz, CH₃), 1.32 (d, 3H, J =7.2 Hz, CH₃). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 173.6 (COO), 173.1 (COO), 171.2 (CON), 171.1 (CON), 167.4 (C2), 155.7 (OCON), 134.9, 130.0, 128.9, 127.5 (Ar), 80.2 (C, ^{*t*}Bu), 63.6 (C4), 52.8 (OMe), 52.5 (OMe), 52.4 (C3'), 48.5 (C1'''), 48.3 (C1''), 47.1 (C3), 39.1 (C1'), 37.1 (4-CH₂), 32.1 (C2'), 28.4 (CH₃ ^{*t*}Bu), 18.1 (C2''), 17.6 (C2'''). MS (ES)⁺: 577.47 [M+H]⁺.

EJEMPLO 46

4*R*-Bencil-1-[3'*S*-*terc*-butoxicarbonilamino-3'-[*N*-[(1''*S*-metoxicarbonil-2'-fenil)etil]carbamoil]prop-1'-il]-4-[*N*-[(1'''*S*-metoxicarbonil-2'fenil)etil]carbamoil]-2-oxoazetidina

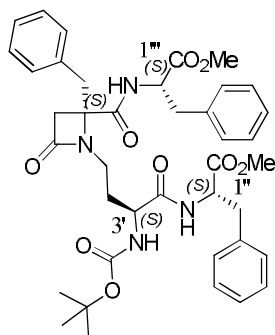


Sirupe. Rdto: 12% (a partir del compuesto del **Ejemplo 3**). Purificación HPLC semipreparativo (gradiente de 50% a 60% de A, en 30 min). HPLC: t_R =15.13 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.49 (m, 2H, NHCO), 7.28-7.14 (m, 15H, Ar), 5.38 (d, 1H, J = 6.6 Hz, NHBoc), 4.91(m, 1H, 1''-H),

4.83(m, 1H, 1'''-H), 4.33 (m, 1H, 3'-H), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.69 (s, 3H, OMe), 3.34 (m, 2H, 1'-H), 3.31 (m, 2H, 2''-H), 3.17 (m, 2H, 2'''-H, 4-CH₂), 3.07 (m, 2H, 2'''-H, 4-CH₂), 2.93 (m, 1H, 1'-H), 2.76 (d, 1H, *J*=14.7 Hz, 3-H), 2.46 (d, 1H, *J*=14.7 Hz, 3-H), 1.86 (m, 1H, 2'-H), 1.60 (m, 1H, 2'-H), 1.43 (s, 9H, CH₃ ^tBu). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 172.7 (COO), 171.8 (COO), 171.6 (2C, CON), 167.4 (CON), 155.8 (CON), 136.3, 136.2, 130.1, 129.4, 129.3, 128.85, 128.8, 128.7, 127.4, 127.3, 127.2 (C, Ar), 80.3 (C, ^tBu), 63.3 (C4), 53.6 (2C, C1'' y C1'''), 52.8 (OMe), 52.4 (OMe), 52.0 (C3'), 47.5 (C3), 38.7 (4-CH₂), 38.1 (C1'), 37.9, 37.3 (2C, C2'' y C2'''), 31.3 (C2'), 28.4 (CH₃ ^tBu). MS (ES)⁺: 729.53 [M+H]⁺. Masa exacta calculada para C₄₀H₄₈N₄O₉: 728.34213; encontrada: 728.34342.

EJEMPLO 47

4S-Bencil-1-[3'S-terc-butoxicarbonilamino-3'-[N-[(1''S-metoxicarbonil-2'-fenil)etil]carbamoil]prop-1'-il]-4-[N-[(1'''S-metoxicarbonil-2'fenil)etil]carbamoil]-2-oxoazetidina

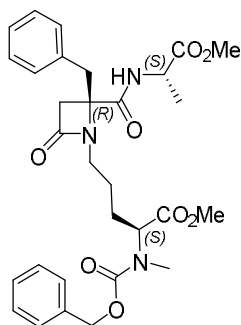


Sirupe. Rdto: 12% (a partir del compuesto del **Ejemplo 3**). Purificación HPLC semipreparativo (gradiente de 50% a 60% de A, en 30 min). HPLC: *t_R*=15.47 min (gradiente de 5% a 100% de A, en 20 min). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.44 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz, NHCO), 7.56 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz, NHCO), 7.32-7.14 (m, 15H, Ar), 5.66 (d, 1H, *J*= 7.1 Hz, NHBoc), 5.04 (m, 1H, 1''-H), 4.76 (m, 1H, 1''-H), 4.29 (m, 1H, 3'-H), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.63 (m, 2H, 1'-H), 3.38 (m, 2H, 4-CH₂), 3.35 (m, 2H, 2''-H), 3.16 (dd, 1H, *J*=13.9, 5.8 Hz, 2'''-H), 3.04 (m, 1H, 1'-H), 2.96 (dd, 1H, *J*=13.5, 8.2 Hz, 2'''-H), 2.60 (dd, 1H, *J*=14.8 Hz, 3-H), 2.10 (dd, 1H, *J*=14.8 Hz, 3-H), 1.92 (m, 2H, 2'-H), 1.41 (s, 9H, CH₃ ^tBu). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 172.22 (COO), 171.79 (COO), 171.34 (CON), 171.09 (CON), 169.69 (CON), 155.65 (CON), 137.59, 136.41, 135.00, 130.33, 129.44, 129.26, 128.85, 128.71, 128.68, 127.42, 127.15, 126.98 (C, Ar), 79.86 (C, ^tBu), 63.45 (C4), 54.23, 53.41 (2C, C1'' y C1'''), 52.46 (OMe), 52.41 (OMe), 51.87 (C3'), 46.88 (C3), 40.22 (C1'), 37.87 (4-CH₂), 36.61, 36.40 (2C,

C2'' y C2'''), 33.43 (C2'), 28.49 (CH₃ ^tBu). MS (ES)⁺: 729.53 [M+H]⁺. Masa exacta calculada para C₄₀H₄₈N₄O₉: 728.34213; encontrada: 728.34220.

