

Diss. ETH N° 20011

**New Opportunities for Four-Membered Heterocycles:
From Synthetic Studies to Unique Applications in Drug Discovery**

A dissertation submitted to
ETH Zurich

For the degree of
Doctor of Sciences

Presented by

Johannes Adrian Burkhard

M.Sc. ETH Zurich

Born March 18th 1983

Citizen of Zurich (ZH), Switzerland

Accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Erick M. Carreira, examiner
Prof. Dr. Karl-Heinz Altmann, co-examiner

Zurich, 2011

Abstract

Traditionally, four-membered heterocycles have found only limited use in organic chemistry and drug discovery. Earlier work by WUITSCHIK *et al.* from our laboratory indicated that oxetanes are intriguing units for the modulation of the pharmacokinetic profile of the underlying scaffold. In particular, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptane **II** was discovered as a viable alternative for morpholine.

Consequently, we turned our attention to other members of the spiro[3.3]heptane family and synthesized *homospirropiperazines III*, *homospirothiomorpholines IV*, and a *homospirropiperidine V* (Figure I). These model compounds all bearing a piperonyl group were subsequently tested in collaboration with *F. Hoffmann-La Roche* (Basel) for their basicity, lipophilicity, aqueous solubility, and metabolic clearance rates. These analyses revealed highly desirable properties of the spirocycles, as they were in general less lipophilic, more soluble in an aqueous phosphate buffer, and metabolically more inert than the corresponding traditionally employed six-membered monocyclic counterparts **I** (piperazines, thiomorpholines, and a piperidine). Moreover, it was found that the 2,6-diaza- or the 2-oxa-6-aza-spiro[3.3]heptane unit can be mounted on the aromatic scaffold of the fluoroquinolones to produce antibiotically active ciprofloxacin analogues (such as **VI**) with an increased metabolic resistance.

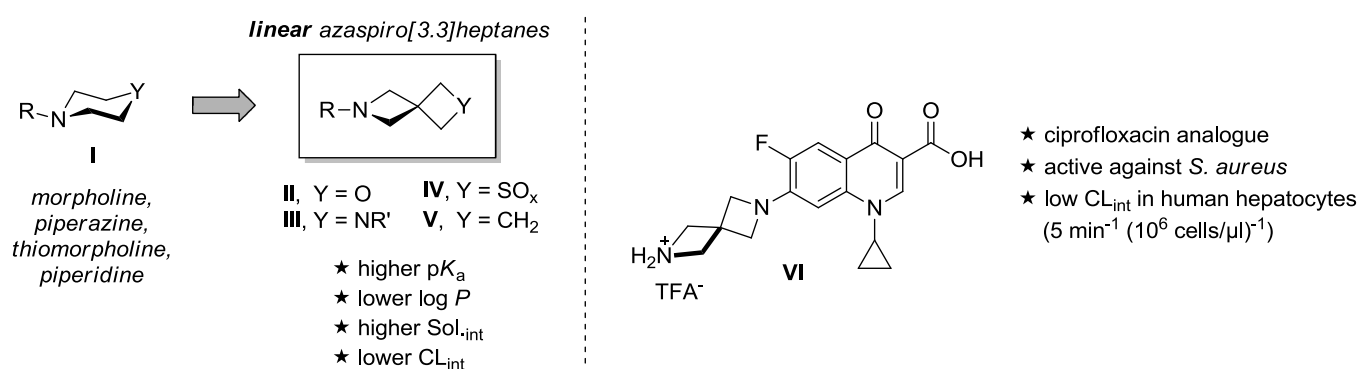


Figure I. 2-Azaspiro[3.3]heptanes as valuable alternatives to azacyclohexanes.

By going from linear to angular spiro[3.3]heptanes, we were able to grant access to deeper chemical space. The 1,6-heteroatom-substituted azaspirocycles **VIII** and **IX** were efficiently synthesized in few steps from simple cyclic ketones **VII** (Figure II). Their analogy to six-membered monocyclic compounds having heteroatoms in a 1,3-relationship unveiled their potency as chemically stable surrogates. Structural information gathered through X-ray diffraction analyses (such as for **X**) can be useful for future modeling studies in drug discovery pro-

grams employing these building blocks. To showcase the versatility of the spiro[3.3]heptane core, we were interested in adding substituents on the carbon atoms of the linear or angular spirocycles. The resulting advanced angular spirocycles were successfully synthesized in few steps, as exemplified in the conversion of propargylic alcohol **XI** to spirocyclic oxetan-3-one **XII**.

