



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

2000-29975

21. **EXPEDIENTE No.**

54. **TITULO**

" INHIBIDORES DE LA RENINA."

naftalen- fenoxi- piperidina

NAFTALENO- FENOXIPIPERIDINAS

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL**

A61K³¹/445-

71. **SOLICITANTE**

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

74. **APODERADO**

JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. #10.784
CODIGO 231

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.**

26 ABR. 2000

202038
2020107

2000-29975

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

Organizacion CSA Ltda

División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

EXPEDIENTE No.

2000-29975

TÍTULO

"INHIBIDORES DE LA RENINA" naltaleam-fenoxi-pi-
peridina

Titulo: FENOXIPIPERIDINAS

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

AGIK 31/415

SOLICITANTE

F. HOFFMANN - LA ROCHE AG

DIRECCIÓN

Basilea, Suiza

AGENTE

JOSE ANTONIO LLORENDA

T.P. #10.734

CODIGO 231

26 AB2 2000

COMIC



SOLICITUD DE
PATENTE

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00029975 00000000

Folios: 110

Fecha (AMD): 2000-04-26 15:11:43

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



00 29975

DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.** sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Suiza

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica) **JOSE ANTONIO LLOREDA**

País de Domicilio **SUIZA**

Departamento o Estado

Dirección **124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle, Suiza**

Ciudad **BASLE**

Teléfono 00941 61688 1111

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre **JOSE ANTONIO LLOREDA**

Dirección y Domicilio **Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia**

Ciudad **BOGOTA** Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) **Volker Breu, Hans-Peter Märki, Eric Vieira y Wolfgang Wostl.**

Identificación **9a Leonhard-Müller-Strasse D-79418 Schliengen, Alemania;**

Dirección **75 Seltisbergerstrasse CH-4059 Basle, Suiza; 63 Burgfeldermattweg CH-4123 Allschwil, Suiza; y 2 Im Strick D-79639 Grenzach-Wyhlen, Alemania.**

Ciudad **Schliengen,Basle, Allschwil,Grenzach-Wyhlen** Teléfono 00941 61688 1111

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención **" INHIBIDORES DE LA RENINA".**

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒ NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País **EPO**

(32) Fecha **27-04-99**

(31)No. Solicitud **99108199.3**

Para Publicar a los ☒ 6 meses

☐ 12 meses

☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

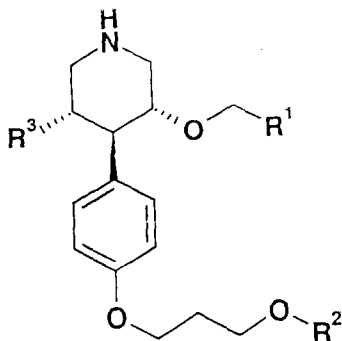
27 OCT. 2000

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/445

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se ha definido en la descripción y reivindicaciones y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos os útiles para el tratamiento de enfermedades que están asociadas con la restenosis, glaucoma, infarto cardíaco, presión sanguínea elevada y lesiones en el órgano final, p.e insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☐ |
| Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C. 15.256 | ☒ |
| Recibo de la tasa respectiva \$ 608.000,00 | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| Copia dela primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista: | |
| Copia certificada de la primera solicitud: | ☐ |
| Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción Simple | ☐ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☐ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms | ☐ |
| Otros Documentos | ☐ |
| Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería | ☒ |

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

NIT : 800176007-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 23,492
FECHA : ABRIL 11 DE 2000

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00029975 00000000
Fecha (AMD): 2000-04-26 15:11:43
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 110

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PAGO	VR. PAGO
LOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	1000355	6,020,000.00
LOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	1000356	5,040,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			TOTAL : \$ 600,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Tratado de Amistad y Comercio suscrito el 14 de Marzo de 1908 entre Suiza y Colombia, que establece la "Cláusula de la Nación más favorecida".

Suiza, que constituye uno de los países signatarios de la Convención Europea de Patentes vigente desde el 7 de octubre de 1977, convención en virtud de la cual se expiden las Patentes Europeas, es uno de los países respecto de los cuales se ha solicitado la correspondiente patente (**Solicitud No. (99108199.3)**), tal como se desprende del texto de la solicitud en relación con la cual reclamo prioridad.

- b) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

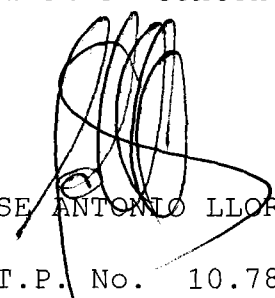
Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidos a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París --el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4.

- c) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el que se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el **"Trato de la nación más favorecida"** para los países Miembros del mismo.
- d) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó **la solicitud cuya prioridad ahora reivindico**, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

4

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 15.256. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



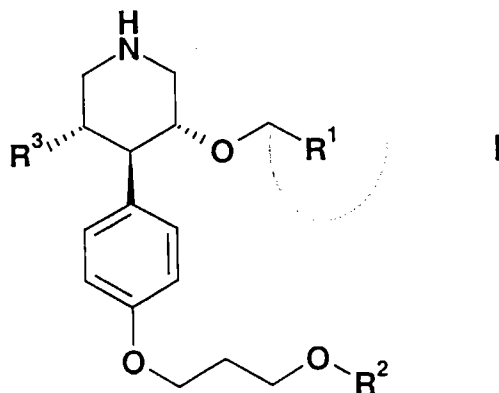
JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)

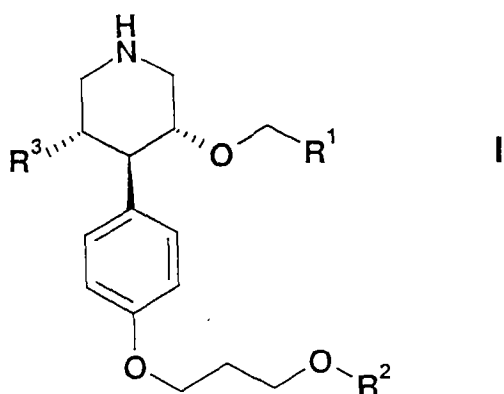


en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se ha definido en la descripción y reivindicaciones y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades que están asociadas con la restenosis, glaucoma, infarto cardíaco, presión sanguínea elevada y lesiones en el órgano final, p.e insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de piperidina, su fabricación y su uso como medicamentos. En particular, la invención se refiere a nuevos derivados de piperidina de fórmula general I

5

10



en donde

15

R^1 es naftilo opcionalmente sustituido por uno a tres grupos alcoxilo C_1-C_5 ;

20

R^2 es fenilo o bencilo, opcionalmente sustituido por sustituyentes seleccionados independientemente entre uno a tres halógenos, ciano, grupos alcoxilo C_1-C_3 y nitro;

25

R^3 es hidroximetilo, imidazolilmetilo, triazolilmetilo, $H-[CH(OR^4)]_2-CH_2-$, ó $H-[CH(OR^4)]_2-CH_2-O-CH_2-$, ó $R-(CH_2)_k [CH(OR^4)]_1-CH_2-O-$;

R^{3a} es hidrógeno, hidroxilo, imidazolilo, triazolilo, alcoxilo C_1-C_3 , C_1-C_3 -alcoxi- C_2-C_3 -alcoxilo, hidroxí- C_2-C_3 -alcoxilo, C_1-C_3 -alquilamino ó C_1-C_3 -dialquilamino;

R^4 es hidrógeno o C_1-C_3 -alquilo;

k es 1 ó 2, cuando R^{3a} es hidrógeno, k es 0;

l es 1 ó 2; y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención se refiere también a composi-
5 ciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula
(I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o adyuvan-
te.

Los derivados de piperidina de la presente invención
poseen una actividad inhibidora sobre el enzima natural
10 renina. Pueden por tanto ser utilizados en el tratamiento
de trastornos que estén asociados con la restenosis, glau-
coma, infarto cardíaco, presión sanguínea elevada y lesio-
nes en el órgano final, p.e. insuficiencia cardíaca e insu-
ficiencia renal. Además, la presente invención se refiere a
15 un método para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico
de enfermedades que están asociadas con la restenosis,
glaucoma, infarto cardíaco, presión sanguínea elevada y
lesiones en el órgano final, p.e. insuficiencia cardíaca e
insuficiencia renal, el cual método comprende administrar
20 un compuesto de fórmula (I) a un ser humano o un animal.
Además, la presente invención se refiere al uso de estos
compuestos para la preparación de medicamentos para el tra-
tamiento de trastornos que están asociados con la resteno-
sis, glaucoma, infarto cardíaco, presión sanguínea elevada
25 y lesiones en el órgano final, p.e. insuficiencia cardíaca
e insuficiencia renal.

La presente invención se refiere también a procesos
para la preparación de los compuestos de fórmula (I).

WO 97/09311 describe derivados de piperidina de estructura similar. Sin embargo, estos compuestos muestran una lipofilia elevada.

A menos que se indique lo contrario se exponen las siguientes definiciones para ilustrar y definir el significado y ámbito de los diversos términos utilizados en la presente invención.

En esta especificación el término "inferior" se utiliza para designar un grupo que consta de uno a siete, preferentemente de uno a cuatro átomo(s) de carbono.

El término "alquilo" se refiere a un radical alquilo monovalente de cadena ramificada o lineal de uno a siete átomos de carbono, preferentemente de uno a cuatro átomos de carbono. Este término se ejemplifica además por radicales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo y similares.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y iodo, siendo preferidos el flúor y cloro.

El término "alcoxilo" se refiere al grupo R'-O-, en donde R' es un alquilo.

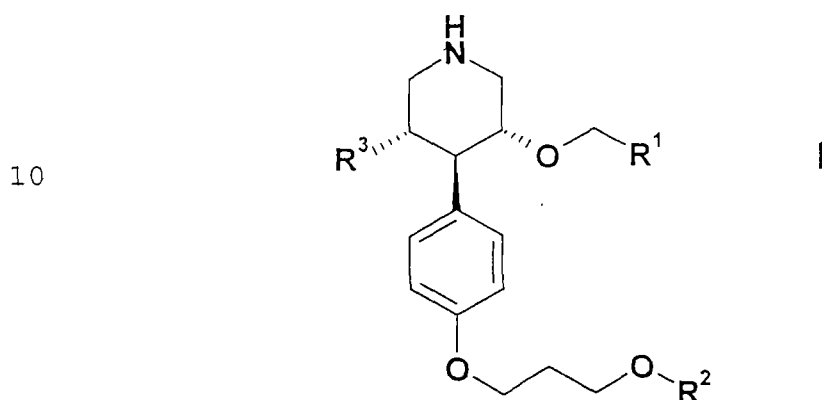
El término "alquilamino" se refiere al grupo HR'N- en donde R' es alquilo.

El término "di-alquilamino" se refiere al grupo R'R''N-, en donde R' y R'' son alquilo.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" abarca sales de los compuestos de fórmula (I) con ácidos inorgánicos u orgánicos como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfóri-

co, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares, que nos son tóxicos para organismos vivos.

5 De forma más detallada, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



15 en donde

R^1 es naftilo opcionalmente sustituido por uno a tres grupos alcoxilo C_1-C_5 ;

20 R^2 es fenilo o bencilo, opcionalmente sustituido por sustituyentes seleccionados independientemente entre uno a tres halógenos, ciano, grupos alcoxilo C_1-C_3 y nitro;

R^3 es hidroximetilo, imidazolilmetilo, triazolilmetilo, $H-[CH(OR^4)]_2-CH_2-$, ó $H-[CH(OR^4)]_2-CH_2-O-CH_2-$, ó $R-(CH_2)_k [CH(OR^4)]_1-CH_2-O-$;

25 R^{3a} es hidrógeno, hidroxilo, imidazolilo, triazolilo, alcoxilo C_1-C_3 , C_1-C_3 -alcoxi- C_2-C_3 -alcoxilo, hidroxí- C_2-C_3 -alcoxilo, C_1-C_3 -alquilamino ó C_1-C_3 -dialquilamino;

R^4 es hidrógeno o C_1-C_3 -alquilo;

k es 1 ó 2, cuando R^{3a} es hidrógeno, k es 0;

l es 1 ó 2; y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Los compuestos de fórmula (I) poseen por lo menos tres átomos de carbono asimétricos pueden existir en forma de enantiómeros ópticamente puros, racematos, mezclas diastereoméricas, racematos diastereoméricos, mezclas de racematos diastereoméricos, en los que la configuración relativa de los tres sustituyentes del anillo de piperidina debe
10 ser todo-trans como se muestra en la fórmula (I). La invención abarca todas estas formas. Los racematos, mezclas diastereoméricas, racematos diastereoméricos o mezclas de racematos diastereoméricos pueden separarse según métodos
15 usuales, p.e. por cromatografía en columna, cromatografía en capa fina, HPLC y similares.

Más en particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) citada, en donde R^1 es naftilo opcionalmente sustituido por un grupo alcoxilo C_1-C_3 . En una
20 realización más preferente R^1 es naftilo sustituido por un grupo alcoxilo C_1-C_3 , preferentemente metoxilo. En otra realización preferente, el grupo alcoxilo está en posición meta con respecto al sustituyente que proporciona la conexión con el residuo de piperidina de los compuestos de fórmula (I).
25

En una realización preferente, R^2 es bencilo sustituido por uno a tres grupos alcoxilo C_1-C_3 o por uno a tres grupos alcoxilo C_1-C_3 en combinación con uno a tres halóge-

nos. Preferentemente el grupo bencilo está sustituido por un grupo alcoxilo C_1-C_3 o por un grupo alcoxilo C_1-C_3 en combinación con uno a dos halógenos. El grupo alcoxilo C_1-C_3 preferente es metoxilo, el halógeno preferente es flúor. En una realización más preferente, el grupo alcoxilo antes citado está en posición orto con respecto al sustituyente que proporciona la conexión con la fenilpiperidina de los compuestos de fórmula (I).

En una realización preferente, la presente invención incluye los compuestos anteriores en donde R^{3a} es hidroxilo ó alcoxilo C_1-C_3 .

En particular, la invención se refiere un compuestos en donde R^3 es $R^{3a}-(CH_2)_k[CH(OR^4)]_1-CH_2-O-$ ó $H-[CH(OR^4)]_2-CH_2-O-CH_2-$.

En una realización preferente, la invención comprende los compuestos anteriores en donde l es 1.

Más en particular, la invención se refiere compuestos en donde R^3 es $CH_3-O-CH_2-CH(OR^4)-CH_2-O-$, $H-[CH(OH)]_2-CH_2-O-CH_2-$, ó $HO-CH_2-CH(OR^4)-CH_2-O-$.

En particular, la invención se refiere a los compuestos anteriores en donde R^4 es hidrógeno.

La invención describe especialmente compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, seleccionados entre

- 1) (R)-1-metoxi-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-metoxibenciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxinaftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-propan-2-ol;
- 2) (S)-1-metoxi-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-metoxi-

-8-

benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-propan-2-ol;

- 3) (R)-1-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-3-(2-metoxi-etoxi)-propan-2-ol;
- 5 4) (R)-1-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-3-metilamino-propan-2-ol;
- 10 5) 2-[3-[4-[(3S,4R,5R)-3-[(R)-2,3-dihidroxi-propoxi]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-4-il]-fenoxi]-propoxi]-benzonitrilo;
- 6) 2-[3-[4-[(3S,4R,5R)-3-[(R)-2-hidroxi-3-metoxi-propoxi]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-4-il]-fenoxi]-propoxi]-benzonitrilo;
- 15 7) 2-[3-[4-[(3S,4R,5R)-3-[(R)-2-hidroxi-3-(2-metoxi-etoxi)-propoxi]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-4-il]-fenoxi]-propoxi]-benzonitrilo;
- 8) (R)-3-[(3S,4R,5R)-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-4-[4-[3-(2-nitro-fenoxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloxi]-propano-1,2-diol;
- 20 9) (R)-1-[(3S,4R,5R)-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-4-[4-[3-(2-nitro-fenoxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloxi]-3-[1,2,4]triazol-1-il-propan-2-ol;
- 25 10) (R)-1-imidazol-1-il-3-[(3S,4R,5R)-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-4-[4-[3-(2-nitro-fenoxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloxi]-propan-2-ol;
- 11) (R)-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(5-fluoro-2-metoxi-

benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-propano-1,2-diol;

12) (R)-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-cloro-fenoxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-propano-1,2-diol;

13) (R)-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-ilmetoxi]-propano-1,2-diol;

14) (3S,4R,5R)-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-il]-metanol;

15) dihidrocloruro de (3S,4R,5R)-3-imidazol-1-ilmetil-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidina;

16) (S)-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-(3-benciloxi-propoxi)-fenil]-5-(naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-ilmetoxi]-propano-1,2-diol;

17) (R)-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-(3-benciloxi-propoxi)-fenil]-5-(naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-ilmetoxi]-propano-1,2-diol;

18) (S)-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-ilmetoxi]-propano-1,2-diol;

19) (R)-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-ilmetoxi]-propano-1,2-diol;

20) (R)-1-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(5-fluoro-2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-

- ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-3-metoxi-propan-2-ol;
- 21) (R)-1-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(3-fluoro-2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-3-metoxi-propan-2-ol;
- 5 22) (R)-1-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(4-fluoro-2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-3-metoxi-propan-2-ol;
- 23) (R)-1-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(4,5-difluoro-2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-3-metoxi-propan-2-ol;
- 10 24) (R)-1-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(3,5-difluoro-2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-3-metoxi-propan-2-ol;
- y
- 15 25) (R)-1-metoxi-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-ilmetoxi]-propan-2-ol.

Un compuesto especialmente preferente es (R)-1-metoxi-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-propan-2-ol y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Otro compuesto especialmente preferente es (R)-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-ilmetoxi]-propano-1,2-diol y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Otro compuesto especialmente preferente es (R)-3-

[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(5-fluoro-2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-propano-1,2-diol y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 Otro compuesto especialmente preferente es (R)-1-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(5-fluoro-2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-3-metoxi-propan-2-ol y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10 Otro compuesto especialmente preferente es (R)-1-metoxi-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-ilmetoxi]-propan-2-ol y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

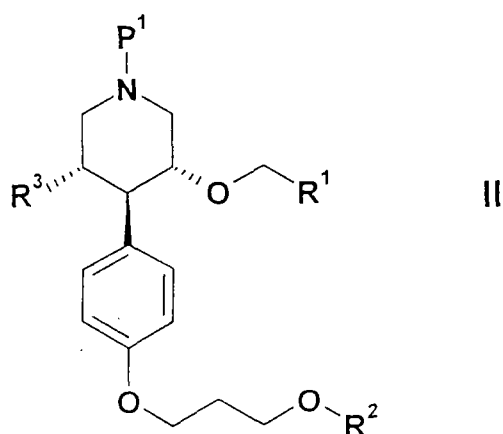
15 La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se ha definido anteriormente y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir además uno o más compuestos activos contra la restenosis,
20 glaucoma, infarto cardíaco, presión sanguínea elevada y lesiones en el órgano final, p.e. insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal. Ejemplos de estos compuestos adicionales son los inhibidores del enzima que convierte la angiotensina, p.e. captopril, lisinopril, enalapril y cilazapril;
25 pril; antagonistas del receptor de angiotensina-(1), p.e. lomsartan y valsartan; diuréticos, p.e. hidroclorotiazida, mefrusid y furosemid; antagonistas del receptor de la endotelina, p.e. bosentan; inhibidores del enzima que convierte

la endotelina o inhibidores de las endopeptidasas neutras; bloqueantes de los canales de calcio (antagonistas), p.e. nifedipina, verapamil, y diltiazem; nitratos, p.e. gliceroltrinitratos(nitroglicerina) y isosorbid-dinitratos; bloqueantes de receptores beta, p.e. carvedilol, alprenolol y propranolol; antagonistas del alfa-1 adrenoceptor, p.e. prazosina y terazosina; y reserpina.

Una realización adicional de la presente invención se refiere al uso de un compuesto según la definición anterior para la preparación de medicamentos que comprenden un compuesto según la definición anterior para el tratamiento o profilaxis de restenosis, glaucoma, infarto cardíaco, presión sanguínea elevada y lesiones en el órgano final, p.e. insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal.

Una realización adicional de la invención se refiere a un método para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de trastornos en los que la renina desempeña un papel patológico significativo, especialmente la restenosis, glaucoma, infarto cardíaco, presión sanguínea elevada y lesiones en el órgano final, p.e. insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal, el cual método comprende administrar un compuesto según la definición anterior a un ser humano o un animal.