EJEMPLO 48

5 **4R-Bencil-1-[4'S-[(N-benciloxycarbonil-N-metil)amino-4'-metoxicarbonil]but-1'-il]-4-[N-[(1''S-metoxicarbonil)etil]carbamoil]-2-oxoazetidina**

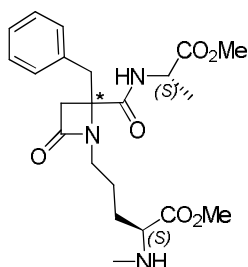


A una disolución del derivado 4-*tert*-butoxicarbonil sustituido del **Ejemplo 10** (0,10 mmol, 55 mg) en CH₂Cl₂ (1 mL) se le adiciona TFA (0,3 mL). Tras 2 h de reacción a temperatura ambiente se evapora el disolvente a sequedad, coevaporando varias veces con CH₂Cl₂. A continuación la correspondiente azetidinona 4-carboxi sustituida (0,11 mmol, 52 mg) se disuelve en THF seco (1,2 mL) y se le adiciona de forma consecutiva H-L-Ala-OMe·HCl (0,22 mmol, 30 mg), PyBOP (0,22 mmol, 112 mg) y TEA (0,44 mmol, 61 µL). Al cabo de 24 h de agitación a temperatura ambiente, se analiza la proporción de diastereoisómeros formados por HPLC. Seguidamente se evapora el disolvente a sequedad. El crudo obtenido se disuelve en AcOEt y se lava con disolución de ácido cítrico al 10%, disolución de NaHCO₃ al 10%, H₂O y disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora, purificándose el residuo resultante por HPLC semipreparativo (gradiente de 50% a 60% de A, en 30 min) obteniéndose 20 mg (33%) de un sirupe con las características que se describen a continuación. HPLC: t_R = 9.51 min (gradiente de 50% a 60% de A, en 15 min). Proporción de rotámeros M,m= 2:1 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.15 (m, 10H, Ph, Z), 6.31 (d, 1H, J=7.4 Hz, NHCO, M), 6.20 (d, 1H, J=7.4 Hz, NHCO, m), 5.14 (s, 2H, OCH₂), 4.81 (dd, 1H, J=9.8, 5.0 Hz, 4'-H), 4.56 (m, 1H, 1''-H), 3.72 (s, 3H, OMe, M), 3.71 (s, 3H, OMe, m), 3.64 (s, 3H, OMe, m), 3.37 (d, 1H, J=14.0 Hz, 3-H), 3.25 (m, 2H, 4-CH₂), 3.20 (d, 1H, J=14.0 Hz, 3-H), 2.98 (s, 2H, 1'-H), 2.86 (s, 3H, NCH₃), 1.94 (m, 1H, 2'-H), 1.76 (m, 3H, 3'-H, 2'-H), 1.32 (d, 3H, J=7.1 Hz, CH₃, M), 1.29 (d, 3H, J=7.1 Hz, CH₃, m). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 173.1 (COO), 171.9 (COO, M), 171.2 (COO, m), 170.65 (CON, m), 170.6 (CON, m), 166.5 (C2, M), 166.3 (C2, m), 157.0 (OCON, M), 156.9 (OCON, m), 136.7, 135.2, 135.1, 130.0, 129.9, 129.0, 128.9, 128.7,

128.6, 128.2, 128.1, 127.9, 127.7, 127.6 (Ar), 67.7 (OCH₂, M), 67.6 (OCH₂, m), 63.7 (C4), 58.7 (C4', m), 58.3 (C4', M), 52.8 (OMe, m) 52.7 (OMe, M), 52.3 (OMe, M), 52.2 (OMe, m), 48.4 (C1'', M), 48.3 (C1'', m), 46.9 (C3, m), 46.7 (C3, M), 42.05 (C1', m), 42.0 (C1', M), 39.9 (4-CH₂, m), 39.8 (4-CH₂, M), 31.4 (NMe, m), 30.6 (NMe, M), 26.9 (C3', m), 26.5 (C3', M), 25.4 (C2', m), 25.2 (C2', M), 18.0 (CH₃, Ala). MS (ES)⁺: 590.40 [M+Na]⁺.

EJEMPLO 49

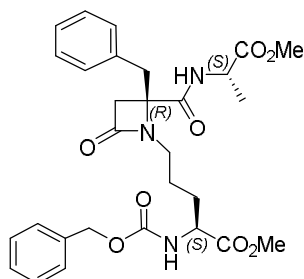
10 **4*R*,*S*-Bencil-1-[(4'*S*-metilamino-4'-metoxycarbonil)but-1'-il]-4-[N-[(1''*S*-metoxycarbonil)etil]carbamoil]-2-oxoazetidina**



Una disolución del correspondiente derivado 4-benciloxycarbonil sustituido del **Ejemplo 48** (0,2 mmol) en MeOH (17 mL) se hidrogena a temperatura ambiente y 15 psi de presión durante 7 h, utilizando como catalizador Pd-C (10%). Una vez separado el catalizador por filtración, se evapora el disolvente a sequedad obteniéndose un sirupe con estas características. Rdto: 78%. HPLC: t_R=7.81, 7.95 min (gradiente de 2% a 95% de A, en 15 min). Proporción de diastereoisómeros (4*S*,4'*S*,1''*S*):(4*R*,4'*S*,1''*S*)= 27:73. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.31-7.17 (m, 5H, Ph), 6.64 (d, 1H, J=7.4 Hz, NHCO, M), 6.55 (d, 1H, J=7.4 Hz, NHCO, m), 4.56 (m, 2H, 4'-H, 1''-H), 3.75 (s, 3H, OMe, M), 3.74 (s, 3H, OMe, m), 3.73 (s, 6H, OMe), 3.40 (d, 1H, J=14.2 Hz, 4-CH₂ M), 3.26 (m, 3H, 1'-H, 4-CH₂), 3.23 (d, 1H, J=14.1 Hz, 4-CH₂ M), 3.17 (m, 1H, 1'-H), 3.08 (d, 1H, J = 14.7 Hz, 3-H m), 2.96 (s, 2H, 3-H M), 2.93 (d, 1H, J = 14.7 Hz, 3-H m), 2.36 (s, 3H, NCH₃, m), 2.35 (s, 3H, NCH₃, M), 1.85-1.73 (m, 2H, 2'-H), 1.71-1.58 (m, 2H, 3'-H), 1.41 (d, 3H, J=7.2 Hz, 2''-H, m), 1.33 (d, 3H, J=7.2 Hz, 2''-H, M). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 175.1 (COO, M), 174.9 (COO, m), 173.1 (COO, M), 171.0 (COO, m), 171.0 (CON, m), 170.8 (CON, M), 166.8 (C2, m), 166.6 (C2, M), 135.0, 129.9, 129.8, 128.7, 128.6, 127.4 (Ar), 63.6 (C4, m), 63.5 (C4, M), 62.6 (C4', m), 62.4 (C4', M), 52.7 (OMe), 52.0 (OMe, m), 51.9 (OMe, M), 48.6 (C1'', m), 48.4 (C1'', M), 46.9 (C3, M), 46.8 (C3, m), 42.0 (C1', m), 41.9 (C1', M), 39.3 (4-CH₂, m), 39.3 (4-CH₂, M), 34.7 (NMe, m), 34.6 (NMe, M), 30.7 (C3', M), 30.5 (C3', m), 25.0 (C2', m), 24.9 (C2', M), 18.1 (CH₃, m), 18.0 (CH₃, M). MS (ES)⁺: 434.38 [M+H]⁺.