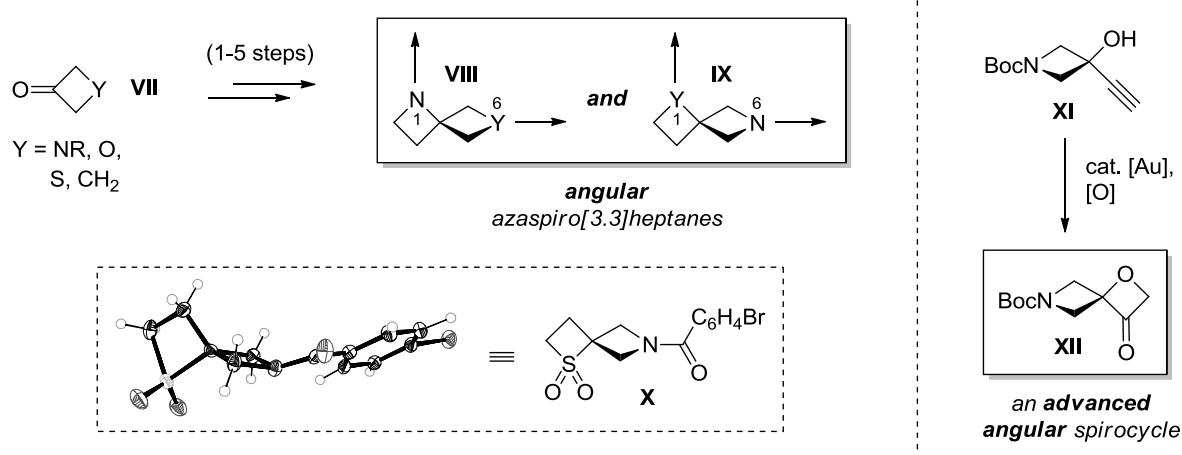


Figure II. Angular and advanced angular azaspiro[3.3]heptanes.

The implementation of the oxetane as a surrogate for a carbonyl group was probed for diazepam and thalidomide, active substances of marketed drugs (Figure III). Whereas oxetano-diazepam (**XIII**) was inactive in binding to GABA_A receptor subtypes, the oxetane analogue of thalidomide, **XIV**, showed promising anti-angiogenic properties. This result prompted us to synthesize larger quantities of **XIV** as well as of oxetano-lenalidomide in both racemic and enantiomerically pure form for additional biological studies (results are pending).

Oxetane in the form of oxetan-3-one (**XVI**) was found valuable for the synthesis of isoxazoles **XVII** from primary nitro compounds **XV**. A one-pot operation was developed, which granted access to isoxazole-4-carbaldehydes in 58-91% yield. Isoxazoles **XVII** were formed by a base-mediated rearrangement of intermediate substituted (nitromethylene)oxetanes.

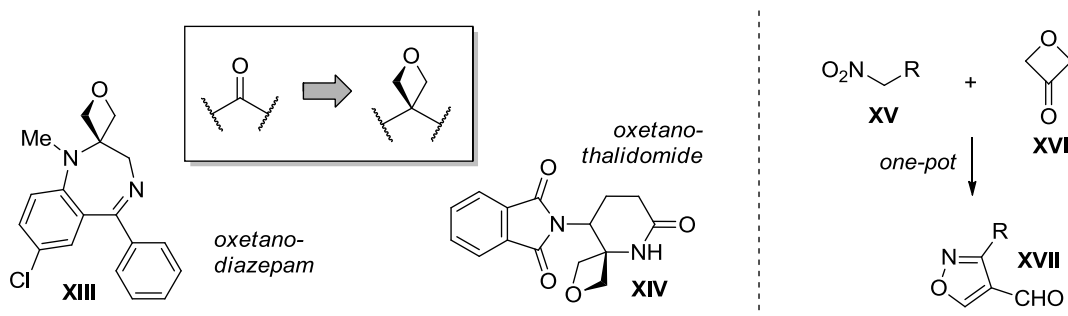


Figure III. Oxetane as a carbonyl surrogate or as a reagent for the synthesis of isoxazoles.

Zusammenfassung

Traditionsgemäss wurden viergliedrige Heterocyklen nur spärlich in der organischen Chemie und der Wirkstoffforschung eingesetzt. Frühere Arbeiten von WUITSCHIK *et al.* aus unserem Laboratorium haben hingegen gezeigt, dass Oxetane faszinierende Einheiten für die Regulierung des pharmakokinetischen Profils einer Grundstruktur sein können. Insbesondere wurde 2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptan **II** als brauchbare Alternative für Morpholin entdeckt.