Los compuestos según la definición anterior pueden fabricarse por escisión del grupo protector P^1 y grupos protectores de hidroxilos opcionales que puedan estar presentes en compuestos de fórmula(II)



10 en que P¹ representa un grupo protector de NH y los
 símbolos restantes tienen el significado dado anteriormente
 en donde los grupos hidroxilos que pueden contener R¹, R² y
 R³ pueden estar opcionalmente presentes en forma protegida.
 Si se desea, los grupos reactivos pueden estar modificados
 funcionalmente en los compuestos de fórmula I así obtenidos
 15 (p.e. en forma de ésteres) y/o ser convertidos en una sal
 utilizable farmacéuticamente.

La escisión de un grupo protector P¹ y de los grupos
 protectores de hidroxilos que puedan estar presentes puede
 llevarse a cabo de una forma conocida per se. Ejemplos de
 20 grupos protectores P¹ son los grupos protectores de aminas
 usuales tales como tert-butoxicarbonilo, benciloxycarboni-
 lo, aliloxycarbonilo, viniloxycarbonilo, alquilsililalqui-
 loxycarbonilo tal como 2-(trimetilsilil)etoxycarbonilo, y
 tricloroetoxycarbonilo. Ejemplos de grupos protectores de
 25 hidroxilos son grupos protectores éter como el tetrahidro-
 piranilo, alilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, tritilo,
 tert-butildimetilsililo o grupos protectores éster como el
 acetilo. Ejemplos grupos protectores de dioles son los gru-

pos protectores éter cíclico como el isopropilideno o bencilideno.

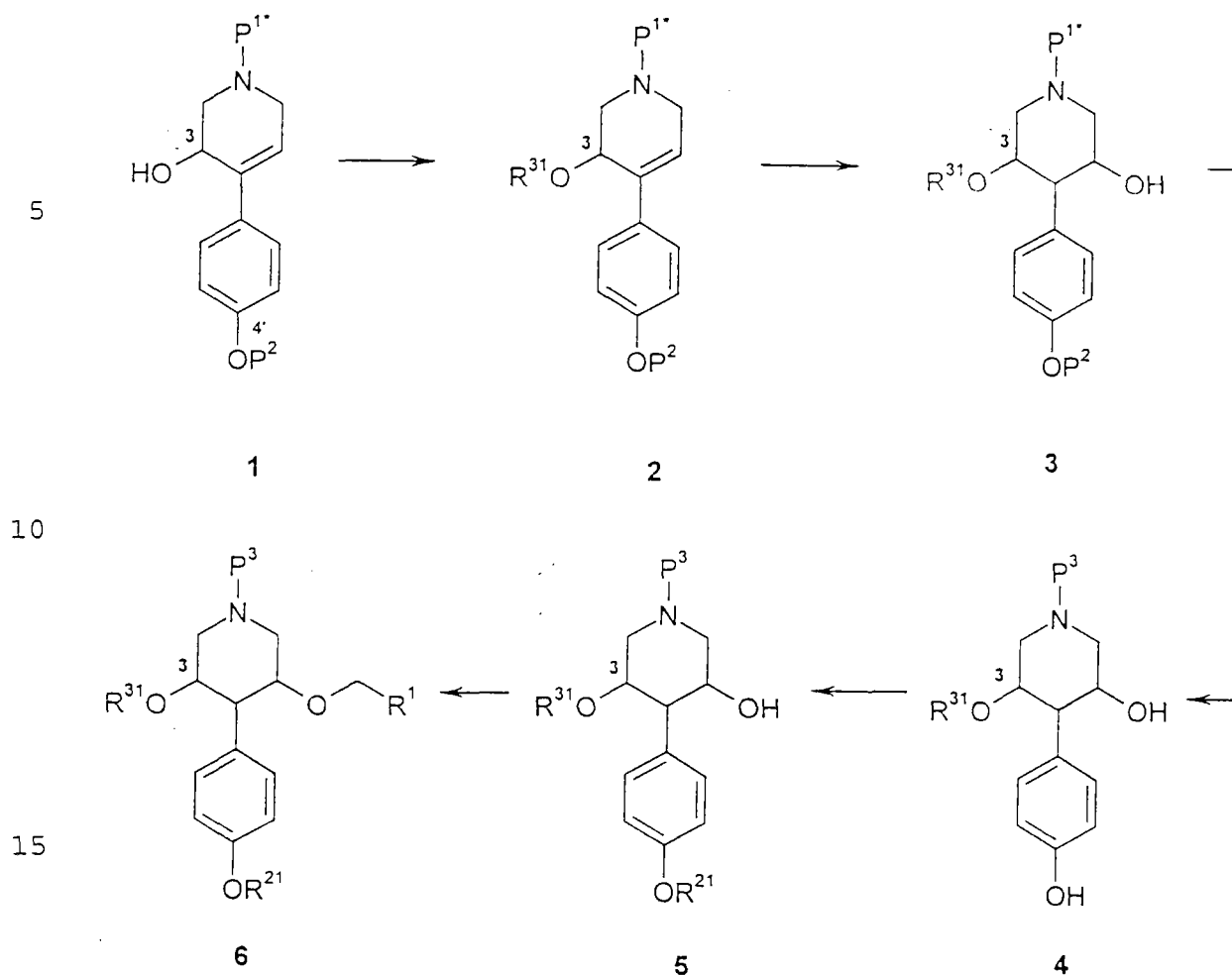
La escisión de estos grupos protectores puede efectuarse mediante hidrólisis ácida o básica, mediante métodos reductivos o por medio de ácidos de Lewis o sales de fluoruro. Para la hidrólisis ácida se utiliza ventajosamente una disolución de un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares en un disolvente o mezcla de disolventes inerte. Disolventes adecuados son los alcoholes como el metanol o etanol, éteres como el tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos clorados como el cloruro de metileno, y similares. Los hidróxidos de metal alcalino y carbonatos de metal alcalino como el hidróxido potásico o hidróxido sódico o carbonato potásico o carbonato sódico, aminas orgánicas como la piperidina, y similares pueden utilizarse para la hidrólisis básica. Los disolventes orgánicos inertes antes mencionados para la hidrólisis ácida pueden utilizarse como solubilizantes. La temperatura de reacción para la hidrólisis ácida y básica puede variarse en un rango de 0°C a la temperatura de reflujo, llevándose a cabo la reacción preferentemente entre alrededor de 0°C y temperatura ambiente. El grupo tert-butoxicarbonilo se escinde de forma conveniente con ácido clorhídrico, cloruro de hidrógeno, ácido trifluoroacético o ácido fórmico en presencia o ausencia de un disolvente inerte.

Además, el grupo tert-butoxicarbonilo puede ser escindido por medio de bromuro de zinc anhidro en presencia

de un disolvente inerte, preferentemente cloruro de metileno. La escisión del grupo tricloroetoxicarbonilo puede realizarse de forma ventajosa reductivamente con zinc en ácido acético glacial. La temperatura de reacción puede estar en
5 un rango de 0°C a 40°C, llevándose a cabo la reacción preferentemente a temperatura ambiente. La escisión del grupo 2-(trimetilsilil)etoxicarbonil puede efectuarse por medio de iones fluoruro en presencia de un disolvente inerte como el acetonitrilo, dimetil sulfóxido, dimetilformamida o tetrahidrofurano, preferentemente por medio de fluoruro de
10 tetrabutilamonio en tetrahidrofurano, a temperaturas entre alrededor de 0°C a alrededor de temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (II) son nuevos y son también objeto de la invención. Su preparación se describe más
15 detalladamente a continuación en los Esquemas 1-4 y en los Ejemplos.

Esquema 1:



Pueden obtenerse derivados de fórmula general 2 en donde P^{1*} , además de los significados de P^1 , significa benci-
 20 lo ó (R)-ó (S)-2-fenetilo, por alquilación de la función 3-hidroxilo de un N,4'-O-di-protegido 4-(4-hidroxi-fenil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina-3-ol de fórmula general 1 adecuado. La alquilación puede realizarse en disolventes tales como éteres, como el tetrahidrofurano y 1,2-dimetoxietano,
 25 N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido con cloruros, bromuros, ioduros, tosilatos o mesilatos alifáticos en presencia de una base como hidruro sódico o tert-butóxido potásico. Los agentes alquilantes utilizados pueden contener op-

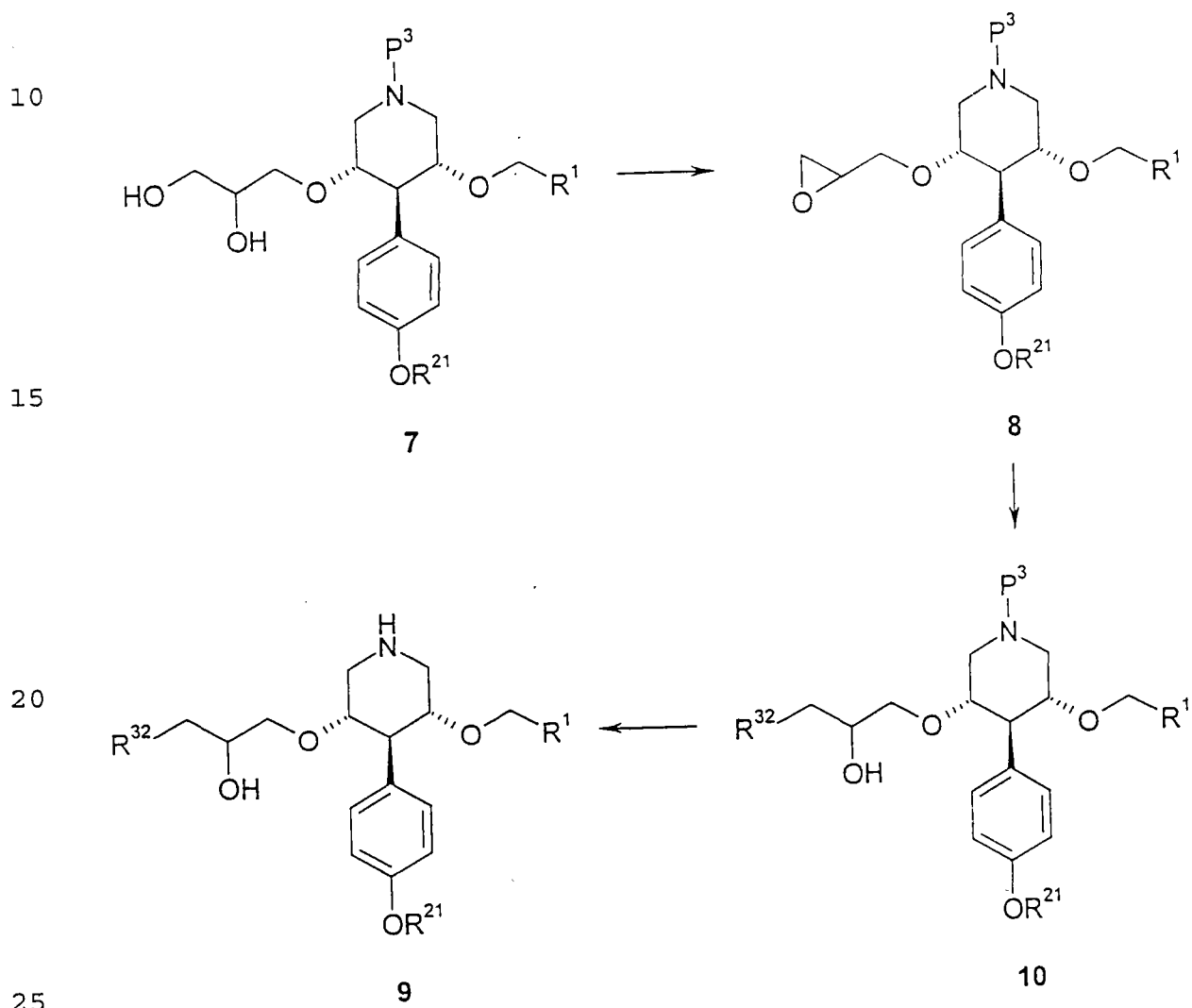
cionalmente grupos funcionales adecuadamente protegidos que permitan otras modificaciones estructurales en una etapa posterior de la síntesis. La hidroboración de los compuestos de tipo éter formados (fórmula general 2) seguida del posterior procesamiento básico oxidante produce compuestos de fórmula general 3 con elevada diastereoselectividad, formándose casi exclusivamente el isómero que posee sustituyentes ecuatoriales con respecto al anillo de piperidina. La estereoquímica absoluta del carbono 3 del anillo de piperidina permanece sin afectar durante la transformación de los compuestos 1 a los compuestos 3. La hidroboración puede efectuarse de acuerdo con métodos conocidos per se, por ejemplo en un disolvente que es inerte en las condiciones de reacción, tal como un éter, p.e. 1,2-dimetoxietano, a una temperatura entre alrededor de 0°C y 70°C, y con un reactivo que contiene diborano o capaz de liberar diborano como p.e. borano en tetrahidrofurano o una mezcla de borohidruro sódico y trifluoruro etearato de boro. Los carbo-boranos que se forman como intermediarios pueden convertirse en alcoholes secundarios de fórmula general 3 por reacción con bases, p.e. hidróxido potásico, y un agente oxidante, p.e. peróxido de hidrógeno, a una temperatura entre alrededor de temperatura ambiente y 120°C. La eliminación de las funciones N- y O-protectoras y la reintroducción de un grupo N-protector opcionalmente diferente (P³), p.e. un grupo N-Boc, por procedimientos bien establecidos como p.e.: hidrogenolisis con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio seguida de la introducción del Grupo Boc con

dicarbonato de di-tert-butilo en dioxano/agua convierte los compuestos de fórmula general 3 en compuestos de fórmula general 4 que poseen una función -OH fenólica y una alifática que pueden derivatizarse selectivamente.

5 La derivatización selectiva de la función fenólica en los compuestos de fórmula general 4 puede realizarse mediante reacciones de alquilación utilizando cloruros, bromuros, ioduros, tosilatos o mesilatos alifáticos en presencia de una base como carbonato potásico en disolventes
10 tales como un éter como el tetrahidrofurano, en N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetona, metil-etil-cetona, o piridina a temperaturas entre 0°C y 140°C para dar compuestos de fórmula general 5. El sustituyente introducido puede realizar la función de grupo protector, siendo
15 p.e. un éter alílico, o puede constituir una unidad que contenga opcionalmente grupos funcionales adecuadamente protegidos para permitan otras modificaciones estructurales en una etapa posterior de la síntesis o constituyan el sustituyente deseado completo. La derivatización en la función
20 hidroxilo secundario del anillo de piperidina puede realizarse a cabo entonces en disolventes como éteres, como tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, ó en N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido en presencia de una base capaz de formar aniones, como el hidruro sódico o
25 tert-butóxido potásico, y un agente alquilante adecuado, preferentemente un cloruro, bromuro, mesilato o tosilato arilmetilo, a temperaturas entre 0°C y 40°C dando así compuestos de fórmula general 6. Si R²¹ representa alil, enton-

ces esta función protectora puede reemplazarse por un sustituyente adecuado en cualquier etapa de la síntesis, p.e. mediante el tratamiento con un catalizador de paladio como el acetato de paladio-II en presencia de trifenilfosfina y borohidruro de litio en un disolvente como el tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano seguida de un procedimiento de alquilación como el anteriormente descrito.

Esquema 2



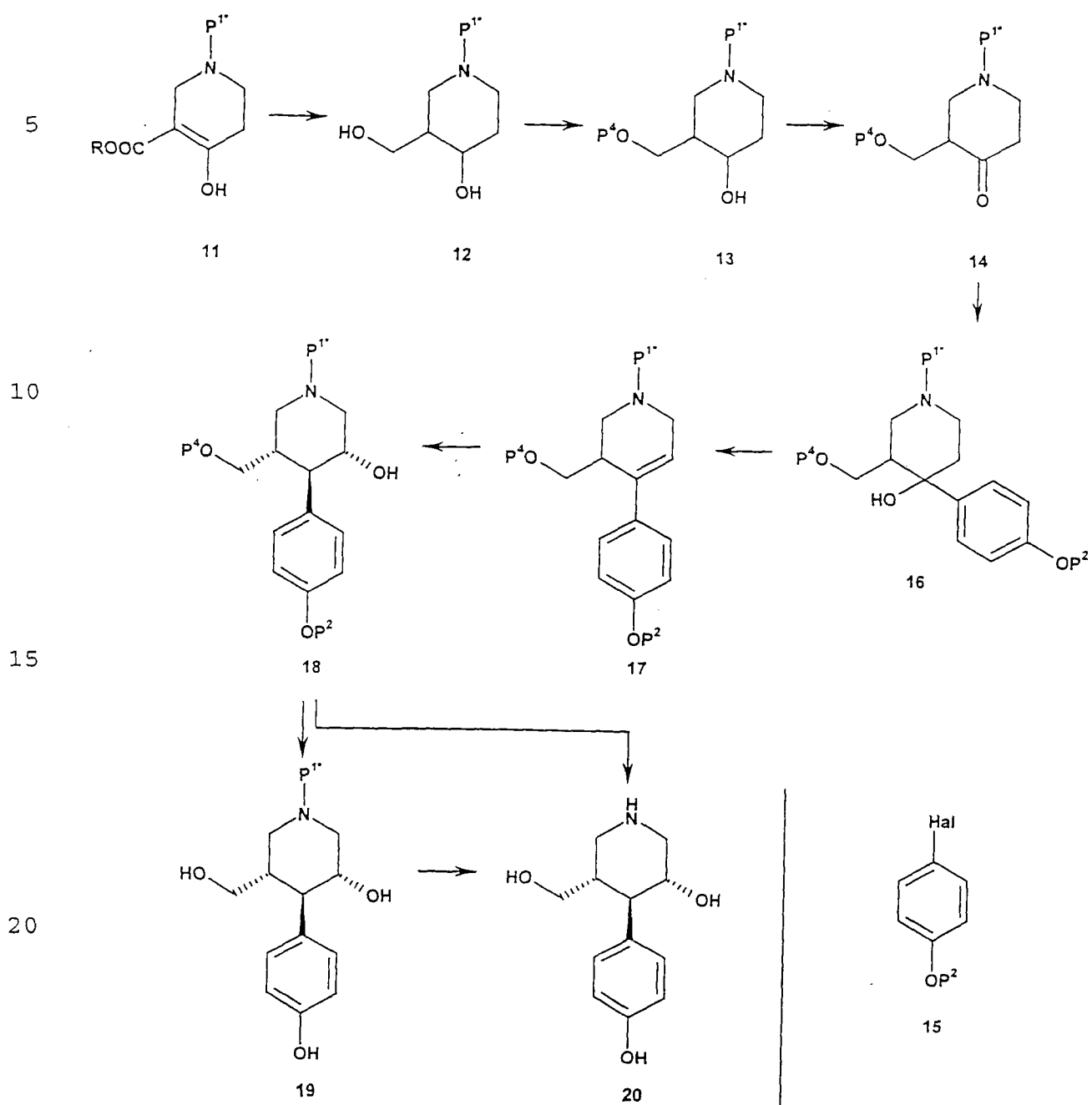
En el caso de que R³¹ contenga una función diol protegida en forma de derivado 1,3-dioxolano, puede liberarse el diol libre utilizando ácido clorhídrico en metanol, pro-

cedimiento que también libera la función amina secundaria del anillo de piperidina, si está protegida con un grupo protector Boc. La función protectora Boc puede reintroducirse opcionalmente utilizando dicarbonato de di-tert-butilo en un disolvente, tal como una mezcla de agua y dioxano, metanol o acetonitrilo, en presencia de una base, como hidrógenocarbonato sódico o trietilamina, conduciendo a compuestos de fórmula general 7. Una unidad diol primario/secundario puede modificarse mediante la transformación de p.e. la función hidroxilo primaria en un grupo saliente, p.e. un grupo tosilo- ó mesilo-. La tosilación selectiva de una función hidroxilo primaria en presencia de una función hidroxilo secundaria puede realizarse con cloruro de tosilo en un disolvente como piridina. Si se utiliza un exceso de cloruro de tosilo un tiempo de reacción corto puede evitar la formación de cantidades sustanciales del ditosilato no deseado. El tratamiento del monotosilato con base, p.e. con hidróxido sódico en dimetilsulfóxido, proporciona el correspondiente oxirano 8. Opcionalmente, el oxirano 8 puede prepararse a partir del correspondiente diol mediante un procedimiento en un solo paso utilizando reactivos como el dietoxitriifenilfosforano (DTPP) en un disolvente como diclorometano o tetrahidrofurano, éter o 1,2-dimetoxietano a temperaturas entre 40°C y 100°C en condiciones esencialmente neutras (P. L. Robinson; J. W. Kelly; S. A. Evans, J. R. Phosphorus y Sulfur 1986, 26, 12-24). El oxirano se abre regioselectivamente por el lugar menos impedido cuando se hace reaccionar con una sal alcalina de un

-21-

alcohol como el metanol o metoxietanol o una sal alcalina de un heterociclo como el [1,2,4]triazol o imidazol en un disolvente como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido o un éter como tetrahidrofurano para dar compuestos de fórmula general 2. La eliminación final de p.e. un grupo protector Boc puede realizarse en presencia de ácidos tales como el clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético en diversos disolventes tales como alcoholes y mezclas alcohol/agua, éteres y hidrocarburos clorados. El grupo protector Boc puede también eliminarse con bromuro de zinc anhidro en disolventes inertes como el diclorometano para conducir a compuestos de fórmula general 10.