EJEMPLO 50

4*R*-Bencil-1-[(4'*S*-benziloxicarbonilamino-4'-metoxycarbonil)but-1'-il]-4-[N-[(1''*S*-metoxycarbonil)etil]carbamoil]-2-oxoazetidina



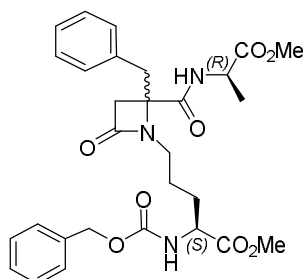
5

Sirupe. Rdto: 27% (a partir del compuesto del **Ejemplo 13**). HPLC-MS: t_R =13.02 min (gradiente de 2% a 95% de A, en 15 min). Proporción de isómeros (4*R*,4'*S*,1''*S*):(4*S*,4'*S*,1''*S*)=16:1. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , isómero mayoritario): δ 7.10-7.27 (m, 10H, Ar), 6.30 (d, 1H, J =7.1 Hz, 4'-NH), 5.56 (d, 1H, J =8.0 Hz, 1''-NH), 5.03 (s, 2H, OCH_2), 4.48 (quint, 1H, J =7.1 Hz, 4'-H), 4.30 (m, 1H, 1''-H), 3.67 (m, 3H, OCH_3), 3.63 (m, 3H, OCH_3), 3.22-3.07 (m, 4H, 4-H, 1'-H), 2.91 (s, 2H, 4- CH_2), 1.79-1.60 (m, 4H, 2'-H, 3'-H), 1.38 (d, 3H, J =7.2 Hz, 2''-H, m), 1.25 (d, 3H, J =7.2 Hz, 2''-H, M). MS (ES) $^+$: 554.19 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

EJEMPLO 51

4*R,S*-Bencil-1-[(4'*S*-benziloxicarbonilamino-4'-metoxycarbonil)but-1'-il]-4-[N-[(1''*R*-metoxycarbonil)etil]carbamoil]-2-oxoazetidina



Sirupe. Rdto: 44% (a partir del compuesto del **Ejemplo 13**). HPLC-MS: t_R =12.98 min (gradiente de 2% a 95% de A, en 15 min). Proporción de isómeros (4*R*,4'*S*,1''*R*):(4*S*,4'*S*,1''*R*)=2:1. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.27-7.09 (m, 10H, Ar), 6.44 (d, 1H, J =6.9 Hz, 4'-NH, M), 6.36 (d, 1H, J =7.0 Hz, 4'-NH, m), 5.50 (d, 1H, J =8.1 Hz, 1''-NH), 5.03 (s, 2H, OCH_2), 4.45 (m, 1H, 4'-H), 4.29 (m, 1H, 1''-H), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 3.64 (s, 3H, OCH_3), 3.84-3.34 (m, 6H, 1'-H, 3-H, 4- CH_2), 1.90-1.50 (m, 4H, 2'-H, 3'-H), 1.32 (d, 3H, J =7.2 Hz, 2''-H, M), 1.31 (d, 3H, J =7.2 Hz, 2''-H, m). MS (ES) $^+$: 554.11 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

Bloqueo de Canales TRPM8

Las medidas de la eficacia de los compuestos ejemplo 1-ejemplo 51 se han llevado a cabo empleando la línea celular de ovario de hámster chino (CHO) que expresa de forma estable la proteína TRPM8. Las células fueron cultivadas en monocapa en medio EMEM (Earle's minimum essential medium with Earle's salts, Invitrogen) suplementado con FBS al 10%, L-glutamina 2 mM, solución de penicilina-estreptomicina al 1% y 0,4 µg/mL del antibiótico Geneticina (Sigma) y mantenidas a 37 °C en una atmósfera humidificada con 5% de CO₂. Para determinar la eficacia de los compuestos sobre el canal TRPM8 se han llevado a cabo ensayos de fluorimetría de Ca²⁺. Las células se siembran en placas de 96 pocillos a una densidad de 25.000 células/pocillo, transcurridos 3 días a partir de la siembra, se retira el medio y se añaden 100 µl de la sonda fluorescente Fluo-4NW a una concentración de 5µM en presencia de 0,02 % de ácido plurónico, tras 60 minutos de incubación a 37 °C en una atmósfera humidificada con 5% de CO₂ se mide la fluorescencia en un lector de microplacas (POLARstar Omega) con una configuración de 485 nm para la excitación y 520 nm para la emisión, durante 20 ciclos. Durante los primeros 3 ciclos se mide la fluorescencia basal y a continuación se añade 1 µl de los distintos compuestos (ejemplos 1-51) a una concentración final de 5 µM, tras 7 ciclos de medida de fluorescencia, se añade a todos los pocillos 10 µl de mentol para obtener una concentración final de 100 µM. En los pocillos que son utilizados como controles negativos se añade 1 µl de AMTB (*N*-(3-Aminopropyl)-2-[(3-methylphenyl)methoxy]-*N*-(2-thienylmethyl)benzamide hydrochloride; Tocris Bioscience) para obtener una concentración final de 10 µM, para bloquear los canales TRPM8.