Infolgedessen haben wir uns weiteren Vertretern der Spiro[3.3]heptanfamilie zugewandt und stellten *Homospiropiperazine III*, *Homospiromorpholine IV* und ein *Homospiropiperidin V* her (Abbildung I). Diese Modellsysteme, welche alle eine Piperonylgruppe besitzen, wurden daraufhin in Zusammenarbeit mit *F. Hoffmann-La Roche* (Basel) auf deren Basizität, Lipophilie, wässrige Löslichkeit und metabolische Abbauraten getestet. Hervorragende Eigenschaften der Spirocyclen gingen aus diesen Analysen hervor, da die untersuchten Moleküle im Allgemeinen weniger lipophil, besser löslich in einem wässrigen Phosphatpuffer und metabolisch inerte als ihre entsprechenden traditionell eingesetzten sechsgliedrigen monocyclischen Pendanten **I** (Piperazine, Thiomorpholine und ein Piperidin) waren. Eine weitere Studie hat gezeigt, dass die 2,6-Diaza- oder die 2-Oxa-6-aza-Spiro[3.3]heptaneinheit am aromatischen Gerüst der Fluorchinolone angebracht werden kann und dabei antibiotisch aktive Ciprofloxacin-Derivate (wie z.B. **VI**) mit einer erhöhten metabolischen Resistenz gebildet werden.

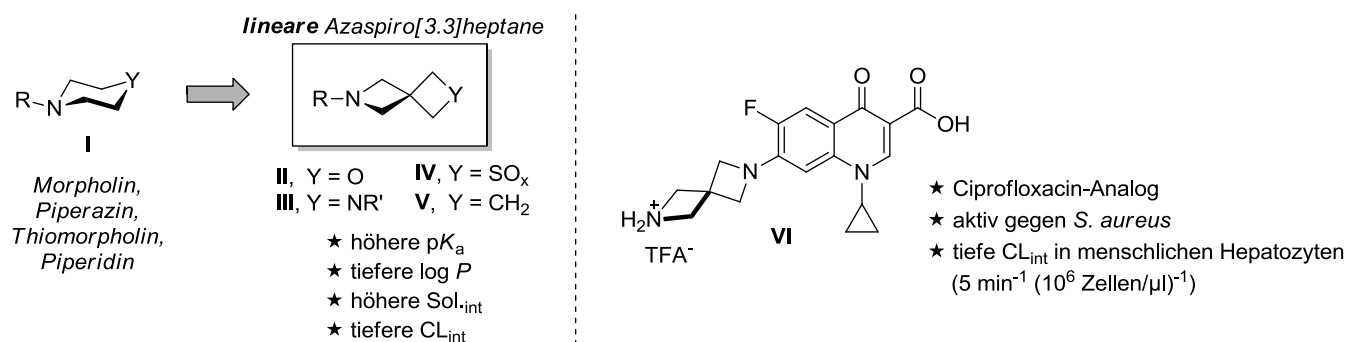


Abbildung I. 2-Azaspiro[3.3]heptane als wertvolle Alternativen zu Azacyclohexanen.

Der Gang von linearen zu gewinkelten Spiro[3.3]heptanen ermöglichte uns erweiterten Zugang zu neuem chemischen Raum. Die 1,6-heteroatom-substituierten Azaspirocyclen **VIII** und **IX** wurden in wenigen Schritten aus den einfachen cyclischen Ketonen **VII** hergestellt (Abbildung II). Die Analogie zu sechsgliedrigen Monocyclen mit einer heteroatomaren 1,3-Verwandtschaft brachte den Einsatz von **VIII** oder **IX** als chemisch stabile Surrogate hervor. Durch Röntgenstrukturanalyse gewonnene Information (wie z.B. für **X**) kann für zukünftige Modellierungsstudien in der Wirkstoffforschung nützlich sein, sollten diese Bausteine

verwendet werden. Um die Vielfalt des Spiro[3.3]heptankerns zu verdeutlichen, beabsichtigten wir, weitere Substituenten an Kohlenstoffatome der linearen oder gewinkelten Spirocyclen hinzuzufügen. Die daraus resultierenden fortgeschrittenen gewinkelten Spirocyclen wurden erfolgreich in wenigen Schritten synthetisiert, wie am Beispiel der Umwandlung von Propargylalkohol **XI** zu spirocyclischem Oxetan-3-on **XII** gezeigt wird.