Esquema 3



Los derivados de fórmula general 14 en que P^{1*} , además de los significados de P^1 , significa bencilo pueden obtenerse de acuerdo con el Esquema 3 a partir de un com-

puesto de fórmula general 11 (siendo R p.e. metilo o etilo; compuestos comercialmente disponibles, p.e. Aldrich) por reducción al diol de forma análoga al proceso descrito por E. Jaeger y J. H. Biel en J. Org. Chem. 30 (3), 740-744 (1965), seguida de la introducción de un grupo protector adecuado para el alcohol primario, p.e. tert-butildimetilsililo, tert-butildifenilsililo, preferentemente tritilo. La oxidación del alcohol secundario de fórmula general 13 puede llevarse a cabo de una forma conocida per se, p.e. utilizando cloruro de oxalilo y dimetil sulfóxido como ha sido descrito por A. J. Mancuso y D. Swern en Synthesis 1981, 165, para rendir la cetona de fórmula general 14.

Los compuestos de fórmula general 16 pueden obtenerse por reacción de compuestos de fórmula general 14 de forma conocida per se con derivados organometálicos, preferentemente derivados de litio o magnesio, preparados a partir de compuestos de fórmula general 15 en donde P² representa alcoxilo inferior, preferentemente metoxilo, o benciloxilo.

La reacción con un tal compuesto organometálicos se efectúa según métodos que son conocidos per se, por ejemplo en un disolvente inerte en las condiciones de reacción, tal como un éter, a una temperatura entre alrededor de -78°C y 75°C.

Los compuestos de fórmula general 17 pueden obtenerse a partir de éstos en presencia de un ácido u otro reactivo de escisión de agua, opcionalmente en presencia de una base, en un disolvente orgánico. Como ácidos pueden consi-

derarse p.e. ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético o ácido p-toluensulfónico, y como reactivo de escisión de agua puede utilizarse p.e. oxitricloruro de fósforo en piperidina. La temperatura de reacción está entre 0-120°C; como
5 disolventes pueden utilizarse p.e. tolueno, dimetilformamida o alcoholes.

Los compuestos de fórmula general 18 pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula general 17 por hidroboração y posterior procesado básico oxidante. La hidroboração
10 ración puede efectuarse de acuerdo con métodos conocidos per se, por ejemplo en un disolvente inerte en las condiciones de reacción, como un éter, p.e. 1,2-dimetoxietano, a una temperatura entre alrededor de 0°C y 70°C, y con un reactivo que contenga o sea capaz de liberar diborano como
15 p.e. borano en tetrahidrofurano o una mezcla de borohidruro sódico y trifluoruro de boro etearato. Los carboboranos que se forman como intermedios pueden convertirse en los alcoholes secundarios de fórmula general 18 por reacción con bases, p.e. hidróxido potásico, y un agente oxidante, p.e.
20 peróxido de hidrógeno, a una temperatura entre alrededor de temperatura ambiente y 120°C. La hidroboração de compuestos de fórmula general 17, seguida de procesado básico oxidante produce compuestos de fórmula general 18 con elevada diastereoselectividad, formándose casi exclusivamente el
25 isómero que posee sustituyentes ecuatoriales con respecto al anillo de piperidina.

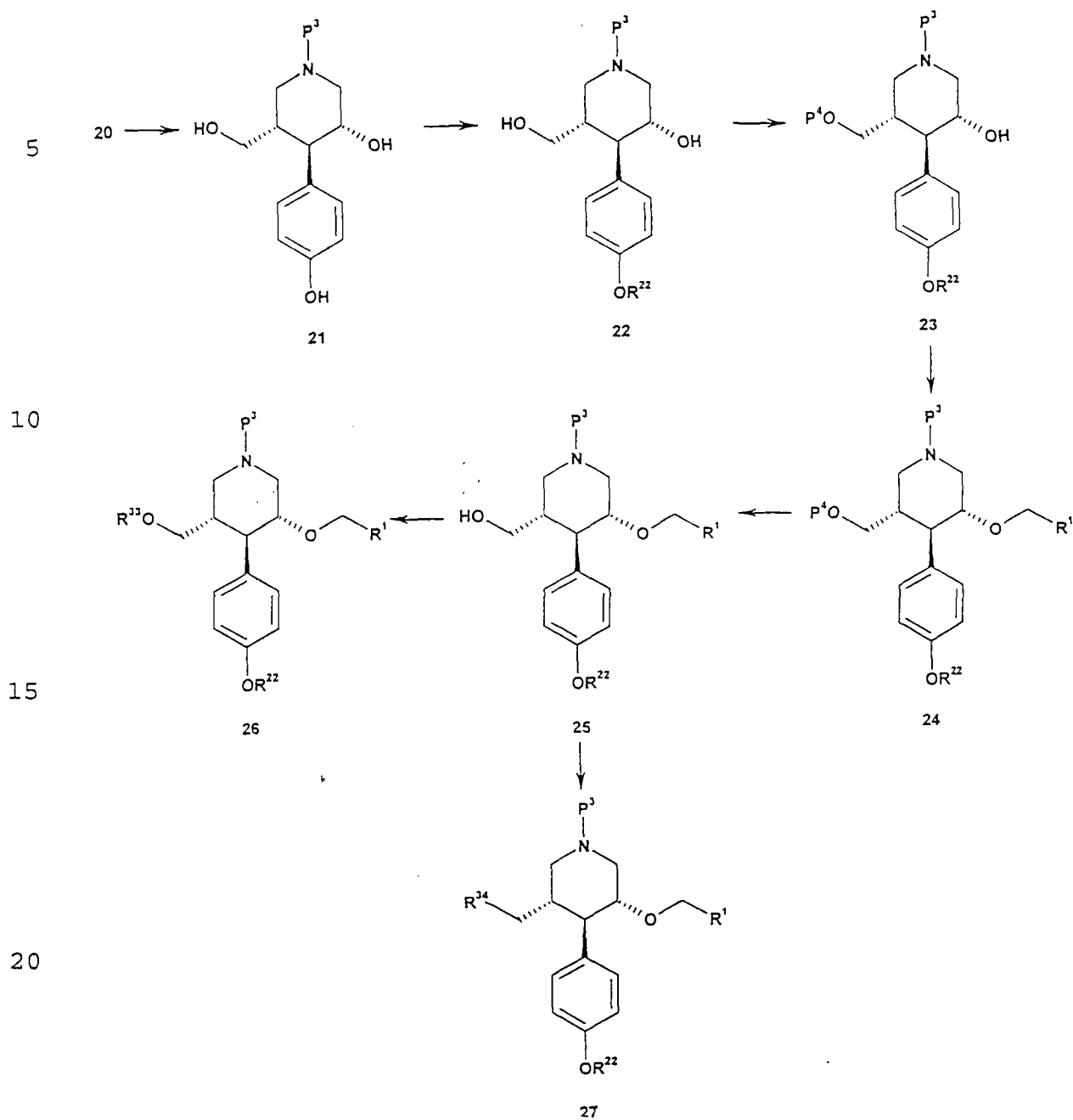
Los compuestos de fórmula 18 en que P² es alcoxilo inferior pueden convertirse en compuestos de fórmula gene-

ral 19 mediante una rotura de alquil-aril éter. La rotura del éter se efectúa según métodos que son conocidos per se mediante, preferentemente partiendo de compuestos en donde P^2 significa metoxilo, la reacción del alquil-aril éter con
5 ácidos minerales tales como el ácido bromhídrico o ácido iodhídrico o preferentemente con ácidos de Lewis como el tricloruro de boro o tribromuro de boro en un disolvente inerte en las condiciones de reacción, como p.e. un hidrocarburo halogenado, a una temperatura entre alrededor de -
10 10°C y temperatura ambiente. En estas condiciones, el grupo protector P^4 que, preferentemente, significa tritilo, tert-butil-difenilsililo o tert-butil-dimetilsililo, es también escindido.

Los compuestos de fórmula 19 en que P^2 es bencilo
15 pueden convertirse en compuestos de fórmula general 20 mediante hidrogenolisis con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio en un disolvente o mezcla de disolventes inerte. Disolventes adecuados son los alcoholes, como el metanol o etanol, acetato de etilo y similares, a tempe-
20 raturas desde alrededor de 0°C a 40°C .

Los compuestos de fórmula 18 en que P^2 es bencilo, P^1 es bencilo y P^4 es tritilo pueden convertirse directamente en compuestos de fórmula general 20 por hidrogenolisis con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio en las
25 condiciones mencionadas anteriormente.

Esquema 4



Tras la eliminación de las funciones N- y O-protectores los compuestos de fórmula 21 pueden obtenerse mediante la reintroducción de un grupo N- protector opcionalmente diferente, preferentemente tert-butoxicarbonilo, por procedimientos bien establecidos. La introducción de

tert-butoxicarbonilo puede efectuarse selectivamente mediante la reacción de los compuestos de fórmula general 20 con dicarbonato de di-tert-butilo en dioxano/agua a temperaturas entre alrededor de -10°C y temperatura ambiente.

5 Los compuestos de fórmula general 21 pueden utilizarse como materiales de partida para la preparación de compuestos de fórmula general 22 en que R^{22} es el grupo $-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{R}^2$ con los significados citados anteriormente. La unión del grupo $-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{R}^2$ puede realizarse selectivamente
10 mediante la reacción de un derivado del grupo a introducir que incorpora un grupo saliente adecuado. La unión selectiva con el alcohol fenólico se efectúa de acuerdo con métodos de alquilación que son conocidos per se, en presencia de una base como el carbonato potásico. Como agentes alqui-
15 lantes se consideran cloruros, bromuros, ioduros, tosilatos o mesilatos. La reacción se efectúa en un disolvente inerte en las condiciones de reacción, como p.e. un éter como el tetrahidrofurano o un hidrocarburo aromático como p.e. tolueno, piridina, acetona, o metil-etil-cetona, a una tempe-
20 ratura entre alrededor de 0°C y 100°C .

 Los compuestos de fórmula general 23 pueden obtenerse por introducción de un grupo protector P^4 selectivo para alcoholes primarios y que pueda escindirse selectivamente en una etapa posterior apropiada de la secuencia de reac-
25 ciones en presencia de un grupo N-protector y de otras funcionalidades. Ejemplos de tales grupos protectores de hidroxilo son el tert-butildimetilsililo, tert-butildifenilsililo, y preferentemente el tritilo.

Los compuestos de fórmula general 24 pueden obtenerse a partir de 23 por alquilación con un compuesto que proporcione el grupo $-\text{CH}_2-\text{R}^1$. La alquilación del alcohol secundario se efectúa según métodos que son conocidos per se, por ejemplo en un disolvente inerte en las condiciones de reacción, tal como un éter, p.e. tetrahydrofurano o 1,2-dimetoxietano, o dimetilformamida, con la ayuda de una base capaz de formar alcoholatos, p.e. hidruro sódico, a una temperatura entre alrededor de 0°C y 40°C y utilizando un haluro, preferentemente cloruro o bromuro, o un éster de ácido sulfónico, p.e. un mesilato o tosilato, como el compuesto que proporciona el grupo $-\text{CH}_2-\text{R}^1$.

Los compuestos de fórmula general 25 pueden obtenerse a partir de 24 por rotura selectiva del grupo protector P^4 . La escisión de estos grupos protectores se efectúa por hidrólisis ácida o por medio de ácidos de Lewis. El grupo tritilo se escinde de forma conveniente con una mezcla de ácido trifluoroacético y anhídrido de ácido trifluoroacético en presencia de un disolvente inerte, preferentemente diclorometano, en un tiempo muy corto a temperaturas desde alrededor de -10°C a 0°C . La escisión de los grupos protectores sililo puede efectuarse por medio de iones fluoruro en presencia de un disolvente inerte como el acetonitrilo, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida o tetrahydrofurano, preferentemente por medio de fluoruro de tetrabutylamonio en tetrahydrofurano, a temperaturas entre 0°C y temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula general 26 pueden obtener-

se a partir de 25 por alquilación con un compuesto que proporcione el grupo R^{33} , donde R^{33} significa $H-[CH(OR^4)]_2-CH_2-$. La alquilación del alcohol primario se efectúa según métodos que son conocidos per se, por ejemplo en un disolvente
5 inerte en las condiciones de reacción, tal como un éter, p.e. tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, o dimetilformamida, con la ayuda de una base capaz de formar alcoholatos, p.e. hidruro sódico, a una temperatura entre alrededor de $0^{\circ}C$ y $40^{\circ}C$ y utilizando un haluro, preferentemente cloruro
10 o bromuro, o un éster de ácido sulfónico, p.e. un mesilato o tosilato, como el compuesto que proporciona el grupo R^{33} . Opcionalmente, los agentes alquilantes utilizados pueden contener grupos funcionales protegidos adecuadamente que permitan nuevas modificaciones estructurales en una etapa
15 posterior de la secuencia de reacciones. Como agente alquilante se consideran p.e. bromuro de alilo, el cual continuación puede hidroxilarse según métodos conocidos per se, o
20 (R)-(-)-2,2-dimetil-4-(hidroximetil)-[1,3]dioxolano-p-toluensulfonato. En el caso de que la función diol esté protegida en forma de un derivado 1,3-dioxolano, el diol libre puede liberarse a continuación utilizando ácido clorhídrico en metanol, un procedimiento que también libera la función amina secundaria del anillo de piperidina, si está protegida por un grupo Boc. La función protectora Boc
25 puede opcionalmente reintroducirse utilizando dicarbonato de di-tert-butilo en un disolvente, tal como una mezcla de agua y dioxano, metanol o acetonitrilo, en presencia de una base, como hidrógenocarbonato sódico o trietilamina. La

unidad diol primario/secundario resultante puede manipularse de forma análoga a la descrita para los compuestos de fórmula general 8, 9 y 10.

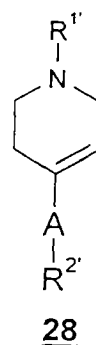
Los compuestos de fórmula general 27 en que R^{34} es
5 imidazolilo o triazolilo pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula general 25. La reacción se efectúa según métodos que son conocidos per se, por ejemplo en un disolvente que es inerte en las condiciones de reacción, tal como un éter, p.e. tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, o
10 N,N-dimetilformamida, con la ayuda de una base capaz de formar aniones, p.e. hidruro sódico, a una temperatura entre alrededor de 0°C y 40°C y utilizando un éster de ácido sulfónico, p.e. un tosilato, mesilato o triflato, como derivado activado del alcohol primario.

15 Los compuestos de fórmula general 27 donde R^{34} significa $H-[CH(OR^4)]_2-$ pueden obtenerse por transformación de los compuestos de fórmula general 25 en los correspondientes haluros, preferentemente en cloruros o bromuros, haciéndolos reaccionar con reactivos organometálicos de
20 acuerdo con métodos conocidos per se, p.e. con bromuro de vinilmagnesio en un disolvente inerte como tetrahidrofurano, y hidroxilándolos según métodos conocidos per se.

Las piperidinas de fórmula general 25, 26 y 27 pueden obtenerse también en forma ópticamente activa. La separación en sus antípodas puede efectuarse de acuerdo con
25 métodos conocidos per se, preferentemente en una etapa inicial de la síntesis, mediante la formación de una sal con un ácido ópticamente activo. Por ejemplo, los compuestos de

fórmula general 18 en que P^{1*} significa bencilo pueden obtenerse en sus formas ópticamente puras por tratamiento con ácido (+)- ó (-)-mandélico y separación de las sales diastereoméricas por cristalización fraccionada. O, en una etapa posterior, por derivatización con una sustancia quiral auxiliar como, por ejemplo, (+)- ó (-)-cloruro de camfamoílo y separación de los productos diastereoméricos por cromatografía y/o cristalización y posterior rotura del enlace con la sustancia quiral auxiliar. Con el fin de determinar la configuración absoluta del derivado de piperidina obtenido, las sales diastereoméricas puras y sus derivados pueden analizarse mediante métodos espectroscópicos convencionales, siendo un método particularmente adecuado la espectroscopía de rayos-X con monocristales.

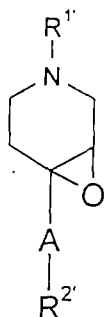
Los compuestos de partida 1 son conocidos en el campo y pueden prepararse de acuerdo con los métodos descritos en W097/09311 o mediante una reacción en donde un compuesto de fórmula 28 o una sal del mismo



en donde A es arileno; R^{1*} es-C^{*}R^{3'}R^{4'}R^{5'}; R^{2'} es-O-alquilo, -O-cicloalquilo, -O-alquenilo, o un grupo -OP² como se ha definido anteriormente, -O-arilo, -O-aralquilo, -O-

aralcoxialquilo, -O-alquilsulfonilo, -O-arilsulfonilo, cloro, bromo o iodo; R^3 es hidrógeno; R^4 es arilo; R^5 es alquilo, cicloalquilo, arilo, alcoxialquilo o hidroxialquilo; y, en donde C^* es un átomo de carbono asimétrico;

5 es epoxidado, seguida opcionalmente del aislamiento del estereoisómero deseado, que resulta en un compuesto de fórmula 29



29

La reacción puede realizarse por transformación de un compuesto de fórmula general 28 en una halohidrina la cual por tratamiento con base proporciona el epóxido de fórmula general 29.

De forma detallada, ejemplos de compuestos conocidos para su uso en estas reacciones de epoxidación son halógenos y compuestos bromo-orgánicos tales como la N-bromosuccinimida, dibromoisocianurato y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína. Es preferente el bromo, especialmente en presencia de un ácido, preferentemente HBr y equivalentes químicos del mismo. Pueden utilizarse disolventes inertes solos o en combinación, en particular, disolventes que son conocidos para su utilización en reacciones de epoxidación

Ejemplos de tales disolventes son éteres lineales o cíclicos, dimetiléter, dietiléter, tetrahidrofurano y monoglima o diglima solos o una combinación tal que se de una miscibilidad suficiente con agua. Un disolvente preferente es el dioxano. Es preferida la citada reacción en presencia de un ácido. Ejemplos de tales ácidos son ácidos ópticamente activos o inactivos como los ácidos hidrohálicos, ácidos sulfónicos y H_2SO_4 . Es particularmente preferente el HBr. En general la citada reacción puede realizarse en un rango amplio de pH. Es preferente un rango de pH desde alrededor de 1 a 4 y particularmente preferente un rango de pH desde alrededor de 1,5 a 3. Un rango de temperaturas desde alrededor de $-20^{\circ}C$ al punto de ebullición del disolvente es adecuado para la reacción de la presente invención. El rango preferente de temperaturas es entre alrededor de $-20^{\circ}C$ a alrededor de $20^{\circ}C$, preferentemente de alrededor de $0^{\circ}C$ a alrededor de $5^{\circ}C$.

La citada reacción es seguida de adición de una base tal como NaOH, KOH, o una base nitrogenada como la trietilamina. Es preferente el uso de NaOH o KOH. El rango de temperatura para la adición de la base es entre $-20^{\circ}C$ y el punto de ebullición del disolvente. Es preferente un rango de temperatura entre $-20^{\circ}C$ y $20^{\circ}C$. Es particularmente preferente la adición de la base entre $0^{\circ}C$ y $5^{\circ}C$. En el caso de que el agente epoxidante reaccione con un compuesto de fórmula 28 sin adición de un ácido, el epóxido puede obtenerse sin utilizar una base.