Tabla 1. **Resultados de la actividad de los compuestos sobre TRPM8**

Ejemplo	% Bloqueo a 50 µM	% Bloqueo a 5 µM
EJEMPLO 1	-	1,01±1,68
EJEMPLO 2	-	0,88±0,21
EJEMPLO 3	90,26±1,58	75,40±9,93
EJEMPLO 4	89,34±2,27	71,44±2,48
EJEMPLO 5	91,02±3,34	73,32±2,13
EJEMPLO 6	122,25±4,64	74,15±17,04
EJEMPLO 8	82,17±29,00	36,86±10,85
EJEMPLO 9	-	8,16±13,90
EJEMPLO 10	88,94±13,13	19,39±16,99

EJEMPLO 11	-	1,99±7,00
EJEMPLO 12	-	50,40±17,82
EJEMPLO 13	-	24,91±17,80
EJEMPLO 14	-	4,37±23,85
EJEMPLO 15	-	95,55±2,48
EJEMPLO 16	-	87,91±6,97
EJEMPLO 17	-	88,66±20,12
EJEMPLO 19	25,69±17,41	8,87±7,12
EJEMPLO 20	-	103,64±3,13
EJEMPLO 21	100,38±3,50	56,89±3,55
EJEMPLO 22	91,78±5,09	86,49±5,17
EJEMPLO 23	76,89±12,62	50,32±8,34
EJEMPLO 24	75,31±13,52	66,23±17,90
EJEMPLO 25	-	97,48±5,83
EJEMPLO 26	-	93,79±7,97
EJEMPLO 27	-	85,81±16,16
EJEMPLO 28	-	77,79±13,44
EJEMPLO 29	-	68,73±12,78
EJEMPLO 30	99,11±4,15	60,08±23,35
EJEMPLO 31	-	85,23±7,01
EJEMPLO 32	84,16±8,74	37,84±12,33
EJEMPLO 33	-	29,88±18,48
EJEMPLO 34	-	7,39±8,37
EJEMPLO 35	69,98±18,60	41,10±8,87
EJEMPLO 36	70,38±15,23	46,49±10,18
EJEMPLO 37	103,79±4,93	5,05±3,84
EJEMPLO 38	108,06±2,33	4,74±3,45
EJEMPLO 39	42,17±11,71	35,31±8,70
EJEMPLO 40	39,28±14,67	15,91±22,29
EJEMPLO 41	64,56±13,16	43,62±10,44
EJEMPLO 42	52,32±7,59	43,05±14,29
EJEMPLO 43	43,52±9,82	38,54±12,36
EJEMPLO 44	-	3,82±15,23
EJEMPLO 46	99,32±3,36	58,91±6,24
EJEMPLO 47	-	2,28±4,71
EJEMPLO 50	-	11,20±9,30
EJEMPLO 51	-	7,80±14,99

Ensayos de “Patch-Clamp”

Para la determinación de la IC_{50} de los ejemplos seleccionados se emplearon técnicas electrofisiológicas empleando el método de “patch-clamp” con la configuración “whole-cell”. Las células fueron sembradas a una densidad de 250000 células/pocillo sobre cubres redondos de vidrios (18 mm de diámetro, grosor 0) en placas de 12 pocillos (Costar) y cultivadas en EMEM. Transcurridas 24 horas, los cubres se montaron en una cámara de registro (WPI) y fueron continuamente perfundidos (1 mL/min) con HBSS (NaCl 140 mM, KCl 4 mM, $MgCl_2$ 1 mM, $CaCl_2$ 1,8 mM, D-glucosa 5 mM, Hepes 10 mM (todos de Sigma), pH 7,4) a $\approx 22^\circ C$. La actividad de los canales TRPM8 fue evocada mediante la aplicación de pulsos cortos de 10 s de mentol 100 μM , usando un sistema de perfusión activado por gravedad. Los compuestos disueltos en el tampón HBSS a distintas concentraciones (de 0,1 a 100 μM) fueron aplicados en la cámara de registro cerca de las células conservando la misma distancia entre las células y el sistema de perfusión en todas las condiciones de medida. Las puntas de pipeta para la realización de las medidas se prepararon a partir de capilares de borosilicato (World Precision Instruments, Sarasota, FL, USA), utilizando un estirador de pipetas (P-97, Sutter Instruments, Novato, CA, USA) para obtener una resistencia entre 2–4 M Ω cuando se rellenan con solución interna (KCl 144 mM, $MgCl_2$ 2mM, EGTA 5mM, y 10 mM HEPES, (todos de Sigma), pH 7.2).

Las corrientes y los voltajes fueron registrados utilizando la configuración de corriente total con una frecuencia de 10 kHz (EPC10 amplifier with Pulse software; HEKA Electronics, Lambrecht, Germany) y analizados utilizando el software PulseFit 8.54, (HEKA, Molecular Devices; WinASCD, G. Droogmans, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgium) y Origin 7.5 (OriginLab Corp., Southampton MA, USA).

Las distintas corrientes, causadas por la estimulación de las células con 100 μM de mentol en presencia de las distintas concentraciones de los compuestos son sustraídas de la corriente causada por la aplicación con 100 μM de mentol en ausencia de compuestos. Los resultados obtenidos se ajustaron a una sigmoide con el paquete de software del programa informático GraphPad Prism. Los resultados se muestran en la FIG. 1.

Actividad antitumoral

Los compuestos de los ejemplos **20** y **28** se ensayaron en 60 líneas celulares tumorales humanas, que incluyen líneas de leucemia, melanoma y tumores de pulmón, colon, cerebro, ovario, mama, próstata y riñón.

- 5 Las líneas celulares de tumores humanas del panel de detección del cáncer se cultivan en medio RPMI 1640 que contiene suero bovino fetal al 5% y 2 mM L-glutamina. Para un experimento de selección típico, las células se inoculan en placas de microtitulación de 96 pocillos a densidades que van desde 5.000 a 40.000 células / pocillo dependiendo del tiempo de duplicación de las líneas celulares.
- 10 Después de la inoculación de células, las placas se incuban a 37 °C, 5% CO₂, 95% de aire y humedad relativa del 100%, durante 24 h antes de la adición de los fármacos experimentales.