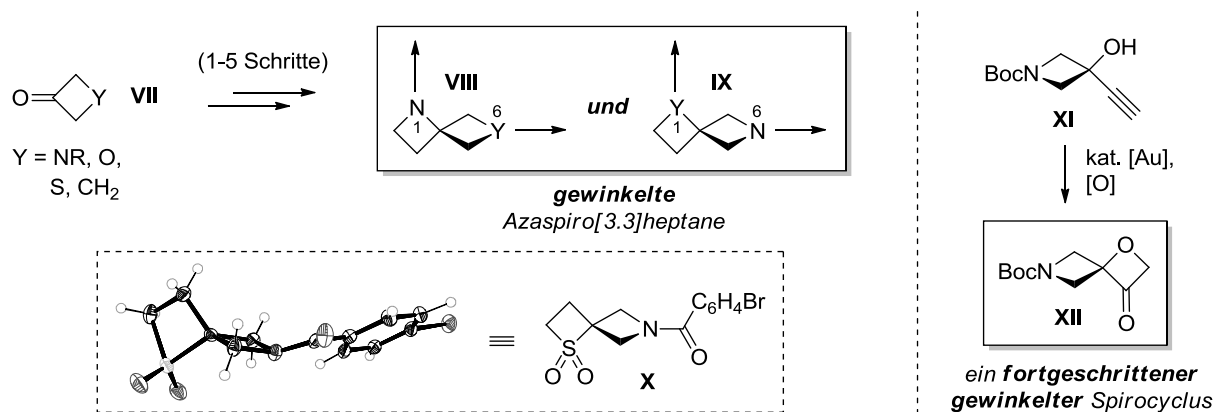


Abbildung II. Gewinkelte und fortgeschrittene gewinkelte Azaspiro[3.3]heptane.

Der Einsatz eines Oxetans als Carbonylgruppenerersatz wurde untersucht am Beispiel von Diazepam und Thalidomid, zweier aktiver Substanzen in verkauften Medikamenten (Abbildung III). Während Oxetano-Diazepam (**XIII**) inaktiv in der Bindung zu GABA_A Rezeptorsubtypen war, konnten vielversprechende anti-angiogenische Eigenschaften des Oxetananaloges von Thalidomid, **XIV**, beobachtet werden. Daher stellten wir grössere Mengen von **XIV** und Oxetano-Lenalidomid in racemischer und enantiomerenreiner Form für weitreichendere biologische Studien her (Resultate sind ausstehend). Oxetan in der Gestalt von Oxetan-3-on (**XVI**) erwies sich als nützlich in der Synthese von Isoxazolen **XVII** ausgehend von primären Nitroverbindungen **XV**. Ein Eintopf-Arbeitsablauf wurde ausgearbeitet, der den Zugang zu Isoxazol-4-carbaldehyden in 58-91% Ausbeute gewährte. Die Isoxazole **XVII** wurden durch eine basenvermittelte Umlagerung intermediärer substituierter (Nitromethylen)oxetane gebildet.

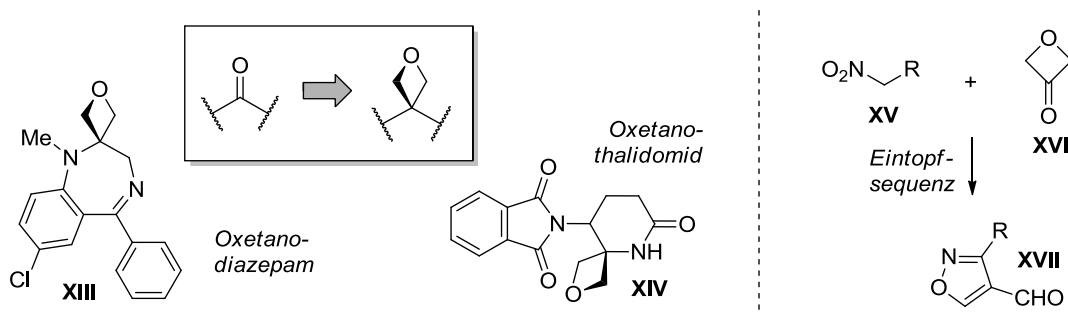


Abbildung III. Oxetan als Carbonylsurrogat oder als Reagenz für die Synthese von Isoxazolen.