De acuerdo con el proceso anterior los compuestos de

fórmula 29 se forman como una mezcla de estereoisómeros y en particular como una mezcla de diastereómeros, o se forma solamente uno de los diastereómeros. En un aspecto preferente, uno de los diastereómeros se forma preferentemente.

5 Opcionalmente puede aislarse el estereoisómero deseado, especialmente diastereómero, por métodos conocidos en el campo como la cristalización, cromatografía o destilación, preferentemente la cristalización o cromatografía. Estos métodos también incluyen la formación de sales o derivados
10 de compuestos de fórmula 29 y en paso posterior la separación de estas sales o derivados por los métodos citados. Estos métodos, especialmente métodos para la separación de diastereoisómeros son bien conocidos en el campo y se describen por ejemplo en Houben-Weil, Methods in Organic Chemistry (pp. Vol. E21, p. 81, 91).
15

Los alcoholes alílicos de fórmula general 1 pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula general 29 por reordenamiento del epóxido por una base. Un método preferente es la reacción con un alcoholato metálico como t-butóxido potásico, isopropóxido de aluminio, t-butóxido de
20 titanio (IV), con un amiduro de litio como el diisopropilamiduro de litio o con un compuesto organolítico como el fenil-litio, sec-butil-litio o metil-litio para dar un compuesto de fórmula general 1.

25 Además, un aspecto preferente del proceso anterior es la reacción de un compuesto de fórmula 29 o una sal del mismo, con fenil-litio. Es particularmente preferente la reacción citada, en donde el estereoisómero deseado de un

compuesto de fórmula 29 reacciona con fenil-litio. Los disolventes para esta reacción, por separado o en combinación, son por ejemplo: éteres como el tetrahidrofurano, dietil éter, o tert-butil metil éter, hidrocarburos aromáticos como el tolueno o clorobenceno o piridina. El disolvente preferido depende del reactivo. En el caso del fenil-litio como reactivo, el tert-butil metil éter es un disolvente particularmente preferido.

El reordenamiento del epóxido puede realizarse en un rango de temperatura desde alrededor de -40°C hasta el punto de ebullición del disolvente. Es preferente un rango de temperatura desde alrededor de -25°C hasta 0°C. Es particularmente preferente una temperatura de alrededor de -15°C.

La presente invención se refiere a todos los compuestos de fórmula(I), preparados mediante uno de los procesos anteriormente descritos.

La invención también se refiere a compuestos como se han definido anteriormente para el tratamiento de enfermedades que están asociadas restenosis, glaucoma, infarto cardíaco, presión sanguínea elevada y lesiones en el órgano final, p.e. insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal.

Los compuestos de fórmula(I) y sus sales farmacéuticamente utilizables poseen actividad inhibidora sobre el enzima natural renina. Esta última pasa desde los riñones a la sangre y ocasiona la rotura del angiotensinógeno con la formación del decapeptido angiotensina I que es a continuación escindido en los pulmones, los riñones y otros órganos al octapeptido angiotensina II. La angiotensina II incre-

menta la presión sanguínea no solo directamente por constricción arterial, sino también indirectamente a través de la liberación de la hormona con capacidad de retener ion sodio aldosterona de la glándula adrenal, con lo que está asociado un incremento en el volumen de fluido extracelular. Este aumento se atribuye a la acción de la propia angiotensina II o a la del heptapéptido angiotensina III que se forma a partir de ésta como producto de rotura. Los inhibidores de la actividad enzimática de la renina ocasionan una disminución de la formación de angiotensina I y como consecuencia de ello la formación de una cantidad menor de angiotensina II. La concentración disminuida de esta hormona peptídica activa es la razón directa para la actividad de disminución de la presión sanguínea de los inhibidores de renina.

La potencia in-vitro de los inhibidores de renina puede, tal como ha sido descrito por W. Fischli et al. en Hypertension, Vol. 18(1), 22-31(1991) ó Hypertension Vol. 22(1), 9-17(1993), demostrarse experimentalmente por medio de los ensayos que se describen a continuación. Los ensayos pueden llevarse a cabo en analogía a los descritos por D. T. Pals et al. en Hypertension Vol. 8, 1105-1112(1986) ó J. Boger et al. en J. Med. Chem. 28, 1779-1790(1985) ó J. F. Dellaria et al. en J. Med. Chem. 30, 2137-2144(1987) ó T. Kokubu et al. en Biochem. Biophys. Res. Commun. 118, 929-933(1984):

Ensayo in vitro con renina humana pura:

El ensayo se lleva a cabo en tubos de ensayo Eppendorf. La mezcla de incubación consiste en (1) 100 μ l de renina humana en tampón de renina humana A (disolución de fosfato sódico 0,1 M, pH 7,4, conteniendo 0,1% albúmina de suero bovina, 0,1% azida sódica y ácido etilendiamintetraacético 1 mM), suficiente para una actividad renina de 2-3 ng de angiotensina I/ml/hr.; (2) 145 μ l de tampón A: (3) 30 μ l de 10 mM sustrato tetradecapéptido humano de la renina (hTD) en 10 mM ácido clorhídrico: (4) 15 μ l de dimetil sulfóxido con o sin inhibidor y (5) 10 μ l de una disolución 0,03 molar de sulfato de hidroxiquinolina en agua.

Las muestras se incuban durante tres horas a 37°C y, respectivamente, 4°C en triplicado. Se utilizan muestras de 2 x 100 μ l por tubo de ensayo con objeto de medir la producción de angiotensina I vía RIA (radioinmunoensayo estándar; kit de ensayo clínico en fase sólida). Las reactividades cruzadas del anticuerpo utilizado en RIA son: angiotensina I 100%; angiotensina II 0,0013%; hTD (angiotensina I-Val-Ile-His-Ser-OH) 0,09%. La producción de angiotensina I se determina por diferencia entre el ensayo a 37°C y a 4°C.

Se llevan a cabo los siguientes controles:

(a) Incubación de muestras de hTD sin renina y sin inhibidor a 37°C y 4°C. La diferencia entre estos dos valores proporciona el valor basal de producción de angiotensina I.

(b) Incubación de muestras de hTD con renina, pero

sin inhibidor a 37°C y 4°C. La diferencia entre estos dos valores proporciona el valor máximo de producción de angiotensina I.

Para cada muestra el valor basal de producción de angiotensina I se resta del valor de producción de angiotensina I determinado. La diferencia entre el valor máximo y el valor basal proporciona el valor de la máxima hidrólisis del sustrato (= 100%) por la renina.

Los resultados se expresan en forma de valores de IC₅₀ que indican la concentración de inhibidor a la que la actividad enzimática es inhibida el 50%. Los valores de IC₅₀ se determinan a partir de una curva de regresión lineal a partir de un gráfico logit-log.

Los resultados obtenidos en el ensayo se recopilan en la siguiente tabla:

Tabla

	<u>Compuesto</u>	<u>Valores de IC₅₀ nMol/l</u>
20	A	0,06
	B	0,03
	C	0,08
	D	0,02
25	E	0,07

A = (R)-1-metoxi-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-metoxibenciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxinaftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-propan-2-ol;

B = (R)-1-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-3-(2-metoxi-etoxi)-propan-2-ol;

5 C = (R)-3-[(3S,4R,5R)-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-4-[4-[3-(2-nitro-fenoxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloxi]-propano-1,2-diol;

D = (3S,4R,5R)-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-il]-metanol; y

10 E = dihidrocloruro de (3S,4R,5R)-3-imidazol-1-ilmetil-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidina.

Se apreciará que los compuestos de fórmula general (I) en esta invención pueden estar derivatizados en grupos
15 funcionales para proporcionar derivados de tipo profármaco que son capaces de convertirse de nuevo en los compuestos iniciales in vivo. Ejemplos de tales profármacos incluyen los derivados de tipo éster fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como los metoximetil ésteres,
20 res, metiltiometil ésteres y pivaloiloiloximetil ésteres. Adicionalmente, cualesquiera equivalentes fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (I), similares a los ésteres metabólicamente lábiles, que sean capaces de producir los compuestos iniciales de fórmula general
25 (I) in vivo, están dentro del ámbito de esta invención.

Como se ha mencionado anteriormente, los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula (I) son también un objeto de la presente invención, así como un proceso para

la fabricación de tales medicamentos, el cual proceso comprende incorporar uno o más compuestos de fórmula (I) y, si se desea, una o más sustancias de valor terapéutico adicionales a una forma de administración galénica.

5 Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras o blandas, disoluciones, emulsiones o suspensiones. La administración puede llevarse a cabo también por vía rectal,
10 por ejemplo utilizando supositorios; por vía local o percutánea, por ejemplo utilizando pomadas, cremas, geles o disoluciones; o por vía parenteral, p.e. por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratecal, o transdermal, utilizando por ejemplo disoluciones inyectables. Además ña
15 administración puede llevarse a cabo de forma sublingual o como preparaciones oftalmológicas o en forma de aerosol, por ejemplo en forma de un spray.

Para la preparación de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas o cápsulas de gelatina duras los compuestos de la presente invención pueden mezclarse con excipientes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes. Ejemplos de excipientes adecuados para comprimidos, grageas o cápsulas de gelatina incluyen la lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco o ácido esteárico o sales del
20 mismo.
25

Excipientes adecuados para el uso con cápsulas de gelatina blandas incluyen por ejemplo aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semi-sólidos o líquidos, etc.; se-

gún sea la naturaleza de los ingredientes activos puede darse sin embargo el caso de que no sea necesario ningún excipiente para las cápsulas de gelatina blandas.

Para la preparación de disoluciones y jarabes, los
5 excipientes que pueden utilizarse incluyen por ejemplo agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y glucosa.

Para las disoluciones inyectables, los excipientes que pueden utilizarse incluyen por ejemplo agua, alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales.

10 Para los supositorios, y para la aplicación local o percutánea, los excipientes que pueden utilizarse incluyen por ejemplo aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles semi-sólidos o líquidos.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener tam-
15 bién agentes conservantes, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes, emulsificantes, edulcorantes, colorantes, odorantes, sales para la variación de la presión osmótica, tamponantes, agentes recubrientes o antioxidantes. Como se ha mencionado anteriormente, pueden
20 contener también otros agentes de valor terapéutico.

Es un prerrequisito que todos los adyuvantes utilizados en la fabricación de las preparaciones sea no- tóxicos.

La administración intravenosa, intramuscular u oral
25 es una forma preferente de uso. Las dosificaciones en que se administran los compuestos de fórmula (I) en cantidades efectivas dependen de la naturaleza del ingrediente activo específico, la edad y requerimientos del paciente y el modo

de aplicación. En general, se consideran dosificaciones diarias de alrededor de 1 mg - 1000 mg, preferentemente 10 mg - 300 mg, por día.

Los siguientes ejemplos ilustrarán realizaciones preferentes de la presente invención pero no se pretende que limiten el ámbito de la invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

(R)-1-metoxi-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-propan-2-ol)

(a) 50,0 g (129,7 mmol) de (3S)-4-(4-benciloxi-fenil)-1-[(1R)-fenil-etil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina-3-ol se disolvieron en 700 ml de N,N-dimetilformamida, se trataron en porciones con 41,5 g (alrededor de 1040 mmol) de dispersión de hidruro sódico en aceite refinado (55-65%) y la mezcla de reacción se agitó bajo argon durante 1 hora. A continuación la mezcla se trató en porciones con 153,1 g (519 mmol) de (R)-(-)-2,2-dimetil-4-(hidroximetil)-[1,3]dioxolano-p-toluensulfonato y se agitó durante dos horas. Seguidamente, la mezcla de reacción se vertió sobre 2 litros de hielo-agua y se extrajo tres veces con 750 ml de éter. A continuación Las fases etéreas combinadas se lavaron con agua, se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó en un evaporador rotatorio a un máximo de 40°C. El residuo obtenido de esta forma se cromatografió sobre gel de sílice con cloruro de metileno/acetato de etilo (95/5) . Se obtuvieron así 64,8 g (115 mmol), 88,7%, de (3S)-4-(4-benciloxi-fenil)-3-

[(4S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-1-[(R)-1-fenil-etil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina en forma de sólido amarillo claro; MS: 500 (M+H)⁺

(b) 29,4 g (58,8 mmol) de (3S)-4-(4-benciloxi-fenil)-3-
5 [(4S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-1-[(R)-1-fenil-etil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina se disolvieron en 175 ml de 1,2-dimetoxietano, se enfriaron a 5°C, se trataron con 235,4 ml de una disolución 1,0 M de complejo borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano y se agitó a temperatura
10 tura ambiente durante 5,5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 5°C, se trató lentamente con 110 ml de agua seguidos de 44,3 g (282 mmol) de percarbonato sódico. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 17 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la disolución de reacción se vertió sobre
15 1,6 litros de agua y se extrajo dos veces con 600 ml de diclorometano cada vez. Las fases de diclorometano combinadas se lavaron con agua, se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó en un evaporador rotatorio a un máximo de 40°C.
20 El residuo obtenido de esta forma se cromatografió sobre gel de sílice con diclorometano/acetato de etilo (8/2). Se obtuvieron así 23,1 g (44,6 mmol), 75,8%, de (3R,4R,5S)-4-(4-benciloxi-fenil)-5-[(4S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-1-[(R)-1-fenil-etil]-piperidin-3-ol en forma de
25 sólido incoloro; MS: 518 (M+H)⁺.

(c) 19,2 g (37,1 mmol) de (3R,4R,5S)-4-(4-benciloxi-fenil)-5-[(4S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-1-[(R)-1-fenil-etil]-piperidin-3-ol disueltos en 200 ml metanol se

hidrogenaron en presencia de 3,84 g de catalizador de paladio (10% sobre carbono) durante 23 horas. A continuación se filtró la mezcla de reacción y se evaporó para dar 12 g de (3R,4R,5S)-5-[(4S)-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-

5 ilmetoxi]-4-(4-hidroxi-fenil)-piperidin-3-ol crudo en forma de sólido incoloro; MS: 324,3 (M+H)⁺.

(d) 26,4 g (81,6 mmol) de (3R,4R,5S)-5-[(4S)-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-4-(4-hidroxi-fenil)-piperidin-3-ol crudo se disolvieron en 160 ml dioxano/50 ml agua y se
10 trataron con 20 g (90 mmol) de dicarbonato de di-tert-butilo y 14,4 g (171 mmol) de hidrógenocarbonato sódico. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 1 hora. Se añadieron a continuación 150 ml de NaOH 2N y la mezcla se agitó nuevamente durante 30 minutos más. A continuación
15 se acidificó a pH 7 con 130 ml de disolución de HCl 2N.

Seguidamente, la mezcla de reacción se diluyó con 500 ml de agua se extrajo 3 veces con 500 ml de diclorometano, las fases orgánicas se lavaron dos veces con agua destilada, a continuación se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y
20 se concentró a vacío de trompa de agua. El producto crudo así obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con diclorometano/acetato de etilo (7/3). Se obtuvieron así 29,4 g (69,4 mmol), 85% de ácido (3S,4R,5R)-3-[(4S)-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-5-hidroxi-4-(4-hidroxi-
25 fenil)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite marrón claro; MS: 424,3 (M+H)⁺.

(e) Una disolución de 18 g (42,5 mmol) de ácido (3S,4R,5R)-3-[(4S)-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-5-hidroxi-4-

(4-hidroxi-fenil)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en 120 ml de N,N-dimetilformamida se trató sucesivamente con 13,6 g (63,8 mmol) de 1-(3-cloro-propoximetil)-2-metoxi-benceno (WO 97/09311) y 8,8 g (63,8 mmol) de carbonato potásico. Esta mezcla se agitó a 120°C durante 16 horas. A continuación, se filtró, se concentró hasta unos pocos mililitros, se vertió sobre 800 ml de una mezcla de hielo/agua y se extrajo tres veces con 300 ml de éter cada vez. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con una pequeña cantidad de agua, se secó sobre sulfato magnésico, se evaporó a presión reducida y se secó a alto vacío. El producto crudo así obtenido se separó sobre gel de sílice utilizando una mezcla de diclorometano/acetato de etilo (7/3) como eluyente y rindió 24,5 g (40,6 mmol), 95,6%, ácido (3S,4R,5R)-3-[(4S)-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-5-hidroxi-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite ligeramente amarillo; MS: 602,3 (M+H)⁺.

(f) 24,5 g (40,6 mmol) de ácido (3S,4R,5R)-3-[(4S)-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-5-hidroxi-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster y 12,6 g (60,9 mmol) de 3-clorometil-1-metoxi-naftaleno [ejemplo 1)(α)] se disolvieron en 150 ml de N,N-dimetilformamida bajo argon y a continuación se añadieron 6,50 g (162 mmol) de dispersión de hidruro sódico (55% en aceite mineral. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre 600 ml de hielo-agua, el producto se

extrajo 3 veces con 300 ml de éter, las fases orgánicas se lavaron dos veces con agua destilada, a continuación se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró a vacío de trompa de agua. El producto crudo así obtenido se

5 cromatografió sobre gel de sílice utilizando una mezcla de diclorometano/acetato de etilo (95/5) como eluyente y rindió 28,5 g (36,9 mmol), 90,9%, de ácido (3S,4R,5R)-3-[(4S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-

10 ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite incoloro; MS: 772,5 (M+H)⁺.

(g) Se disolvieron 28,5 g (36,9 mmol) de ácido (3S,4R,5R)-3-[(4S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-

15 ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en 150 ml de metanol abs. a 0°C. A continuación se añadieron gota a gota 118 ml (236 mmol) de ácido clorhídrico en metanol (2,0 molar) a 5°C máx. Seguidamente la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de 22 horas, la mezcla de

20 reacción se vertió sobre disolución enfriada en hielo de hidrógenocarbonato sódico (1 l, 60 g de hidrógenocarbonato sódico) y el producto se extrajo tres veces con 500 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se lavaron con agua destilada, a continuación se secó sobre sulfato magnésico, se

25 filtró y se concentró a vacío de trompa de agua. Se obtuvieron así 20,9 g (33,1 mmol), 90%, de (R)-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-propano-1,2-diol en

forma de aceite incoloro; MS: 632,4 (M+H)⁺.

(h) Se disolvieron 20,9 g (33,1 mmol) de (R)-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-propano-1,2-diol en 5 357 ml de dioxano/178 ml agua y se trataron con 7,6 g (35,0 mmol) de dicarbonato de di-tert-butilo y 6,3 g (74,7 mmol) de hidrógenocarbonato sódico. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 1 hora. Se añadieron entonces 150 ml de NaOH 2 N y la mezcla se agitó nuevamente durante 30 10 minutos más. A continuación se acidificó a pH 7 con 130 ml de disolución de HCl 2N. Seguidamente, la mezcla de reacción se diluyó con 600 ml de agua se extrajo 3 veces con 500 ml de diclorometano, las fases orgánicas se lavaron dos veces con agua destilada, a continuación se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró a vacío de trompa 15 de agua. El producto crudo así obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con diclorometano/metanol (10/0 a 9/1). Se obtuvieron así 23,7 g (32,3 mmol), 97,6%, de ácido (3S,4R,5R)-3-[(2R)-2,3-dihidroxi-propoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma 20 de aceite incoloro; MS:732,5 (M+H)⁺.

(i) Se disolvieron 23,65 g (32,3 mmol) de ácido (3S,4R,5R)-3-[(2R)-2,3-dihidroxi-propoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-bencil- 25 oxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en 118 ml de piridina y se trató con agitación rápida con 31,1 g (162 mmol) de toluen-4-sulfocloruro. Después de agitar 15 minutos a

temperatura ambiente, se añadieron 140 ml de agua y 140 ml de tetrahidrofurano y se continuo la agitación durante 40 minutos más. Seguidamente, la mezcla de reacción se diluyó con 1 l de agua, se extrajo 3 veces con 500 ml de diclorometano, las fases orgánicas se lavaron tres veces con 400 ml de disolución 1N de HCl y dos veces con agua destilada. A continuación se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró a vacío de trompa de agua. El producto crudo así obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con diclorometano/acetato de etilo (9/1) para dar 21,2 g de una mezcla de los tosilatos primario y secundario. La separación en una columna de gel de sílice de HPLC utilizando hexano/isopropanol como eluyente rindió 18,5 g (20,9 mmol), 64,6% de ácido (3S,4R,5R)-3-[(2S)-2-hidroxi-3-(toluen-4-sulfoniloxi)-propoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite incoloro [MS: 886,4 (M+H)⁺] y 1,3 g (1,47 mmol), 4,5% de ácido (3S,4R,5R)-3-[(2R)-3-hidroxi-2-(toluen-4-sulfoniloxi)-propoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite incoloro; MS: 886,4 (M+H)⁺.