- 15 Después de 24 h, dos placas de cada línea celular se fijan in situ con ácido tricloroacético (TCA), para tener una medida de la población de células para cada línea celular en el momento de la adición del fármaco (Tz). Los compuestos a ensayar se solubilizan en dimetilsulfóxido a 400 veces la concentración de prueba máxima final deseada y se almacenan congelados antes de su uso. En el momento de la adición del fármaco, una alícuota del concentrado congelado se descongela y se diluye hasta
- 20 dos veces la concentración de prueba máxima final deseada con medio completo que contiene 50 µg /mL de gentamicina. Adicionalmente, se hacen diluciones para proporcionar un total de cinco concentraciones de compuesto más el control. Alícuotas de 100 µl de las diferentes diluciones de compuesto se añaden a los pocillos adecuados que ya contienen 100 µl de medio, dando lugar a las concentraciones
- 25 finales requeridas.

- Después de la adición de los compuestos, las placas se incuban durante un período adicional de 48 h a 37 °C, 5% CO₂, 95% de aire, y humedad relativa del 100%. El ensayo se termina mediante la adición de TCA frío. Las células se fijan in situ por la
- 30 adición suave de 50 µl de 50% (w/v) TCA frío (concentración final, 10% TCA) y se incuban durante 60 minutos a 4 °C. Se desecha el sobrenadante, y las placas se lavan cinco veces con agua del grifo y se secan al aire. Se añade una disolución de sulforodamina B (SRB) en 1% de ácido acético, (100 µl) a 0,4% (w/v) a cada pocillo, y las placas se incuban durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después de la
- 35 tinción, el tinte no unido se elimina por lavado cinco veces con ácido acético 1% y las placas se secan al aire. El colorante unido se solubiliza posteriormente con 10 mM de

Trizma base, y se lee la absorbancia en un lector de placas automatizado a una longitud de onda de 515 nm. Para las células en suspensión, la metodología es la misma excepto que el ensayo se termina mediante fijación de células sedimentadas en el fondo de los pocillos mediante la adición lenta de 50 µl de 80% TCA (concentración final, 16% TCA). Utilizando las siete mediciones de absorbancia a tiempo cero, (Tz), como control del crecimiento, (C), y el crecimiento en presencia de las cinco concentraciones de los compuestos (Ti)], se calcula el porcentaje de crecimiento final para cada una de las concentraciones de compuesto y el porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral.

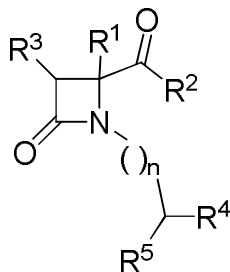
Tabla 2. Inhibición del crecimiento de células tumorales

Linea celular tumoral	Inhibición del crecimiento celular (%) ^{a,b}	
	Ejemplo 20	Ejemplo 28
Leucemia		
HL-60 (TB)	86,94	—
MOLT-4	93,80	—
RPMI-8226	80,44	—
SR	83,37	—
Pulmón (células no pequeñas)		
A549/ATCC	77,21	—
EKVX	81,95	—
Colon		
HT29	74,01	—
CNS		
SF-295	78,61	—
Melanoma		
MALME-3M	75,11	—
SK-MEL-5	106,61	—
UAC-257	80,29	—
Ovario		
OVCAR-4	98,52	71,79
NCI/ADR-RES	79,03	—
Riñón		
A-498	113,76	91,51
ACHN	77,73	—
TK-10	78,61	—
UO-31	91,26	—
Próstata		
PC-3	85,85	72,17
Mama		
MCF7	72,97	—
T-47D	77,72	—
MDA-MB-468	73,94	89,26

^aInhibición del crecimiento de las células tumorales indicadas, tras adición del compuesto a una concentración de 10 μ M. ^bSolo se indican inhibiciones superiores al 70%.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



5 (I)

donde:

R^1 se selecciona de entre alquilo(C_1-C_4), sustituido o no sustituido, aralquilo (C_1-C_4), sustituido o no sustituido, heteroaralquilo(C_1-C_4), sustituido o no sustituido, arilo, sustituido o no sustituido, y heteroarilo, sustituido o no sustituido,;

10 R^2 se selecciona de entre un grupo $-OR^6$ y $-NR^7R^8$;

R^3 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo(C_1-C_4), sustituido o no sustituido,;

R^4 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo(C_1-C_4), sustituido o no sustituido, aralquilo (C_1-C_4), sustituido o no sustituido, heteroaralquilo(C_1-C_4), sustituido o no sustituido, arilo, sustituido o no sustituido, y $-COR^9$;

15 R^5 se selecciona de $-NR^{11}R^{10}$;

R^8 se selecciona entre hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) y aralquilo (C_1-C_4), heteroarilo, heteroarilalquilo(C_1-C_4) y $-CH(R^{13})COOR^{12}$;

R^6 , R^{11} , R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), sustituido o no sustituido, aralquilo (C_1-C_4), sustituido o no sustituido, heteroaralquilo(C_1-C_4), sustituido o no sustituido, y arilo, sustituido o no sustituido,;

20 R^7 y R^{12} se selecciona de entre hidrógeno y alquilo(C_1-C_6), sustituido o no sustituido,;

R^9 se selecciona de entre $-OR^6$ y $-NR^7R^8$;

R^{10} se selecciona entre hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), sustituido o no sustituido, y aralquilo (C_1-C_4), sustituido o no sustituido, $COOR^{14}$; y

25 n es 1, 2, 3 o 4;

o cualquiera de sales farmacéuticamente aceptables o esteroisómeros de los mismos.