(j) Se disolvieron 18,5 g (20,9 mmol) de ácido (3S,4R,5R)-3-[(2S)-2-hidroxi-3-(toluen-4-sulfoniloxi)-propoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en 530 ml de dimetilsulfóxido y se trató a temperatura ambiente con agitación con 90,7 ml (454 mmol) de disolu-

ción 5M de hidróxido sódico. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 1 hora, se diluyó con 800 ml de agua y se extrajo dos veces con 400 ml de éter. Las fases orgánicas se lavaron dos veces con agua destilada, a continuación se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró a vacío de trompa de agua. Se obtuvieron así 14,7 g (20,6 mmol), 99% de ácido (3R,4R,5S)-4-[4-[3-(2-metoxibenciloxi)-propoxi]-fenil]-3-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-5-[(2R)-oxiranilmetoxi]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite incoloro; MS: 714,3 (M+H)⁺.

(k) Se disolvieron 14,7 g (20,6 mmol) de ácido (3R,4R,5S)-4-[4-[3-(2-metoxibenciloxi)-propoxi]-fenil]-3-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-5-[(2R)-oxiranilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico tert-butil éster en 98 ml N,N-dimetilformamida y se trató a temperatura ambiente con agitación con 21,9 ml (118 mmol) de disolución 5,4M de metilato sódico en metanol. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 16 horas, se diluyó con 400 ml de agua y se extrajo dos veces con 300 ml de éter. Las fases orgánicas se lavaron dos veces con agua destilada, a continuación se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró a vacío de trompa de agua. Se obtuvieron así 15,3 g (20,5 mmol), 99,5% de ácido (3S,4R,5R)-3-[(2R)-2-hidroxi-3-metoxi-propoxi]-4-[4-[3-(2-metoxibenciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite incoloro; MS: 746,4 (M+H)⁺.

(1) Se disolvieron 15,3 g (20,5 mmol) de ácido (3S,4R,5R)-3-[(2R)-2-hidroxi-3-metoxi-propoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en 70 ml de metanol abs. a 0°C. A continuación se añadieron gota a gota a 5°C máx 118 ml (236 mmol) de ácido clorhídrico en metanol (2,0 molar). Seguidamente la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de 22 horas la mezcla de reacción se vertió sobre enfriada con hielo disolución de hidrógenocarbonato sódico (1 l, 60 g de hidrógenocarbonato sódico) y el producto se extrajo tres veces con 500 ml de diclorometano, las fases orgánicas se lavaron con agua destilada, a continuación se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró a vacío de trompa de agua. El producto crudo así obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con diclorometano/metanol (95/5). Se obtuvieron así 9,3 g (14,4 mmol), 70,2%, de (R)-1-metoxi-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-propan-2-ol en forma de aceite incoloro; MS: 646,3 (M+H)⁺

Preparación de 3-clorometil-1-metoxi-naftaleno:

(α) Se disolvieron 15,0 g (79,7 mmol) de (4-metoxi-naftalen-2-il)-metanol [Chem. Pharm. Bull. 19 (6), 1245-1256 (1971)] en 100 ml de diclorometano. La disolución se trató con 20 ml de trietilamina, se enfrió a -50°C y se trató lentamente con 9,3 ml (119,5 mmol) cloruro de metanosulfonilo. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas, se concentró a vacío

de trompa de agua, se redisolvió en 80 ml de tetrahidrofurano, se trató con 11,25 g de hidrógenocarbonato sódico y se agitó durante otras 2 horas. La suspensión se diluyó a continuación con 500 ml de agua y se extrajo tres veces con 5 300 ml de acetato de etilo, las fases orgánicas se lavaron una vez con agua destilada, a continuación se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró a vacío de trompa de agua. El producto crudo así obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con pentano/diclorometano (4/1). 10 Se obtuvieron así 11,9 g (57,5 mmol), 72,5% 3-clorometil-1-metoxi-naftaleno en forma de un sólido incoloro; MS: 206 (M)⁺.

Ejemplo 2

(S)-1-metoxi-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin- 15 3-iloxi]-propan-2-ol

(a) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1(j) el ácido (3S,4R,5R)-3-[(2R)-3-hidroxi-2-(toluen-4-sulfoniloxi)-propoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin- 20 1-carboxílico tert-butil éster [ejemplo 1) (i)] se trató con hidróxido sódico en dimetilsulfóxido para rendir el ácido (3R,4R,5S)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-3-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-5-[(2S)-oxiranilmetoxi]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en 25 forma de aceite incoloro; MS: 714,3 (M+H)⁺.

(b) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1(k) el ácido (3R,4R,5S)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-

propoxi]-fenil]-3-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-5-[(2S)-
oxiranilmetoxi]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se
trató con metilato sódico en N,N-dimetilformamida para ren-
dir el ácido (3S,4R,5R)-3-[(2S)-2-hidroxi-3-metoxi-
5 propoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-
metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-
butil éster en forma de aceite incoloro; MS: 746,4 (M+H)⁺.

(c) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejem-
plo 1) (l) el ácido (3S,4R,5R)-3-[(2S)-2-hidroxi-3-metoxi-
10 propoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-
metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-
butil éster se desprotegió con HCl en metanol para rendir
el (2S)-1-metoxi-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-metoxi-
benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-
15 ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-propan-2-ol en forma de aceite
incoloro; MS: 646,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

(R)-1-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-
fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-
20 3-(2-metoxi-etoxi)-propan-2-ol

(a) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejem-
plo 1(k) el ácido (3R,4R,5S)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-
propoxi]-fenil]-3-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-5-[(2R)-
oxiranilmetoxi]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se
25 trató con 2-metoxi-etilato sódico (preparado a partir de 2-
metoxi-etanol y hidruro sódico) para dar el ácido
(3S,4R,5R)-3-[(2R)-2-hidroxi-3-(2-metoxi-etoxi)-propoxi]-4-
[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-

naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite incoloro; MS: 790,4 (M+H)⁺.

(b) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1) (1) el ácido (3S,4R,5R)-3-[(2R)-2-hidroxi-3-(2-metoxi-etoxi)-propoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se desprotegió con HCl en metanol para rendir el (R)-1-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-3-(2-metoxi-etoxi)-propan-2-ol en forma de aceite incoloro; MS: 690,3 (M+H).

Ejemplo 4

(R)-1-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-3-metilamino-propan-2-ol

(a) Se disolvieron 50 mg (0,070 mmol) de ácido (3R,4R,5S)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-3-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-5-[(2R)-oxiranilmetoxi]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en 0,45 ml (3,6 mmol) de disolución 8,03 M de metilamina en etanol. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 70°C en un recipiente cerrado. La mezcla de reacción se concentró a continuación a vacío de trompa de agua y el producto crudo obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con diclorometano/ metanol/ amoníaco ac. sat. (95/5/0,1). Se obtuvieron así 52,2 mg (0,049 mmol), 70% de ácido (3S,4R,5R)-3-[(2R)-2-hidroxi-3-metilamino-propoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-

1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite incoloro;

MS: 745,5 (M+H)⁺.

(b) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejem-

plo 1) (1) el ácido (3S,4R,5R)-3-[(2R)-2-hidroxi-3-

5 metilamino-propoxi)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-

fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-

carboxílico tert-butil éster se desprotegió con HCl en me-

tanol para rendir el (R)-1-[(3S,4R,5R)-[4-[3-(2-metoxi-

benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-

10 ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-3-metilamino-propan-2-ol en

forma de aceite incoloro; MS: 645,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

2-[3-[4-[(3S,4R,5R)-3-[(2R)-2,3-dihidroxi-propoxi]-5-(4-

metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-4-il]-fenoxi]-

15 propoxi]-benzonitrilo

(a) Se disolvieron 50,0 g (416 mmol) de 2-hidroxi-

benzonitrilo y 101 g (499 mmol) de 1,3-dibromo-propano en

450 ml de 2-butanona. Se añadieron a continuación 138 g

(997 mmol) de carbonato potásico y la mezcla de reacción se

20 agitó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a tem-

peratura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se

concentró a vacío de trompa de agua. Seguidamente se aña-

dieron 250 ml de hielo-agua y el producto se extrajo tres

veces con 200 ml diclorometano. Las fases orgánicas se la-

25 varon con disolución de carbonato potásico al 10% seguida

de agua destilada, a continuación se secó sobre sulfato

magnésico, se filtró y se concentró a vacío de trompa de

agua. El producto crudo así obtenido cristalizó, los cris-

tales se filtraron y se lavaron con hexano. Se obtuvieron así 44,8 g (187 mmol), 44,9% de 2-(3-bromo-propoxi)-benzonitrilo en forma de sólido incoloro; MS: 239, 241 (M)⁺.

(b) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1) (e) el ácido (3S,4R,5R)-3-[(4S)-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-5-hidroxi-4-(4-hidroxi-fenil)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se trató con 2-(3-bromo-propoxi)-benzonitrilo para rendir el ácido (3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-ciano-fenoxi)-propoxi]-fenil]-3-[(4S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-5-hidroxi-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite incoloro; MS: 583 (M+H)⁺.

(c) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1) (f) el ácido (3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-ciano-fenoxi)-propoxi]-fenil]-3-[(4S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-5-hidroxi-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se hizo reaccionar con 3-clorometil-1-metoxi-naftaleno [ejemplo 1(α)] para rendir el ácido (3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-ciano-fenoxi)-propoxi]-fenil]-3-[(4S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite incoloro; MS: 753 (M+H)

(d) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1) (g) el ácido (3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-ciano-fenoxi)-propoxi]-fenil]-3-[(4S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se desprotegió con HCl en metanol para rendir el 2-[3-[4-[(3S,4R,5R)-3-[(2R)-2,3-

dihidroxi-propoxi]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-
piperidin-4-il]-fenoxi]-propoxi]-benzonitrilo en forma de
espuma blanca; MS: 613 (M+H)⁺.

Ejemplo 6

5 2-[3-[4-[(3S,4R,5R)-3-[(2R)-2-hidroxi-3-metoxi-propoxi]-5-
(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-4-il]-fenoxi]-
propoxi]-benzonitrilo

(a) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejem-
plo 1(h) el 2-[3-[4-[(3S,4R,5R)-3-[(2R)-2,3-dihidroxi-
10 propoxi]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-4-il]-
fenoxi]-propoxi]-benzonitrilo se trató con dicarbonato de
di-tert-butilo para rendir el ácido (3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-
ciano-fenoxi)-propoxi]-fenil]-3-[(2R)-2,3-dihidroxi-
propoxi]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-
15 carboxílico tert-butil éster en forma de aceite incoloro;
MS: 713 (M+H)⁺.

(b) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejem-
plo 1) (i) el ácido (3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-ciano-fenoxi)-
propoxi]-fenil]-3-[(2R)-2,3-dihidroxi-propoxi]-5-(4-metoxi-
20 naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil
éster se trató con toluen-4-sulfocloruro para rendir el
ácido (3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-ciano-fenoxi)-propoxi]-fenil]-
3-[(2S)-2-hidroxi-3-(toluen-4-sulfonilo)-propoxi]-5-(4-
metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-
25 butil éster en forma de espuma incolora; MS: 868 (M+H⁺).

(c) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejem-
plo 1) (j) el ácido (3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-ciano-fenoxi)-
propoxi]-fenil]-3-[(2S)-2-hidroxi-3-(toluen-4-sulfonilo)-

propoxi]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se trató con disolución de hidróxido sódico en dimetilsulfóxido para rendir el ácido (3R,4R,5S)-4-[4-[3-(2-ciano-fenoxi)-propoxi]-fenil]-3-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-5-[(2R)-oxiranilmetoxi]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite incoloro; MS: 695 (M+H)⁺.

(d) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1 (k) el ácido (3R,4R,5S)-4-[4-[3-(2-ciano-fenoxi)-propoxi]-fenil]-3-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-5-[(2R)-oxiranilmetoxi]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se trató con metóxido sódico en N,N-dimetilformamida para rendir el (3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-ciano-fenoxi)-propoxi]-fenil]-3-[(2R)-2-hidroxi-3-metoxi-propoxi]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de espuma incolora; MS: 727 (M+H)⁺.

(e) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1 (l) el ácido (3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-ciano-fenoxi)-propoxi]-fenil]-3-[(2R)-2-hidroxi-3-metoxi-propoxi]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se desprotegió con HCl en metanol para rendir el 2-[3-[4-[(3S,4R,5R)-3-[(2R)-2-hidroxi-3-metoxi-propoxi]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-4-il]-fenoxi]-propoxi]-benzonitrilo en forma de aceite incoloro; MS: 627 (M+H)⁺.

Ejemplo 7

2-[3-[4-[(3S,4R,5R)-3-[(2R)-2-hidroxi-3-(2-metoxi-etoxi)-propoxi]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-4-il]-fenoxi]-propoxi]-benzonitrilo

- 5 (a) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1 (k) el ácido (3R,4R,5S)-4-[4-[3-(2-ciano-fenoxi)-propoxi]-fenil]-3-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-5-[(2R)-oxiranilmetoxi]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se trató con 2-metoxi-etilato sódico (preparado a partir de 2-
- 10 metoxi-etanol y hidruro sódico) para dar el ácido (3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-ciano-fenoxi)-propoxi]-fenil]-3-[(2R)-2-hidroxi-3-(2-metoxi-etoxi)-propoxi]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite incoloro MS: 771 (M+H)⁺.
- 15 (b) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1 (l) el ácido (3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-ciano-fenoxi)-propoxi]-fenil]-3-[(2R)-2-hidroxi-3-(2-metoxi-etoxi)-propoxi]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-
- 20 carboxílico tert-butil éster se desprotegió con HCl en metanol para rendir el 2-[3-[4-[(3S,4R,5R)-3-[(2R)-2-hidroxi-3-(2-metoxi-etoxi)-propoxi]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-4-il]-fenoxi]-propoxi]-benzonitrilo en forma de espuma incolora; MS: 671 (M+H)⁺.

Ejemplo 8

- 25 (R)-3-[(3S,4R,5R)-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-4-[4-[3-(2-nitro-fenoxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloxi]-propano-1,2-diol

(a) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejem-

plo 5) (a) se trató 2-nitrofenol con carbonato sódico seguido de 1,3-dibromo-propano en N,N-dimetilformamida para rendir el 1-(3-bromo-propoxi)-2-nitro-benceno en forma de sólido ligeramente verdoso; MS: 259, 261 (M)⁺.

5 (b) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1) (e) el ácido (3S,4R,5R)-3-[(4S)-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-5-hidroxi-4-(4-hidroxi-fenil)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se trató con el ácido 1-(3-bromo-propoxi)-2-nitro-benceno para rendir el
10 ácido (3S,4R,5R)-3-[(4S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-5-hidroxi-4-[4-[3-(2-nitro-fenoxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite incoloro; MS: 603 (M+H)⁺.

(c) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1) (f) el ácido (3S,4R,5R)-3-[(4S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-5-hidroxi-4-[4-[3-(2-nitro-fenoxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se hizo reaccionar con 3-clorometil-1-metoxi-naftaleno [ejemplo 1) (α)] para rendir el ácido (3S,4R,5R)-
15 3-[(4S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-4-[4-[3-(2-nitro-fenoxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite incoloro; MS: 773 (M+H)⁺.

(d) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1) (g) el ácido (3S,4R,5R)-3-[(4S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-
25 4-[4-[3-(2-nitro-fenoxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se desprotegió con HCl en me-

tanol para rendir el (R)-3-[(3S,4R,5R)-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-4-[4-[3-(2-nitro-fenoxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloxi]-propano-1,2-diol en forma de sólido amarillo claro; MS: 633 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 9

(R)-1-[(3S,4R,5R)-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-4-[4-[3-(2-nitro-fenoxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloxi]-3-[1,2,4]triazol-1-il-propan-2-ol

(a) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1 (h) el (R)-3-[(3S,4R,5R)-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-4-[4-[3-(2-nitro-fenoxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloxi]-propano-1,2-diol se trató con dicarbonato de di-tert-butilo para rendir el (3S,4R,5R)-3-[(2R)-2,3-dihidroxi-propoxi]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-4-[4-[3-(2-nitro-fenoxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de espuma ligeramente amarilla; MS: 733 (M+H)⁺.

(b) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1(i) el ácido (3S,4R,5R)-3-[(2R)-2,3-dihidroxi-propoxi]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-4-[4-[3-(2-nitro-fenoxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se trató con toluen-4-sulfocloruro para rendir el (3S,4R,5R)-3-[(2S)-2-hidroxi-3-(toluen-4-sulfoniloxi)-propoxi]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-4-[4-[3-(2-nitro-fenoxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de espuma de color amarillo claro; MS: 887 (M)⁺.

(c) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejem-

- plo 1) (j) el ácido (3S,4R,5R)-3-[(2S)-2-hidroxi-3-(toluen-4-sulfonilo)-propoxi]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-4-[4-[3-(2-nitro-fenoxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se trató con disolución de hidróxido sódico en dimetilsulfóxido para rendir el ácido (3R,4R,5S)-3-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-4-[4-[3-(2-nitro-fenoxi)-propoxi]-fenil]-5-[(2R)-oxiranilmetoxi]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de espuma de color amarillo claro; MS: 715 (M+H)⁺.
- 10 (d) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1) (k) el ácido (3R,4R,5S)-3-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-4-[4-[3-(2-nitro-fenoxi)-propoxi]-fenil]-5-[(2R)-oxiranilmetoxi]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se trató con [1,2,4]triazol y hidruro sódico en N,N-dimetilformamida para rendir el ácido (3S,4R,5R)-3-[(2R)-2-hidroxi-3-[1,2,4]triazol-1-il-propoxi]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-4-[4-[3-(2-nitro-fenoxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite incoloro; MS: 784 (M+H)⁺.
- 15 20 (e) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1) (l) el ácido (3S,4R,5R)-3-[(2R)-2-hidroxi-3-[1,2,4]triazol-1-il-propoxi]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-4-[4-[3-(2-nitro-fenoxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se desprotegió con HCl en metanol para rendir el (R)-1-[(3S,4R,5R)-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-4-[4-[3-(2-nitro-fenoxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloxi]-3-[1,2,4]triazol-1-il-propan-2-ol en forma de aceite incoloro; MS: 684 (M+H)⁺.
- 25

Ejemplo 10

(R)-1-imidazol-1-il-3-[(3S,4R,5R)-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-4-[4-[3-(2-nitro-fenoxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloxi]-propan-2-ol

5 (a) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1) (k) el ácido (3R,4R,5S)-3-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-4-[4-[3-(2-nitro-fenoxi)-propoxi]-fenil]-5-[(2R)-oxiranilmetoxi]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se trató con imidazol y hidruro sódico en N,N-dimetilformamida
10 para rendir el (3S,4R,5R)-3-[(2R)-2-hidroxi-3-imidazol-1-il-propoxi)-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-4-[4-[3-(2-nitro-fenoxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite incoloro; MS: 783 (M+H)⁺.

(b) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1) (l) el ácido (3S,4R,5R)-3-[(2R)-2-hidroxi-3-imidazol-1-il-propoxi)-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-4-[4-[3-(2-nitro-fenoxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se desprotegió con HCl en metanol para rendir el (R)-1-imidazol-1-il-3-[(3S,4R,5R)-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-4-[4-[3-(2-nitro-fenoxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloxi]-propan-2-ol en forma de
20 espuma incolora; MS: 683 (M+H)⁺.

Ejemplo 11

(R)-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(5-fluoro-2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-propano-1,2-diol

(a) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1) (e) el ácido (3S,4R,5R)-3-[(4S)-(2,2-dimetil-

[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-5-hidroxi-4-(4-hidroxi-fenil)-piperidina-1-carboxílico tert-butil éster se trató con bromuro de alilo en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico para rendir el ácido (3S,4R,5R)-4-(4-aliloxi-fenil)-3-(4S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-5-hidroxi-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite incoloro; MS: 464 (M+H)⁺.

(b) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1) (f) el ácido (3S,4R,5R)-4-(4-aliloxi-fenil)-3-[(4S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-5-hidroxi-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se hizo reaccionar con 3-clorometil-1-metoxi-naftaleno [ejemplo 1) (α)] para rendir el ácido (3S,4R,5R)-4-(4-aliloxi-fenil)-3-[(S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite incoloro; MS: 634 (M+H)⁺.