2. Compuesto según la reivindicación 1, donde R^1 es alquilo(C_1-C_4) o aralquilo (C_1-C_4).

30

3. Compuesto según la reivindicación 2, donde R^1 es metilo o bencilo.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R^2 es $-OR^6$ y R^6 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_4) o bencilo, preferiblemente hidrógeno, metilo, terc-butilo o bencilo.
5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R^2 es $-NR^7R^8$; R^8 se selecciona entre hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), aralquilo (C_1-C_4), heteroarilo, heteroaralquilo(C_1-C_4) y $-CH(R^{13})COOR^{12}$ y/o R^7 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo(C_1-C_4).
6. Compuesto según la reivindicación anterior, donde R^7 es hidrógeno o metilo.
7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6, donde R^8 se selecciona entre bencilo, heteroarilo, heteroaralquilo (C_1) y $-CH(R^{13})COOR^{12}$; R^{13} es metilo o bencilo y/o R^{12} es metilo.
8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R^3 es hidrógeno o metilo.
9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde R^4 es aralquilo(C_1-C_4) o $-COR^9$.
10. Compuesto según la reivindicación 9, donde R^4 es bencilo.
11. Compuesto según la reivindicación 9, donde R^4 es $-COOR^{14}$, R^{14} es hidrógeno, alquilo(C_1-C_4) o bencilo, preferiblemente hidrógeno, metilo, terc-butilo o bencilo.
12. Compuesto según la reivindicación 9, donde R^4 es $-CONR^7R^8$; R^7 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo(C_1-C_4), preferiblemente R^7 es H, y/o R^8 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), aralquilo(C_1-C_4), heteroarilo, heteroaralquilo(C_1-C_4) y $-CH(R^{13})COOR^{12}$ y, preferiblemente R^8 es bencilo o $-CH(R^{13})COOCH_3$, con R^{13} seleccionado entre bencilo, metilo, heteroaralquilo(C_1) y heteroarilo.
13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde R^5 es $-NR^{11}R^{10}$, donde R^{11} se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, metilo y bencilo; y/o R^{10} se selecciona entre hidrógeno, metilo, bencilo y $COOR^{14}$; donde R^{14} es metilo, terc-butilo o bencilo.

14. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionados de la lista que consiste en:

4*R,S*-Bencil-4-metoxicarbonil-1-[(3'*S-terc*-butoxicarbonilamino-3'-benziloxicarbonil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina

5 4*R,S*-Bencil-4-metoxicarbonil-1-[(3'*S-terc*-butoxicarbonilamino-3'-metiloxicarbonil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina

4*R,S*-Bencil-4-benciloxicarbonil-1-[(3'*S-terc*-butoxicarbonilamino-3'-benciloxicarbonil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina

4*S*-Bencil-4-benciloxicarbonil-1-[(3'*S-terc*-butoxicarbonilamino-3'-benciloxicarbonil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina

10 4*R*-Bencil-4-benciloxicarbonil-1-[(3'*S-terc*-butoxicarbonilamino-3'-benciloxicarbonil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina

4*R,S*-Bencil-4-benciloxicarbonil-1-[(3'*S-terc*-butoxicarbonilamino-3'-benciloxicarbonil)prop-1'-il]-(3*R,S*)-metil-2-oxoazetidina

15 4*R,S*-Metil-4-metoxicarbonil-1-[(3'*S-terc*-butoxicarbonilamino-3'-benciloxicarbonil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina

4*R,S*-Bencil-4-metoxicarbonil-1-[(3'*S*-benciloxicarbonilamino-3'-*terc*-butoxicarbonil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina

4*R,S*-Metil-4-metoxicarbonil-1-[(3'*S*-benciloxicarbonilamino-3'-*terc*-butoxicarbonil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina

20 4*R,S*-Bencil-1-[4'*S*-(*N*-Benciloxicarbonil-*N*-metil)amino-4'-metoxicarbonil]but-1-il]-4-*terc*-butoxicarbonil-2-oxoazetidina

4*R,S*-Bencil-1-[4'*S*-[(*N*-metil)amino-4'-metoxicarbonil]but-1-il]-4-*terc*-butoxicarbonil-2-oxoazetidina

25 4*R,S*-Bencil-4-benciloxicarbonil-1-[(4'*S-terc*-butoxicarbonilamino-4'-benciloxicarbonil)but-1'-il]-2-oxoazetidina

4*R,S*-Bencil-*N*-[(4'*S*-benziloxicarbonilamino-4'-metoxicarbonil)but-1'-il]-4-*terc*-butoxicarbonil-2-oxoazetidina

4'*S*-*N*-[(4'-Benziloxicarbonilamino-4'-metoxicarbonil)but-1'-il]-4*R,S-terc*-butiloxicarbonil-4-metil-2-oxoazetidina

30 4*R,S*-Bencil-4-benciloxicarbonil-1-[(2'*S*-benciloxicarbonilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina

4*R,S*-Bencil-4-benciloxicarbonil-1-[(2'*R*-benciloxicarbonilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina

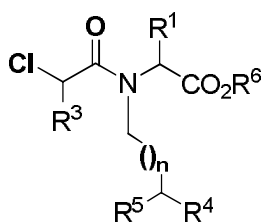
35 4*S*-Bencil-4-benciloxicarbonil-3*S*-metil-1-[(2'*S*-benciloxicarbonilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina

- 4*R*-Bencil-4-benciloxicarbonil-3*R*-metil-1-[(2'*S*-benciloxicarbonilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 4*R*-Bencil-4-benciloxicarbonil-3*R*-metil-1-[(2'*R*-benciloxicarbonilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 5 4*S*-4-Bencil-4-benciloxicarbonil-3*S*-metil-1-[(2'*R*-benciloxicarbonilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 4*S*-Benciloxicarbonil-3*S*,4*S*-dimetil-1-[(2'*R*-benciloxicarbonilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 4*R*,*S*-Bencil-4-benciloxicarbonil-1-[(2'*S*-dibencilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 10 4*S*-Bencil-]-[4-benciloxicarbonil-3*S*-metil-1-[(2'*S*-dibencilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 4*R*-Bencil-4-benciloxicarbonil-3*R*-metil-1-[(2'*S*-dibencilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 15 4*R*,*S*-Bencil-4-metoxicarbonil-1-[(2'*S*-dibencilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 4*R*,*S*-Bencil-4-*terc*-butoxicarbonil-1-[(2'*S*-dibencilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 4*S*-Bencil-3*S*-metil-4-metoxicarbonil-1-[(2'*S*-dibencilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 20 4*S*-Bencil-4-*terc*-butoxicarbonil-3*S*-metil-1-[(2'*S*-dibencilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 4*S*-Bencil-4-*terc*-butoxicarbonil-3*S*-metil-1-[(2'*S*-bencilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 25 4*S*-Bencil-4-*terc*-butoxicarbonil-3*S*-metil-1-[(2'*S*-amino-3'-fenil)prop-1-il]-2-oxoazetidina
- 4*S*-Bencil-4-*terc*-butoxicarbonil-3*S*-metil-1-[2'*S*-benciloxicarbonilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 4*S*-Bencil-4-*terc*-butoxicarbonil-3*S*-metil-1-[(2'*S*-*terc*-butoxicarbonilamino-3'-fenil)prop-1'-il]-4-oxoazetidina
- 30 4*R*,*S*-Bencil-4-carboxi-1-[3'*S*-*tert*-butoxicarbonilamino-3'-carboxi)prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 4*R*,*S*-Bencil-1-[4'*S*-*tert*-butoxicarbonilamino-4'-carboxi)but-1'-il]-4-carboxi-2-oxoazetidina
- 35 4*S*-Bencil-4-[(*N*-bencil)carbamoil]-1-[(3'*S*-*terc*-butoxicarbonilamino-3'-[(*N*-bencil)carbamoil]prop-1'-il]-2-oxoazetidina