(c) 0,40 g (0,63 mmol) de (3S,4R,5R)-4-(4-aliloxi-fenil)-3-[(S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster, 1,4 mg (0,0063 mmol) de acetato de paladio II y 3,3 mg (0,0126 mmol) de trifenilfosfina se disolvieron en 2 ml de tetrahidrofurano. Después de enfriar a 5°C, se añadieron 21,7 mg (0,947 mmol) de borohidruro de litio y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas sin enfriar. Seguidamente, la mezcla de reacción se enfrió nuevamente a 5°C y se trató con 0,32 ml de acetona y se diluyó entonces con 5 ml de disolución saturada de hidrógenocarbonato sódico y se extrajo dos veces con 5 ml de éter. Las fases orgánicas

combinadas se lavaron una vez con una pequeña cantidad de agua, se secó sobre sulfato magnésico, se evaporó a presión reducida y se secó a alto vacío. El producto crudo así obtenido se separó sobre gel de sílice utilizando una mezcla
5 de diclorometano/acetato de etilo (4/1) como eluyente y rindió 0,343 g (0,578 mmol), 91,5%, de ácido (3S,4R,5R)-3-[(4S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-4-(4-hidroxi-fenil)-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite incoloro;
10 MS: 594 (M+H)⁺.

(d) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1 (e) el ácido (3S,4R,5R)-3-[(4S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-4-(4-hidroxi-fenil)-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil
15 éster se trató con 2-(3-cloro-propoximetil)-4-fluoro-1-metoxi-benceno [ejemplo 11 (α)] para rendir el ácido (3S,4R,5R)-3-[(4S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-4-[4-[3-(5-fluoro-2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-
20 butil éster en forma de aceite amarillo claro; MS: 790 (M+H)⁺.

(e) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1) (g) el ácido (3S,4R,5R)-3-[(4S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-4-[4-[3-(5-fluoro-2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-
25 ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se desprotegió con HCl en metanol para rendir el (R)-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(5-fluoro-2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-

-65-

fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-propano-1,2-diol en forma de sólido amorfo; MS: 650 (M+H)⁺.

Preparación de 2-(3-cloro-propoximetil)-4-fluoro-1-metoxi-benceno

- 5 (α) Se disolvieron 0,870 g (5,00 mmol) de 2-clorometil-4-fluoro-1-metoxi-benceno [B. Maziere, N. Dat-Xuong, Chim. Ther. (3), 1-9 (1968)] y 0,83 ml de 3-cloro-1-propanol en 4,8 ml de N,N-dimetilformamida. Se añadieron 0,267 g (6,23 mmol) de hidruro sódico (55% dispersión en aceite mineral)
- 10 en pequeñas porciones a lo largo de 2 horas manteniendo la temperatura a 10-15°C. Después de agitar 1 hora a temperatura ambiente, se añadieron 0,032 g (0,75 mmol) de dispersión de hidruro sódico y la mezcla se agitó 3 horas más. Seguidamente, la mezcla de reacción se vertió sobre 50 ml
- 15 de hielo-agua y se extrajo tres veces con 100 ml de éter. A continuación, las fases etéreas combinadas se lavaron con agua, se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó en un evaporador rotatorio a un máximo de 40°C. El residuo (1,5 g) obtenido de esta forma se cromatografió sobre gel de
- 20 sílice con diclorometano/hexano (1:1). Se obtuvieron así 0,928 g (3,99 mmol), 80%, 2-(3-cloro-propoximetil)-4-fluoro-1-metoxi-benceno en forma de aceite incoloro: MS: 232, 234 (M)⁺.

Ejemplo 12

- 5 (R)-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-cloro-fenoxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-propano-1,2-diol

(a) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejem-

plo 1) (e) el ácido (3S,4R,5R)-3-[(4S)-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-5-hidroxi-4-(4-hidroxi-fenil)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se trató con 1-(3-bromo-propoxi)-2-cloro-benceno (WO 97/09311) para rendir el
5 ácido (3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-cloro-fenoxi)-propoxi]-fenil]-3-[(4S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-5-hidroxi-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite incoloro; MS: 592,3 (M+H)⁺.

(b) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo
10 plo 1) (f) el ácido (3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-cloro-fenoxi)-propoxi]-fenil]-3-1 (4S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-5-hidroxi-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se hizo reaccionar con 3-clorometil-1-metoxi-naftaleno [ejemplo 1) (α)] para rendir el ácido (3S,4R,5R)-4-[4-L3-
15 (2-cloro-fenoxi)-propoxi]-fenil]-3-[(4S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite incoloro; MS: 762,3 (M+H)⁺.

(c) De forma análoga al procedimiento descrito en el
20 ejemplo 1 (g) el ácido (3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-cloro-fenoxi)-propoxi]-fenil]-3-[(4S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se desprotegió con HCl en metanol para rendir el (R)-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-cloro-
25 fenoxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-propano-1,2-diol en forma de aceite incoloro; MS: 622,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 13

(R)-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-Metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-ilmetoxi]-propano-1,2-diol

5 (a) A una disolución caliente de 40,2 g (70,6 mmol) de (3RS,4RS,5SR)-1-bencil-4-(4-metoxi-fenil)-5-tritiloximetil-piperidin-3-ol [WO 9709311, Ejemplo 148 (c)] en 600 ml de acetato de etilo y 200 ml de metanol, se añadieron 6,4 g (42,3 mmol) de ácido L (+)-mandélico, disueltos en 20 ml de
10 metanol, y la mezcla se calentó a reflujo. Se destiló el disolvente hasta la aparición del primer material sólido. A continuación, la disolución se enfrió a temperatura ambiente con agitación. El sólido formado se filtró y se secó a vacío. Después de dos cristalizaciones se obtuvieron 17,2 g
15 de (3R,4R,5S)-1-bencil-4-(4-metoxi-fenil)-5-tritiloximetil-piperidin-3-ol (S)-hidroxi-fenil-acetato en forma de cristales incoloros; e.e.>99,5% (La pureza óptica se determinó mediante cromatografía de gases después de la hidrogenólisis con paladio sobre carbono en metanol y tratamiento con
20 cloruro de hidrógeno en metanol para obtener el derivado desprotegido el cual a continuación se trifluoroacetiló).

(b) 33,3 (46,13 mmol) de (3R,4R,5S)-1-bencil-4-(4-metoxi-fenil)-5-tritiloximetil-piperidin-3-ol (S)-hidroxi-fenil-acetato se trataron con una disolución acuosa fría de 7,3 g
25 (69,2 mmol) de carbonato sódico en 100 ml de agua y 600 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces con 200 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evapo-

raron a presión reducida para rendir 25 g de (3R,4R,5S)-1-bencil-4-(4-metoxi-fenil)-5-tritiloximetil-piperidin-3-ol en forma de un aceite incoloro que se utilizó directamente sin purificación adicional.

5 La base cruda se disolvió en 800 ml de diclorometano y se enfrió a -78°C . Seguidamente, se añadieron gota a gota con agitación 131,5 ml (131,5 mmol) de tribromuro de boro (1 M en diclorometano) de manera que la temperatura se mantuviera alrededor de -65°C . Una vez completada la adición, la
10 mezcla de reacción se dejó calentar durante una noche. Para completar la reacción se añadieron otros 43,8 ml (43,83 mmol) de tribromuro de boro en las condiciones mencionadas, y después de 7 horas más de agitación a temperatura ambiente la reacción fue completa. A continuación la mezcla de
15 reacción se enfrió a 0°C y el producto precipitado se aisló por filtración. Las aguas madres se concentraron a la mitad de su volumen y se enfriaron a 0°C y se obtuvo una segunda porción de producto sólido. Las fracciones combinadas se secaron a alto vacío durante 15 horas a temperatura ambiente para dar 18,8 g de hidrobromuro de (3R,4R,5S)-1-bencil-
20 5-hidroximetil-4-(4-hidroxi-fenil)-piperidin-3-ol [MS: 314 (M+H)⁺] en forma de un sólido amarillento. El producto crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

(c) La disolución de 18,6 g (47,2 mmol) de hidrobromuro de
25 (3R,4R,5S)-1-bencil-5-hidroximetil-4-(4-hidroxi-fenil)-piperidin-3-ol crudo en 250 ml de metanol se purgó con argon, se trató con 1,5 g de paladio sobre carbono (10%) y se hidrogenó exhaustivamente a temperatura ambiente a presión

atmosférica durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre Dicalit y el residuo se lavó dos veces con 100 ml de metanol caliente. Las soluciones de metanol se combinaron y se evaporaron a presión reducida para rendir 12,79 g
5 de hidrobromuro de (3R,4R,5S)-5-hidroximetil-4-(4-hidroxifenil)-piperidin-3-ol [MS: 223 (M)⁺] en forma de una espuma amarillenta que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

(d) Se dispersaron 12,79 g (42,05 mmol) del hidrobromuro de
10 (3R,4R,5S)-5-hidroximetil-4-(4-hidroxifenil)-piperidin-3-ol crudo y 7,1 g (84,1 mmol) de hidrógenocarbonato en 60 ml de agua y 60 ml de dioxano. Se añadió gota a gota a temperatura ambiente una disolución de 9,6 g (44,1 mmol) de dicarbonato de di-tert-butilo en 60 ml de dioxano. Una vez
15 acabada la adición se continuó agitando durante 18 horas a temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se diluyó con 300 ml de agua y se extrajo con 300 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces con 150 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas
20 combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a presión reducida. El residuo obtenido de esta forma se cromatografió sobre gel de sílice con una mezcla 95:5 de diclorometano y metanol. Se obtuvieron así 11,2 g de ácido (3R,4R,5S)-3-hidroxi-5-hidroximetil-4-(4-hidroxifenil)-
25 piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de una espuma amarillenta; MS: 324 (M+H)⁺.

(e) 11,2 g (34,63 mmol) de ácido (3R,4R,5S)-3-hidroxi-5-hidroximetil-4-(4-hidroxifenil)-piperidin-1-carboxílico

tert-butil éster se agitaron junto con 7,7 g (55,41 mmol) de carbonato potásico y 8,9 g (1,2 moleq) de 1-(3-cloropropoximetil)-2-metoxi-benceno en N,N-dimetilformamida a 100-110°C durante 18 horas. Para completar la reacción se
5 añadieron otros 1,5 g (0,2 moleq) de 1-(3-cloropropoximetil)-2-metoxi-benceno y la mezcla se agitó a 100-110°C durante 12 horas más. Seguidamente la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con 540 ml de agua y 400 ml de diclorometano. La fase acuosa se
10 separó y se extrajo dos veces con 250 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a presión reducida. El residuo obtenido de esta forma se cromatografió sobre gel de sílice con una mezcla 98:2 de diclorometano y metanol como eluyente.
15 Se obtuvieron así 16,2 g de ácido (3R,4R,5S)-3-hidroxi-5-hidroximetil-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de espuma amarillenta; MS: 524 (M+Na)⁺.

(f) A una disolución de 16,1 g (32,1 mmol) de ácido
20 (3R,4R,5S)-3-hidroxi-5-hidroximetil-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en 80 ml de piridina, se añadieron 11 g (38,5 mmol) de trifenilclorometano y 0,04 g (0,31 mmol) de 4-dimetilaminpiridina. La disolución se agitó a temperatura
25 ambiente durante 60 horas. Para su procesado la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido de esta forma se disolvió en 900 ml de diclorometano. La fase orgánica se lavó con 250 ml de agua, a continuación se

secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida. El material crudo se cromatografió sobre gel de sílice con una mezcla 98:2 de diclorometano y metanol como eluyente. Se obtuvieron así 16,3 g de ácido (3R,4R,5S)-3-hidroxi-4-
5 [4-[3-(2-metoxibenciloxi)-propoxi]-fenil]-5-tritiloximetil-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite incoloro; MS: 766 (M+Na)⁺.

(g) Se disolvieron bajo atmósfera de argon 16,2 g (21,7 mmol) de ácido (3R,4R,5S)-3-hidroxi-4-[4-[3-(2-metoxi-
10 benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-tritiloximetil-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster y 5,8 g (28,3 mmol) de 3-clorometil-1-metoxi-naftaleno [WO 9709311] en 150 ml de N,N-dimetilformamida. Se trataron a 0°C con 1,7 g (alrededor de 34,8 mmol) de dispersión de hidruro sódico en aceite
15 refinado (55-65%), y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. Seguidamente la se evaporó N,N-dimetilformamida a presión reducida y el residuo obtenido de esta forma se hidrolizó con 200 ml de hielo-agua y se extrajo con 500 ml de diclorometano. La
20 fase acuosa se separó y se extrajo dos veces con 200 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a presión reducida. El residuo obtenido de esta forma se cromatografió sobre gel de sílice con diclorometano. Se obtuvieron así 18,4 g de
25 ácido (3R,4R,5S)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-3-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-5-tritiloximetil-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite amarillento; MS: 937 (M+Na)⁺.

(h) A la disolución de 18,3 g (20,1 mmol) de ácido (3R,4R,5S)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-3-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-5-tritiloximetil-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en 200 ml de diclorometano se vertió con agitación a temperatura ambiente una disolución de 9,4 g (80,4 mmol) de ácido trifluoroacético y 17,2 g (80,4 mmol) de anhídrido de ácido trifluoroacético en 20 ml de diclorometano. Después de 30-40 segundos el matraz de reacción se colocó en una mezcla de hielo seco/acetona y se añadieron simultáneamente 61,3 g (603,3 mmol) de trietilamina, y se continuó agitando a 0°C durante 5 minutos. A continuación se añadieron 80 ml de metanol y se continuó agitando durante 15 minutos. Seguidamente la mezcla de reacción se trató con 200 ml de una disolución saturada de hidrógenocarbonato sódico y 500 ml de diclorometano. La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces con 150 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a presión reducida para rendir 19 g del alcohol crudo. El residuo obtenido de esta forma se cromatografió sobre gel de sílice con una mezcla 98:2 de diclorometano y metanol como eluyente. Se obtuvieron así 12,9 g de ácido (3S,4R,5R)-3-hidroximetil-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite amarillento; MS: 694 (M+Na)⁺.

(i) A la disolución de 2,0 g de ácido (3S,4R,5R)-3-hidroximetil-4-[4-[3-(2-metoxibenciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico

tert-butil éster en 50 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron 1,1 g (alrededor de 23,8 mmol) de dispersión de hidruro sódico en aceite refinado (55-65%), y la mezcla de reacción se calentó a 50° C bajo argon durante 1 hora. A 5 continuación, se añadieron 6,8 g (23,8 mmol) de (R)-(-)-2,2-dimetil-4-(hidroximetil)-1,3-dioxolano-p-toluen-sulfonato y se continuó agitando a 50°C durante otras 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se hidrolizó con 50 10 ml de hielo-agua y se extrajo con 100 ml de diclorometano. La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces con 50 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y a continuación se evaporaron a presión reducida. El residuo obtenido de esta forma se cromatografió sobre gel de sílice con una mezcla 99:1 de diclorometano y metanol como eluyente. Se obtuvieron así 1,3 g 15 de ácido (3S,4R,5R)-3-[(S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoximetil]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidín-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite amarillento; MS: 803 (M+NH₄)⁺.

(j) Una disolución de 4,7 g (6 mmol) de ácido (3S,4R,5R)-3-[(S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoximetil]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidín-1-carboxílico tert-butil éster en 50 ml 25 de metanol y 44,4 ml de cloruro de hidrógeno 2,7 M en metanol se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añá-

dieron 20,1 g (239 mmol) de hidrógenocarbonato sódico sólido. Se continuó agitando mientras se formó dióxido de carbono y la mezcla de reacción alcanzó la temperatura ambiente. A continuación la mezcla se ajustó a pH 8-9 por adición
5 de disolución 2 N de hidróxido sódico y se diluyó con 250 ml de diclorometano. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y finalmente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido de esta forma se cromatografió sobre gel de sílice con una mezcla
10 90:10:0,1 de diclorometano, metanol y hidróxido amónico como eluyente. Se obtuvieron así 2,7 g de (R)-3-
[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-ilmetoxi]-
propano-1,2-diol en forma de sólido amorfo MS: 646 (M+H)⁺.

Ejemplo 14

(3S,4R,5R)-[4-[4-[3-(2-Metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-il]-metanol

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 13 (j) por escisión del grupo BOC utilizando una disolución de
20 cloruro de hidrógeno en metanol, partiendo de ácido
(3S,4R,5R)-3-hidroximetil-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-
propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-
1-carboxílico tert-butil éster [Ejemplo 13 (h)] se obtuvo
(3S,4R,5R)-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-
25 (4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-il]-metanol en
forma de espuma incolora; MS: 572 (M+H)⁺.

Ejemplo 15

Dihidrocloruro de (3S,4R,5R)-3-imidazol-1-ilmetil-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidina

- 5 (a) A una disolución de 1,5 g (2,2 mmol) de ácido (3S,4R,5R)-3-hidroximetil-4-[4-[3-(2metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster [Ejemplo 13 (h)] en 40 ml de tetrahidrofurano se añadieron 0,9 ml (6,7 mmol) de trietilamina y seguidamente, gota a gota, a 0°C, 512 mg (4,5 mmol) de cloruro de metanosulfonilo. La disolución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Para su procesado, la disolución de reacción se diluyó con 50 ml de diclorometano, se extrajo con 20 ml de disolución saturada de hidrógenocarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida. El mesilato sólido crudo se disolvió en 30 ml de N,N-dimetilformamida y seguidamente se añadió gota a gota a una disolución previamente preparada de 456 mg (6,7 mmol) de imidazol y 322 mg (alrededor de 6,7 mmol) de dispersión de hidruro sódico en aceite refinado (55-65%) en 10 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó a 100° C durante 6 horas y seguidamente se evaporó a presión reducida. El residuo se redisolvió en 50 ml de diclorometano y a continuación se extrajo con 20 ml de disolución saturada de hidrógenocarbonato sódico. La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico y a continuación se evaporó a presión reducida. Para su purificación, el producto crudo se cromato-
- 10
- 15
- 20
- 25

grafió sobre gel de sílice utilizando una mezcla 98:2 de diclorometano y metanol como eluyente. Se obtuvieron 1,4 g de ácido (3R,4R,5R)-3-imidazol-1-ilmetil-4-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)-propoxi]-fenil}-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de espuma amarillenta; MS: 722 (M+H)⁺.

(b) De manera análoga a la descrita en el ejemplo 13 (j) por escisión del grupo BOC utilizando una disolución de cloruro de hidrógeno en metanol, partiendo de ácido (3R,4R,5R)-3-imidazol-1-ilmetil-4-{4-[3-(2-metoxibenciloxi)-propoxi]-fenil}-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se obtuvo dihidrocloruro de (3S,4R,5R)-3-imidazol-1-ilmetil-4-[4-[3-(2-metoxibenciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidina en forma de sólido amorfo; MS: 622 (M+H)⁺.

Ejemplo 16

Mezcla de (RS)- y (SR)-3-[(3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-Benciloxi-propoxi)-fenil]-5-(naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-ilmetoxi]-propano-1,2-diol

(a) De manera análoga a la descrita en el ejemplo 13 (g), por alquilación de ácido (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benciloxi-propoxi)-fenil]-3-hidroximetil-5-(naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster [WO 9709311, Ejemplo 148 (h)] con bromuro de alilo se obtuvo ácido (3SR,4RS,5RS)-3-aliloximetil-4-[4-(3-benciloxi-propoxi)-fenil]-5-(naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de sólido incoloro; MS: 652

(M+H)⁺.

(b) Una disolución de 91 mg (0,3mmol) de peroxodisulfato potásico, 3,0 mg (0 009 mmol) de ferrocianuro potásico, 1,1 mg (0,003 mmol) de osmiato potásico dihidrato y 84 mg (0,6 mmol) de carbonato potásico en 1 ml de agua se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y seguidamente se enfrió a 0° C. A esta disolución se añadieron 7,2 mg (0,07 mmol) de metanosulfonamida y una disolución de 198 mg (0,3 mmol) de ácido (3SR,4RS,5RS)-3-aliloximetil-4-[4-(3-benciloxi-propoxi)-fenil]-5-(naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en 2 ml de tert-butanol. Una vez acabada la adición, se continuó agitando a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se diluyó con 5 ml de disolución de sulfito sódico (0,2 N) y 2 ml de agua y se extrajo 3 veces con 10 ml de diclorometano cada vez. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de disolución saturada de hidrógenocarbonato sódico, a continuación se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida. El producto crudo así obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con una mezcla 98:2 de diclorometano y metanol como eluyente. Se obtuvieron así 153 mg de una mezcla de ácido (3RS,4SR,5SR)- y (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benciloxi-propoxi)-fenil]-3-[(2RS)-2,3-dihidroxi-propoximetil]]-5-(naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de un aceite amarillento; MS: 686 (M+H)⁺.

(c) De manera análoga a la descrita en el ejemplo 13 (j) por escisión del grupo BOC utilizando una disolución de

cloruro de hidrógeno en metanol, partiendo de una mezcla de ácido (3RS,4SR,5SR)- y (3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benciloxi-propoxi)-fenil]-3-[(2RS)-2,3-dihidroxi-propoximetil]-5-(naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se obtuvo una mezcla de (RS)- y (SR)-3-[(3SR,4RS,5RS)-4-[4-(3-benciloxi-propoxi)-fenil]-5-(naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-ilmetoxi]-propano-1,2-diol en forma de sólido amorfo incoloro; MS: 586 (M+H)⁺.

Ejemplo 17

- 10 Mezcla de (RS)- y (SR)-3-[(3SR,4RS,5RS)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-ilmetoxi]-propano-1,2-diol
- (a) De manera análoga a la descrita en el ejemplo 13 (e), por alquilación de ácido (3RS,4RS,5SR)-3-hidroxi-5-
15 hidroximetil-4-(4-hidroxi-fenil)-piperidin-1-carboxílico tert-butiléster [WO 9709311, Ejemplo 148 (f)] con 1-(3-cloro-propoximetil)-2-metoxi-benceno [WO 9709311] se obtuvo ácido (3RS,4RS,5SR)-3-hidroxi-5-hidroximetil-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidina-1-carboxílico
20 tert-butil éster en forma de sólido amorfo incoloro; MS: 519 (M+NH₄)⁺.
- (b) De manera análoga a la descrita en el ejemplo 13 (f), por reacción de ácido (3RS,4RS,5SR)-3-hidroxi-5-hidroximetil-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-
25 piperidin-1-carboxílico tert-butil éster con trifenilclorometano se obtuvo ácido (3RS,4RS,5SR)-3-hidroxi-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-tritiloximetil-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de espuma

incolora; MS: 761 ($M+NH_4$)⁺.

(c) De manera análoga a la descrita en el ejemplo 13 (g), por alquilación de ácido (3RS,4RS,5SR)-3-hidroxi-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-tritiloximetil-

5 piperidin-1-carboxílico tert-butil éster con 2-bromo-metilnaftaleno se obtuvo ácido (3RS,4RS,5SR)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-3-(naftalen-2-ilmetoxi)-5-tritiloximetil-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite incoloro; MS: 907 ($M+Na$)⁺.

10 (d) De manera análoga a la descrita en el ejemplo 13 (h), por desprotección del ácido (3RS,4RS,5SR)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-3-(naftalen-2-ilmetoxi)-5-tritiloximetil-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se obtuvo ácido (3SR,4RS,5RS)-3-hidroximetil-4-[4-[3-(2-
15 metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de espuma amarillenta; MS: 642 ($M+H$)⁺.

(e) De manera análoga a la descrita en el ejemplo 13 (g), por alquilación de ácido (3SR,4RS,5RS)-3-hidroximetil-4-[4-
20 [3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster con bromuro de alilo se obtuvo ácido (3SR,4RS,5RS)-3-aliloximetil-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma
25 de aceite incoloro; MS: 682 ($M+H$)⁺.

(f) De manera análoga a la descrita en el ejemplo 16 (b), por hidroxilación de ácido (3SR,4RS,5RS)-3-aliloximetil-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(naftalen-2-

ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se obtuvo una mezcla de (3SR,4RS,5RS)- y (3RS,4SR,5SR)-3-[(2RS)-2,3-dihidroxi-propoximetil]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-

5 carboxílico tert-butil éster en forma de aceite incoloro; MS: 733, (M+NH₄)⁺.

(g) Una disolución de 63 mg (0,08 mmol) de una mezcla de ácido (3SR,4RS,5RS)- y (3RS,4SR,5SR)-3-[(2RS)-2,3-

10 dihidroxi-propoximetil]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en 5 ml de diclorometano seco se trató con 57,1 mg (0,25 mmol) de bromuro de zinc anhidro y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A continuación, se evaporó el disolvente a presión
15 reducida, el residuo se redisolvió en 10 ml de diclorometano y se trató con 4 ml de disolución saturada de hidrógeno-carbonato sódico. Seguidamente la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida. Para su purificación, el residuo se cromatografió sobre gel de
20 sílice utilizando una mezcla 90:10:0,1 de diclorometano, metanol y hidróxido amónico como eluyente. Se obtuvieron 41 mg de una mezcla de (RS)- y (SR)-3-[(3SR,4RS,5RS)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-ilmetoxi]-propano-1,2-diol en forma
25 de espuma amarillenta; MS: 616 (M+H)⁺.

Ejemplo 18

(R)-1-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(5-fluoro-2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-3-metoxi-propan-2-ol

5 (a) 0,500 g (0,789 mmol) de ácido (3S,4R,5R)-4-(4-aliloxi-fenil)-3-[(S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster [ejemplo 11 (b)] se disolvieron en 7 ml de metanol absoluto a 40°C, se enfriaron a temperatura ambiente
10 y se trataron con 0,16 ml de ácido clorhídrico acuoso (25%). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se neutralizó con carbonato sódico sólido, y a continuación se evaporó. El residuo obtenido se redisolvió en diclorometano, se filtró y se evaporó en un evaporador ro-
15 tatorio a un máximo de 40°C. El producto crudo obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con diclorometano/metanol (95/5). Se obtuvieron así 0,414 g (0,697 mmol), 88,4% de ácido (3S,4R,5R)-4-(4-aliloxi-fenil)-3-[(2R)-2,3-dihidroxi-propoxi]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-
20 piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite amarillo claro; MS: 594 (M+H)⁺.

(b) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1(i) el ácido (3S,4R,5R)-4-(4-aliloxi-fenil)-3-[(2R)-2,3-dihidroxi-propoxi]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-
25 piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se trató con toluen-4-sulfocloruro para rendir el ácido (3S,4R,5R)-4-(4-aliloxi-fenil)-3-[(2S)-2-hidroxi-3-(toluen-4-sulfoniloxi)-propoxi]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-

carboxílico tert-butil éster en forma de espuma incolora;
MS: 748 (M+H)⁺.

(c) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1(j) el ácido (3S,4R,5R)-4-(4-aliloxi-fenil)-3-[(2S)-2-hidroxí-3-(toluen-4-sulfoniloxi)-propoxi]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se trató con hidróxido sódico en dimetilsulfóxido para rendir el ácido (3R,4R,5S)-4-(4-aliloxi-fenil)-3-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-5-[(2R)-oxiranilmetoxi]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite incoloro.

(d) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1(k) el ácido (3R,4R,5S)-4-(4-aliloxi-fenil)-3-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-5-[(2R)-oxiranilmetoxi]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se trató con metilato sódico en N,N-dimetilformamida para rendir el ácido (3S,4R,5R)-4-(4-aliloxi-fenil)-3-[(2R)-2-hidroxí-3-metoxi-propoxi]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite incoloro;
MS: 608 (M+H)⁺.

(e) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 11(c) el ácido (3S,4R,5R)-4-(4-aliloxi-fenil)-3-[(2R)-2-hidroxí-3-metoxi-propoxi]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se trató con acetato de paladio-II, trifenilfosfina y borohidruro de litio en tetrahidrofurano para rendir el ácido (3S,4R,5R)-3-[(2R)-2-hidroxí-3-metoxi-propoxi]-4-(4-hidroxí-fenil)-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico

tert-butil éster en forma de aceite incoloro; MS: 568 (M+H)⁺.

(f) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1(e) el ácido (3S,4R,5R)-3-[(2R)-2-hidroxi-3-metoxi-propoxi]-4-(4-hidroxi-fenil)-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se trató con 2-(3-cloropropoximetil)-4-fluoro-1-metoxi-benceno [ejemplo 11 (α)] para rendir el ácido (3S,4R,5R)-4-[4-[3-(5-fluoro-2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-3-[(2R)-2-hidroxi-3-metoxi-propoxi]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite incoloro; MS: 764 (M+H)⁺.

(g) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1 (l) el ácido (3S,4R,5R)-4-{4-[3-(5-fluoro-2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil}-3-[(2R)-2-hidroxi-3-metoxi-propoxi]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se desprotegió con ácido clorhídrico en metanol para rendir el (R)-1-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(5-fluoro-2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-3-metoxi-propan-2-ol en forma de aceite incoloro; MS: 664 (M+H)⁺.

Ejemplo 19

Los siguientes compuestos se obtuvieron de manera análoga a la descrita en el ejemplo 18 y el ejemplo 1 respectivamente por alquilación del ácido (3S,4R,5R)-3-[(2R)-2-hidroxi-3-metoxi-propoxi]-4-(4-hidroxi-fenil)-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster seguida de escisión del grupo protector por medio de cloruro de

hidrógeno en metanol:

- 1) -por alquilación con 1-(3-cloro-propoximetil)-4-fluoro-2-metoxi-benceno y posterior escisión del grupo BOC, (R)-1-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(4-fluoro-2-metoxi-bencil-oxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-3-metoxi-propan-2-ol en forma de aceite incoloro; MS: 664 (M+H)⁺;
- 2) -por alquilación con 1-(3-cloro-propoximetil)-3-fluoro-2-metoxi-benceno y posterior escisión del grupo BOC, (R)-1-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(3-fluoro-2-metoxi-benciloxi)propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-3-metoxi-propan-2-ol en forma de aceite amarillo claro; MS: 664 (M+H)⁺;
- 3) -por alquilación con 1-(3-cloro-propoximetil)-3,5-difluoro-2-metoxi-benceno y posterior escisión del grupo BOC, (R)-1-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(3,5-difluoro-2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-3-metoxi-propan-2-ol en forma de aceite incoloro; MS: 682 (M+H)⁺;
- 4) -por alquilación con 1-(3-cloro-propoximetil)-4,5-difluoro-2-metoxi-benceno y posterior escisión del grupo BOC, (R)-1-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(4,5-difluoro-2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-3-metoxi-propan-2-ol en forma de aceite amarillo claro; MS: 682 (M+H)⁺.

Los derivados de 1-(3-cloro-propoximetil)-benceno utiliza-

dos como agentes alquilantes se prepararon de la forma siguiente:

1-(3-Cloro-propoximetil)-4-fluoro-2-metoxi-benceno

- (α) A una disolución de 1,3 g (9,3 mmol) de 4-fluoro-2-hidroxi-benzaldehído, obtenido siguiendo el método descrito por R.Alfred et al. en J.Chem.Soc., Perkin Trans. (1994), 1823, en 20 ml de acetona, se añadieron 0,87 ml (13,4 mmol) de yoduro de metilo y 1,9 g (13,4 mmol) de carbonato potásico en polvo. La dispersión se agitó a 45 °C durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se evaporó, el residuo se extrajo con diclorometano y agua, se separó la fase orgánica y se concentró a presión reducida. Se obtuvo 1,1 g (77% de la cantidad teórica) de 4-fluoro-2-metoxi-benzaldehído en forma de sólido amarillo; M: 154 (M)⁺
- (β) Una disolución enfriada con hielo de 5,6 g de 4-fluoro-2-metoxi-benzaldehído en 75 ml de metanol se trató en porciones (5 porciones en 50 minutos) con 1,51 g (40 mmol) de borohidruro sódico y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora más a temperatura ambiente. Se añadió una dispersión de 7 g de hidrógenocarbonato potásico en 20 ml de agua y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Seguidamente, la mayor parte del metanol se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró a presión reducida para rendir 5,15 g (91% de la cantidad teórica) de (4-fluoro-2-metoxi-fenil)-metanol en forma de sólido.

do blanco; MS: 156 (M)⁺.

(γ) A una disolución de 1,1 g (7 mmol) de (4-fluoro-2-metoxi-fenil)-metanol y 0,85 g (8,4 mmol) de trietilamina en 10 ml de diclorometano se añadió gota a gota, a -10 °C, bajo atmósfera de argon, una disolución de 0,96 g (8,4 mmol) de cloruro de mesilo en 10 ml de diclorometano. Una vez acabada la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Seguidamente, la disolución se extrajo dos veces con agua y la fase orgánica se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en 10 ml de tetrahidrofurano, se trató con 2 ml de disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato sódico y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se extrajo con diclorometano, la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida. El producto crudo así obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con una mezcla 1:1 de hexano y diclorometano como eluyente. Se obtuvieron así 0,95 g (60% de la cantidad teórica) de 1-clorometil-4-fluoro-2-metoxi-benceno en forma de líquido incoloro; MS: 174 (M)⁺.

(δ) A una disolución enfriada con hielo de 0,36 g (2,06 mmol) de 1-clorometil-4-fluoro-2-metoxi-benceno y 0,195 g (4,12 mmol) de 1-cloro-3-propanol en 3 ml de N,N-dimetil-formamida seca se añadieron 92,5 mg (3,09 mmol) de hidruro sódico (dispersión al 80% en aceite refinado) en 3 porciones a intervalos de una hora. Una

vez acabada la adición se continuó agitando durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 2 ml de una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato sódico y la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. A continuación, el residuo se trató con una mezcla de diclorometano y agua, la fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico. Finalmente, el disolvente se evaporó a presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una mezcla 1:1 de hexano y diclorometano como eluyente. Se obtuvieron 0,29 g (60% de la cantidad teórica) de 1-(3-cloro-propoximetil)-4-fluoro-2-metoxi-benceno en forma de líquido incoloro; MS: 232 (M)⁺.

15 1-(3-Cloro-propoximetil)-3-fluoro-2-metoxi-benceno

- (ε) De manera análoga a la descrita en (β) se redujo 3-fluoro-2-hidroxi-benzaldehído con borohidruro sódico para rendir 2-fluoro-6-hidroximetil-fenol en forma de sólido blanco; MS: 142 (M)⁺.
- 20 (ζ) De manera análoga a la descrita en (α) se alquiló 2-fluoro-6-hidroximetil-fenol con ioduro de metilo para rendir (3-fluoro-2-metoxi-fenil)-metanol en forma de sólido blanco; MS: 142 (M)⁺.
- 25 (η) De manera análoga a la descrita en (α) se trató (3-fluoro-2-metoxi-fenil)-metanol con cloruro de mesilo para obtener 1-clorometil-3-fluoro-2-metoxi-benceno en forma de líquido incoloro; MS: 174 (M)⁺.
- (θ) De manera análoga a la descrita en (δ) se hizo reaccio-

nar 1-clorometil-3-fluoro-2-metoxi-benceno con 1-cloro-3-propanol para rendir 1-(3-cloro-propoximetil)-3-fluoro-2-metoxi-benceno en forma de líquido incoloro; MS: 232 (M)⁺.

5 1-(3-Cloro-propoximetil)-3,5-difluoro-2-metoxi-benceno

(ι) De manera análoga a la descrita en (α) se alquiló 1-(3,5-difluoro-2-hidroxi-fenil)-etanona con ioduro de metilo para rendir 1-(3,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-etanona en forma de agujas de color beige; MS: 186 (M)⁺.

(κ) La 1-(3,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-etanona se transformó mediante una reacción de Einhorn siguiendo un procedimiento típico descrito en Organikum, 18th ed., p.375 (Dt. Verlag der Wissenschaften) en 3,5-difluoro-2-metoxi-benzaldehido, el cual se obtuvo en forma de cristales incoloros; MS: 188 (M)⁺.

(λ) A una disolución enfriada con hielo de 1,7 g (9,03 mmol) de 3,5-difluoro-2-metoxi-benzaldehido en 10 ml de tetrahidrofurano seco se añadió bajo atmósfera de argon 1 ml de complejo de borano y dimetilsulfuro. La mezcla de reacción se calentó y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Seguidamente, la mezcla se enfrió de nuevo a 0°C y se añadieron gota a gota durante 30 minutos 5 ml de metanol. A continuación, se destiló el disolvente y el producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una mezcla 1:1 de dietiléter y diclorometano como eluyente. Se obtuvieron 0,89 g (56% de la cantidad teórica) de

(3,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-metanol en forma de líquido incoloro; MS: 174 (M)*.

(μ) A una mezcla de 0,87 g (5,02 mmol) de (3,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-metanol, 0,82 ml (7,03 mmol) de 2,6-lutidina, y 0,425 g (10 mmol) de cloruro de litio en 5 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron gota a gota a 0°C 0,5 ml (6,5 mmol) de cloruro de mesilo. La suspensión se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y a continuación se trató con 1 ml de disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato sódico. Se destilaron los componentes volátiles a 35°C/1 Torr y el residuo se particionó entre acetato de etilo y agua. Se separó la fase orgánica y se evaporó a presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano como eluyente. Se obtuvieron 0,49 g (51% de la cantidad teórica) de 1-clorometil-3,5-difluoro-2-metoxi-benceno en forma de líquido incoloro; MS: 192 (M)*.

(v) De manera análoga a la descrita en (δ) se hizo reaccionar 1-clorometil-3,5-difluoro-2-metoxi-benceno con 1-cloro-3-propanol para rendir 1-(3-cloro-propoximetil)-3,5-difluoro-2-metoxi-benceno en forma de líquido incoloro; MS: 250 (M)*.

1-(3-Cloro-propoximetil)-4,5-difluoro-2-metoxi-benceno

(ξ) A una suspensión de 5,75 g (40 mmol) de 1,2-difluoro-4-metoxi-benceno, 2,18 g (72 mmol) de paraformaldehído y 3,55 g (25 mmol) de pentóxido de fósforo en 20 ml de ácido acético, se añadieron gota a gota 7,2 ml de áci-

do clorhídrico acuoso (37%). Seguidamente, la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y 4 horas más a 60°C. Para el procesado la mezcla se hidrolizó sobre hielo picado y se añadieron 5 200 ml de dietiléter. Se añadieron gota a gota, con agitación vigorosa, 50 ml de disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato sódico, y a continuación se añadió hidrógenocarbonato sódico sólido hasta que cesó el desprendimiento de dióxido de carbono. A continuación, se separó la fase orgánica, se extrajo con disolución saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó y el producto crudo se destiló. Se obtuvieron 7,1 g (92% de la cantidad teórica) de 1-clorometil-4,5-difluoro-2-metoxibenceno en forma de líquido incoloro; p.e.; 92-93°C (6 Torr) ; MS: 192 (M)⁺.

(o) De manera análoga a la descrita en (δ) se hizo reaccionar 1-clorometil-4,5-difluoro-2metoxi-benceno con 1-cloro-3-propanol para rendir 1-(3-cloro-propoximetil)-4,5-difluoro-2-metoxi-benceno en forma de líquido incoloro; MS: 250 (M)⁺

Ejemplo 20

Los siguientes compuestos se obtuvieron de manera análoga a la descrita en el ejemplo 11) (d), (e) y ejemplo 1) (e), 25 (g) respectivamente por alquilación del ácido (3S,4R,5R)-3-[(4S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-4-(4-hidroxifenil)-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster con los cloruros antes mencio-

nados, seguida de escisión de los grupos protectores por medio de cloruro de hidrógeno en metanol:

- 1) -Por alquilación con 1-(3-cloro-propoximetil)-3-fluoro-2-metoxi-benceno y posterior escisión de los grupos isopropilideno y BOC, (R)-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(3-fluoro-2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-propano-1,2-diol en forma de un aceite incoloro; MS: 650 (M+H)⁺;
- 2) -por alquilación con 1-(3-cloro-propoximetil)-4-fluoro-2-metoxi-benceno y posterior escisión de los grupos isopropilideno y BOC, (R)-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(4-fluoro-2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-propano-1,2-diol en forma de aceite incoloro; MS: 650 (M+H)⁺;
- 3) -por alquilación con 1-(3-cloro-propoximetil)-4,5-difluoro-2-metoxi-benceno y posterior escisión de los grupos isopropilideno y BOC, (R)-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(4,5-difluoro-2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-propano-1,2-diol en forma de aceite incoloro; MS: 668 (M+H)⁺;
- 4) -por alquilación con 1-(3-cloro-propoximetil)-3,5-difluoro-2-metoxi-benceno y posterior escisión de los grupos isopropilideno y BOC, (R)-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(3,5-difluoro-2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-

propano-1,2-diol en forma de aceite incoloro; MS: 668
(M+H)⁺.