- 4*R,S*-Bencil-1-[4'*S*-*tert*-butoxicarbonilamino-4'-[(*N*-bencil)carbamoil]but-1'-il]-4-[(*N*-bencil)carbamoil]-2-oxoazetidina
- 4*S*-4-Bencil-4-[(*N*-bencil)carbamoil]-3*S*-metil-1-[3'*S-tert*-butoxicarbonilamino-3'-[(*N*-bencil)carbamoil]prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 5 4*R*-4-Bencil-4-[(*N*-bencil)carbamoil]-3*R*-metil-1-[3'*S-tert*-butoxicarbonilamino-3'-[(*N*-bencil)carbamoil]prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 4*S*-Bencil-4-[*N*-[(piridin-4''-il)metil]carbamoil]-1-[3'*S-tert*-butoxicarbonilamino-3'-[*N*-[(piridin-4''-il)metil]carbamoil]prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 10 4*R*-Bencil-4-[*N*-[(piridin-4''-il)metil]carbamoil]-1-[3'*S-tert*-butoxicarbonilamino-3'-[*N*-[(piridin-4''-il)metil]carbamoil]prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 4*R,S*-Bencil-4-[(*N*-piridin-3-il)carbamoil]-1-[3'*S-tert*-butoxicarbonilamino-3'-[(*N*-piridin-3-il)carbamoil]prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 4*S*-Bencil-4-[(*N*-piridin-4-il)carbamoil]-1-[3'*S-tert*-butoxicarbonilamino-3'-[(*N*-piridin-4-il)carbamoil]prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 15 4*R*-Bencil-4-[(*N*-(piridin-4-il)carbamoil]-1-[3'*S-tert*-butoxicarbonilamino-3'-[(*N*-piridin-4-il)carbamoil]prop-1'-il]-2-oxoazetidina
- 4*S*-Bencil-1-[3'*S-tert*-butoxicarbonilamino-3'-[*N*-[(1''*S*-metoxycarbonil)etil]carbamoil]prop-1'-il]-4-[*N*-[(1'''*S*-metoxycarbonil)etil]carbamoil]-2-oxoazetidina
- 20 4*R*-Bencil-1-[3'*S-tert*-butoxicarbonilamino-3'-[*N*-[(1''*S*-metoxycarbonil)etil]carbamoil]prop-1'-il]-4-[*N*-[(1'''*S*-metoxycarbonil)etil]carbamoil]-2-oxoazetidina
- 4*R*-Bencil-1-[3'*S-tert*-butoxicarbonilamino-3'-[*N*-[(1''*S*-metoxycarbonil-2'-fenil)etil]carbamoil]prop-1'-il]-4-[*N*-[(1'''*S*-metoxycarbonil-2'fenil)etil]carbamoil]-2-oxoazetidina
- 25 4*S*-Bencil-1-[3'*S-tert*-butoxicarbonilamino-3'-[*N*-[(1''*S*-metoxycarbonil-2'-fenil)etil]carbamoil]prop-1'-il]-4-[*N*-[(1'''*S*-metoxycarbonil-2'fenil)etil]carbamoil]-2-oxoazetidina
- 4*R*-Bencil-1-[4'*S*-[(*N*-benciloxicarbonil-*N*-metil)amino-4'-metoxycarbonil]but-1'-il]-4-[*N*-[(1''*S*-metoxycarbonil)etil]carbamoil]-2-oxoazetidina
- 30 4*R,S*-Bencil-1-[(4'*S*-metilamino-4'-metoxycarbonil)but-1'-il]-4-[*N*-[(1''*S*-metoxycarbonil)etil]carbamoil]-2-oxoazetidina
- 4*R*-Bencil-1-[(4'*S*-benziloxicarbonilamino-4'-metoxycarbonil)but-1'-il]-4-[*N*-[(1''*S*-metoxycarbonil)etil]carbamoil]-2-oxoazetidina, y

4*R,S*-Bencil-1-[(4' *S*-benziloxycarbonilamino-4'-metoxycarbonil)but-1'-il]-4-[N-[(1''*R*-metoxycarbonil)etil]carbamoil]-2-oxoazetidina.

15. Procedimiento de obtención del compuesto de fórmula (I) cuando R^2 es $-OR^6$, descrito según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 8 a 14, que comprende la ciclación en medio básico del compuesto de fórmula (II):



(II)

- donde: R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y n se han descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 8 a 14.

16. Procedimiento de obtención del compuesto de fórmula (I), cuando R^2 es $-NR^7R^8$, descrito según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 5 a 14, que comprende la reacción de aminas de fórmula R^8R^7NH con un derivado de ácido carboxílico del compuesto de fórmula (I) junto con un agente de acoplamiento, donde el derivado de ácido carboxílico es un compuesto de fórmula (I) cuando R^2 es $-OH$ y R^7 y R^8 se han descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 5 a 14.

17. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) descrito según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

18. Uso del compuesto de fórmula (I) descrito según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la elaboración de un medicamento.

19. Uso del compuesto de fórmula (I) descrito según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad asociada a alteraciones de los canales termosensoriales, preferiblemente de los canales TRPM8.

20. Uso según la reivindicación 19, donde dichas enfermedades se seleccionan de entre inflamación, trastornos pulmonares, enfermedades oculares, hipersensibilidad gastrointestinal, sensibilidad en la piel, neurodegeneración y cáncer.

5

21. Uso según la reivindicación 20, donde los trastornos pulmonares son problemas del sistema respiratorio seleccionado entre tos y asma.

10

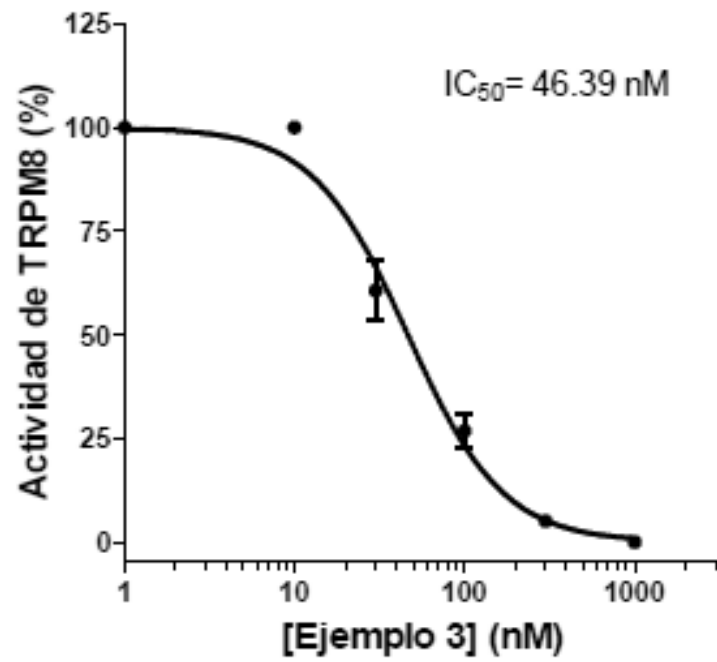
22. Uso según la reivindicación 20, donde la sensibilidad en la piel se selecciona entre prurito, dermatitis atópica, alérgica y psoriasis.

15

23. Uso según la reivindicación 20, donde el cáncer se puede seleccionar de entre melanoma, leucemia, próstata, riñón, mama, páncreas, ovario, pulmón, colon, sistema nervioso central y osteosarcoma.

24. Uso según la reivindicación 20, donde las enfermedades oculares se seleccionan de entre síndrome de ojo seco y lagrimeo excesivo.

A



B

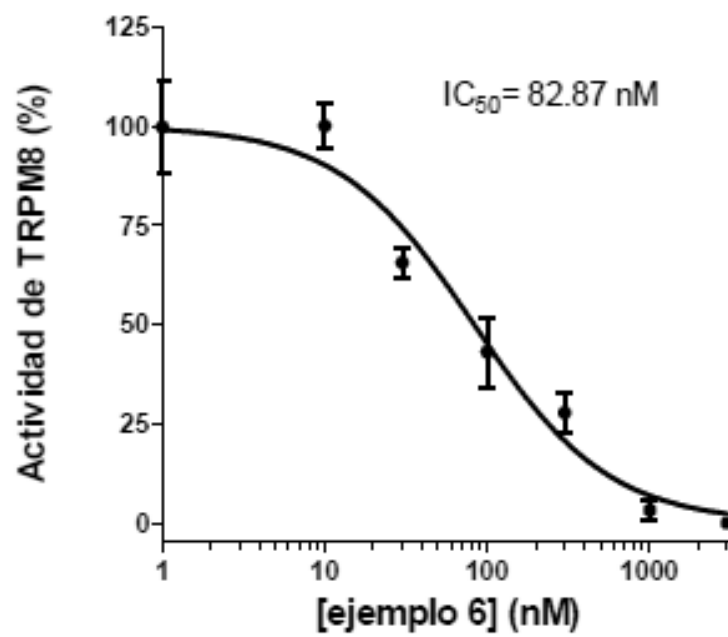


FIG. 1 (Cont.)

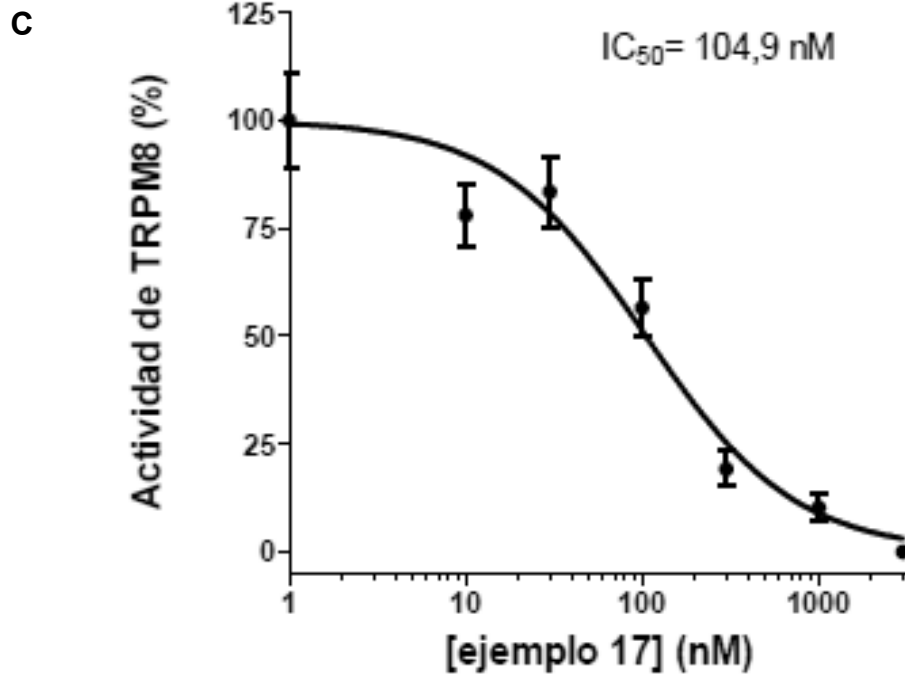


FIG. 1