Ejemplo 21

(R)-1-Metoxi-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-
5 propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-
3-ilmetoxi]-propan-2-ol

De forma análoga al procedimiento descrito en el
ejemplo 1) (h)-(1), el (R)-3-[(3S,4R,5R)-4-[3-(2-metoxi-
benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)
10 -piperidin-3-ilmetoxi]-propano-1,2-diol se trató con dicar-
bonato de di-tert-butilo en dioxano/agua en presencia de
hidrógenocarbonato sódico para rendir el ácido (3S,4R,5R)-
3-[(2R)-2,3-dihidroxi-propoximetil]-4-[4-[3-(2-metoxi-
benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-
15 ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster. la pos-
terior mono-tosilación del mencionado diol por medio de
toluen-4-sulfocloruro en piridina condujo al ácido
(3S,4R,5R)-3-[(2S)-2-hidroxi-3-(toluen-4-sulfoniloxi)-
propoximetil]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-
20 5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico
tert-butil éster que después de tratamiento con NaOH en
DMSO rindió el ácido (3R,4R,5S)-4-[4-[3-(2-metoxi-
benciloxi)-propoxi]-fenil]-3-(4-metoxi-naftalen-2-
ilmetoxi)-5-[(2R)-oxiranilmetoximetil]-piperidin-1-
25 carboxílico tert-butil éster. La posterior reacción del
epóxido con metilato sódico en una mezcla de N,N-
dimetilformamida y metanol proporcionó el ácido (3S,4R,5R)-
3-[(2R)-2-hidroxi-3-metoxi-propoximetil]-4-[4-[3-(2-metoxi-

benciloxi)-propoxi]-fenil}-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster el cual se desprotegió finalmente por tratamiento con ácido clorhídrico en metanol para rendir el (R)-1-metoxi-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-ilmetoxi]-propan-2-ol en forma de espuma incolora; MS: 660 (M+H)⁺.

Ejemplo A: Cápsulas

Composición:

1) Compuesto de fórmula I, p.e., (R)-1-metoxi-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-propan-2-ol 50 mg

2) Diglicérido de cadena intermedia 950 mg

10

Producción: 2) se licúa por calentamiento suave y 1) se disuelve en 2). La mezcla se utiliza para rellenar cápsulas de gelatina duras o blandas de tamaño adecuado. Las cápsulas de gelatina duras pueden sellarse, por ejemplo utilizando la técnica del Quali-Seal.

15

Ejemplo B: Solución inyectable en forma de solución micelar mixta

Compuesto de fórmula I, p.e., (R)-1-metoxi-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-

ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-propan-2-ol	3,0 mg
Glicocolato sódico	98,5 mg
Lecitina de soja	158,2 mg
Dihidrógenofosfato sódico	1,8 mg
Hidrógenofosfato disódico	9,5 mg
Agua para inyectables	hasta 1,0 ml

Producción: El compuesto de fórmula I, glicocolato sódico y lecitina de soja se disuelven en la cantidad necesaria de etanol (o un disolvente volátil adecuado). El disolvente se evapora a presión reducida y con calentamiento suave. El residuo se disuelve en la fase acuosa tamponada. La solución se procesa mediante los procedimientos convencionales.

10

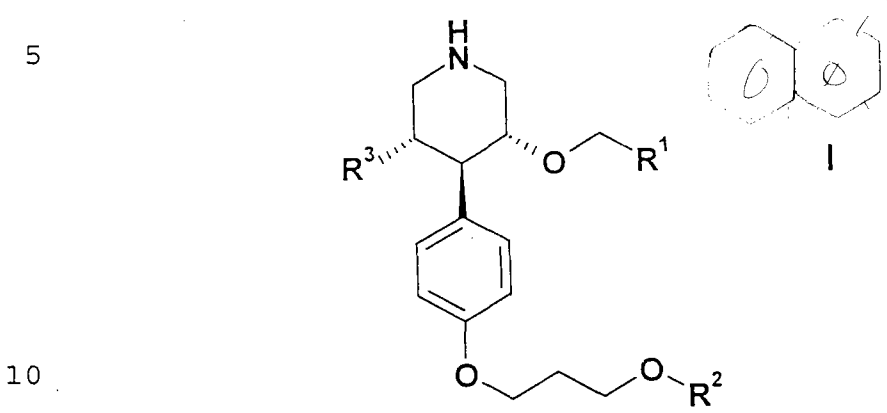
Ejemplo C: Comprimidos

- 1) Compuesto de fórmula I, p.e., (R)-1-metoxi-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-metoxibenciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxinaftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-propan-2-ol 200 mg
 - 2) Lactosa anhidra 160 mg
 - 3) Hidroxipropilmetilcelulosa 18 mg
 - 4) Carboximetilcelulosa sódica 20 mg
 - 5) Estearato magnésico 2 mg
- Peso del comprimido 400 mg

Producción: 1) y 2) se mezclan intensivamente. A continuación la mezcla se humedece con una disolución acuosa de 3) y se amasa, y la masa resultante se granula, se seca y se tamiza. El granulado se mezcla con 4) y 5) y se comprime para formar comprimidos de tamaño adecuado.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I)



en donde

R¹ es naftilo opcionalmente sustituido por uno a tres grupos alcoxilo C₁-C₅;

15 R² es fenilo o bencilo, opcionalmente sustituido por sustituyentes seleccionados independientemente entre uno a tres halógenos, ciano, grupos alcoxilo C₁-C₃ y nitro;

20 R³ es hidroximetilo, imidazolilmetilo, triazolilmetilo, H-[CH(OR⁴)]₂-CH₂-, ó H-[CH(OR⁴)]₂-CH₂-O-CH₂-, ó R²(CH₂)ₖ [CH(OR⁴)]₁-CH₂-O-;

25 R³ᵃ es hidrógeno, hidroxilo, imidazolilo, triazolilo, alcoxilo C₁-C₃, C₁-C₃-alcoxi-C₂-C₃-alcoxilo, hidroxí-C₂-C₃-alcoxilo, C₁-C₃-alquilamino ó C₁-C₃-dialquilamino;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₃-alquilo;

k es 1 ó 2, cuando R³ᵃ es hidrógeno, k es 0;

l es 1 ó 2; y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

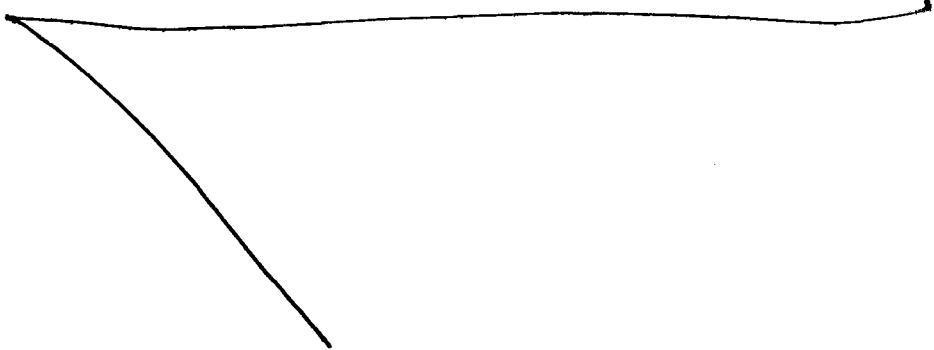
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R^1 es naftilo opcionalmente sustituido por un grupo alcoxilo C_1-C_3 .
 - 5 3. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde R^1 es naftilo sustituido por un grupo alcoxilo C_1-C_3 , preferentemente metoxilo.
 4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^2 es fenilo o bencilo sustituido por uno a tres grupos alcoxilo C_1-C_3 o por uno a tres grupos alcoxilo C_1-C_3 en combinación con uno a tres halógenos.
 - 10 5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^2 es bencilo sustituido por uno a tres grupos alcoxilo C_1-C_3 o por uno a tres grupos alcoxilo C_1-C_3 en combinación con uno a tres halógenos.
 - 15 6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^2 es bencilo sustituido por un grupo alcoxilo C_1-C_3 o por uno grupo alcoxilo C_1-C_3 en combinación con uno a tres halógenos.
 - 20 7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en donde el grupo alcoxilo C_1-C_3 es metoxilo y el halógeno es flúor.
 8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^{3a} es hidroxilo ó alcoxilo C_1-C_3 .
 - 25 9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R^3 es $R^{3a}-(CH_2)_k[CH(OR^4)]_1-CH_2-O-$.
 10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones
-

1 a 9, en donde l es 1.

11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R^3 es $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH(OR}^4\text{)-CH}_2\text{-O-}$, $\text{H-[CH(OH)]}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$, ó $\text{HO-CH}_2\text{-CH(OR}^4\text{)-CH}_2\text{-O-}$.

5 12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R^4 es hidrógeno.

13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicación 1 a 12, en donde el compuesto se selecciona del grupo formado por

- 10 1) (R)-1-metoxi-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-propan-2-ol;
- 15 2) (S)-1-metoxi-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-propan-2-ol;
- 3) (R)-1-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-3-(2-metoxi-etoxi)-propan-2-ol;
- 20 4) (R)-1-[(3S,4R,5R)-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-3-metilamino-propan-2-ol;
- 5) 2-[3-[4-[(3S,4R,5R)-3-[(R)-2,3-dihidroxi-propoxi]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-4-il]-fenoxi]-propoxi]-benzonitrilo;
- 25 6) 2-[3-[4-[(3S,4R,5R)-3-[(R)-2-hidroxi-3-metoxi-propoxi]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-4-il]-fenoxi]-propoxi]-benzonitrilo;
- 7) 2-[3-[4-[(3S,4R,5R)-3-[(R)-2-hidroxi-3-(2-metoxi-
- 

etoxi)-propoxi]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-
piperidin-4-il]-fenoxi]-propoxi]-benzonitrilo;

8) (R)-3-[(3S,4R,5R)-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-4-[4-[3-(2-nitro-fenoxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloxi]-propano-1,2-diol;

9) (R)-1-[(3S,4R,5R)-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-4-[4-[3-(2-nitro-fenoxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloxi]-3-[1,2,4]triazol-1-il-propan-2-ol;

10) (R)-1-imidazol-1-il-3-[(3S,4R,5R)-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-4-[4-[3-(2-nitro-fenoxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloxi)-propan-2-ol;

11) (R)-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(5-fluoro-2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-propano-1,2-diol;

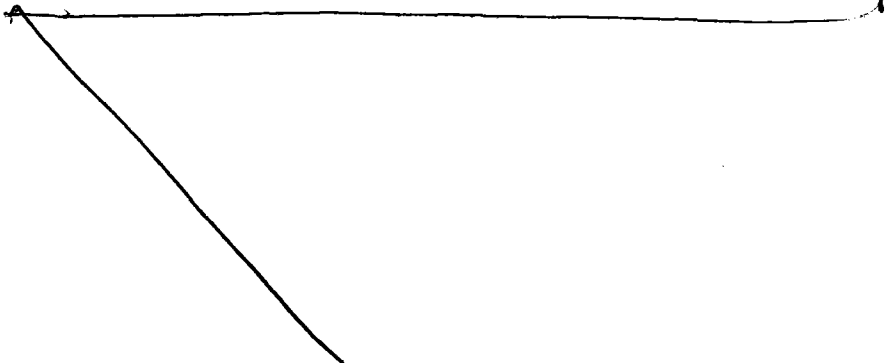
12) (R)-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-cloro-fenoxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-propano-1,2-diol;

13) (R)-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-ilmetoxi]-propano-1,2-diol;

14) (3S,4R,5R)-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-il]-metanol;

15) dihidrocloruro de (3S,4R,5R)-3-imidazol-1-ilmetil-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidina;

16) (S)-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-(3-benciloxi-propoxi)-



fenil]-5-(naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-ilmetoxi]-propano-1,2-diol;

5 17) (R)-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-(3-benciloxi-propoxi)-fenil]-5-(naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-ilmetoxi]-propano-1,2-diol;

18) (S)-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-ilmetoxi]-propano-1,2-diol;

10 19) (R)-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-ilmetoxi]-propano-1,2-diol;

20) (R)-1-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(5-fluoro-2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-3-metoxi-propan-2-ol;

15 21) (R)-1-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(3-fluoro-2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-3-metoxi-propan-2-ol;

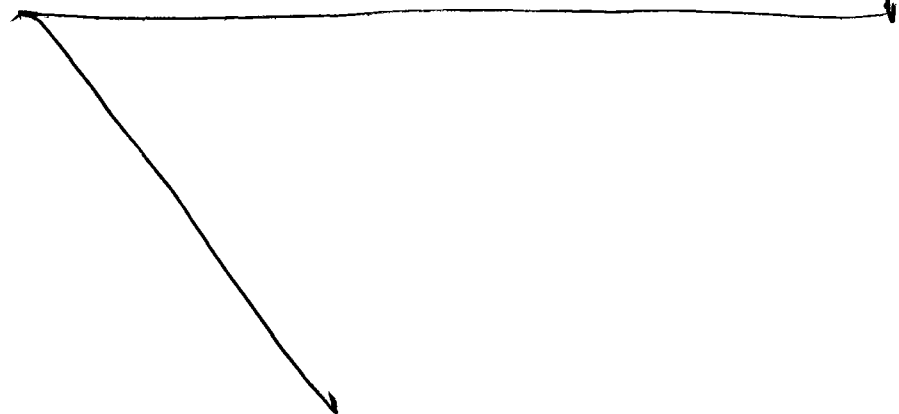
20 22) (R)-1-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(4-fluoro-2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-3-metoxi-propan-2-ol;

23) (R)-1-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(4,5-difluoro-2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-3-metoxi-propan-2-ol;

25 24) (R)-1-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(3,5-difluoro-2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-3-metoxi-propan-2-ol;

y

25) (R)-1-metoxi-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-metoxi-

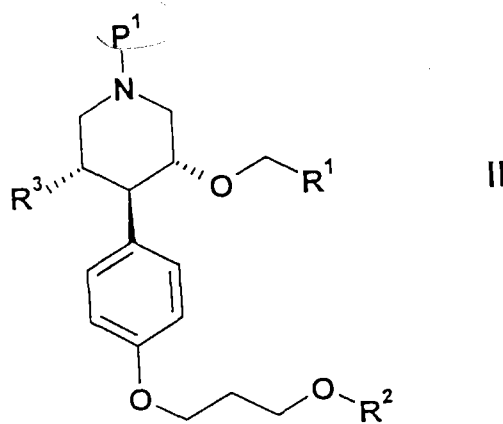


benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-ilmetoxi]-propan-2-ol.

14. Un compuesto según la reivindicación 13, que es (R)-1-metoxi-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-propan-2-ol.
15. Un compuesto según la reivindicación 13, que es (R)-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-ilmetoxi]-propano-1,2-diol.
16. Un compuesto según la reivindicación 13, que es (R)-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(5-fluoro-2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-propano-1,2-diol.
17. Un compuesto según la reivindicación 13, que es (R)-1-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(5-fluoro-2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-iloxi]-3-metoxi-propan-2-ol.
18. Un compuesto según la reivindicación 13, que es (R)-1-metoxi-3-[(3S,4R,5R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-5-(4-metoxi-naftalen-2-ilmetoxi)-piperidin-3-ilmetoxi]-propan-2-ol.
19. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
20. Una composición farmacéutica según la reivindicación 19, que incluya adicionalmente cualquier compuesto activo contra la restenosis, glaucoma, infarto cardíaco,

presión sanguínea elevada y lesiones en el órgano final,
p.e. insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal.

21. Un proceso para la preparación de los compuestos tal como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 el cual proceso comprende la escisión del grupo protector p^1 y de grupos protectores de hidroxilos opcionalmente que pueden estar presentes en un compuesto de fórmula (II)



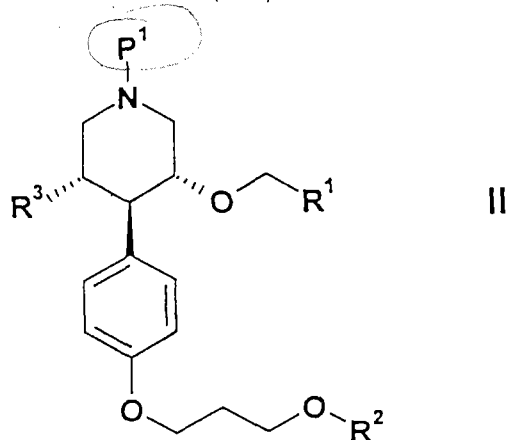
en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se ha definido en la reivindicación 1 opcionalmente presentando un grupo protector de hidroxilo y p^1 es un grupo protector de NH.

22. El proceso según la reivindicación 21, en donde el grupo protector de NH es un tert-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, viniloxicarbonilo, alquilsililalquinoxicarbonilo y tricloroetoxicarbonilo y el grupo protector de hidroxilo es un grupo protector éter o un grupo protector éster o un grupo protector éter cíclico.
23. Los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, siempre que se preparen por los procesos de la reivindicación 21.
24. Los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para el tratamiento de enfermedades que están asociadas con la restenosis, glaucoma, infarto cardíaco, presión

-103-

sanguínea elevada y lesiones en el órgano final, p.e. insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal.

25. Los compuestos de fórmula (II)



en donde p^1 representa un grupo protector de NH y R^1 , R^2 y R^3 son como se ha definido en la reivindicación 1.

(21) No. SOLICITUD:

(51) INT. CL.:

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

26-04-00

(71) SOLICITANTE: F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD:

99108199.3

(72) INVENTOR/ES: Volker Breu, Hans-Peter Märki, Eric
Vieira y Wolfgang Wostl.

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

27-04-99

(33) PAÍS:

EPO

(74) APODERADO: JOSE ANTONIO LLOREDA

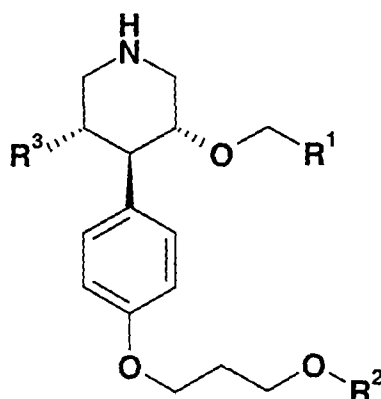
(54) TÍTULO:

"INHIBIDORES DE LA RENINA".

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de fórmula (I)



en donde

R^1 es naftilo opcionalmente sustituido por uno a tres grupos alcoxilo C_1-C_5 ;

R^2 es fenilo o bencilo, opcionalmente sustituido por sustituyentes seleccionados independientemente entre uno a tres halógenos, ciano, grupos alcoxilo C_1-C_3 y nitro;

R^3 es hidroximetilo, imidazolilmetilo, triazolilmetilo, $H-[CH(OR^4)]_2-CH_2-$, ó $H-[CH(OR^4)]_2-CH_2-O-CH_2-$, ó $R-(CH_2)_K [CH(OR^4)]_1-CH_2-O-$;

R^{3a} es hidrógeno, hidroxilo, imidazolilo, triazolilo, alcoxilo C_1-C_3 , C_1-C_3 -alcoxi- C_2-C_3 -alcoxilo, hidroxi- C_2-C_3 -alcoxilo, C_1-C_3 -alquilamino ó C_1-C_3 -dialquilamino;

R^4 es hidrógeno o C_1-C_3 -alquilo;

K es 1 o 2, cuando R^{3a} es hidrógeno, K es 0;

1 es 1 ó 2; y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

VB Los folios 109 y 110 sin tarjetas 2020124
A map 22/2000A.

REQUISITOS MINIMOS PARA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00029975 00000000
Fecha (AMD): 2000-04-26 15:11:43
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 110
mercio
INDIA

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante []
- Nombre e identificación del Inventor []
- Título o nombre de la Invención []
- Descripción []
- Reivindicaciones []
- Resumen []
- Comprobante de Pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-029975

Fecha: 27 de abril del 2000.

Se certifica que:

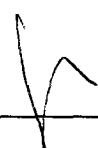
Desde fecha 22 de junio de 1994,
del folio 76.618 al folio 76.623 del
libro de Protocolo N° 259, obra el poder
N° 15.256 conferido por F. HOFFMANN LA
ROCHE A.G.

domiciliado(a) en Basilea - Suiza

al doctor JOSE LLORED A CAMACHO y/o ALFONSO
LLORED A CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLORED A

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos

Facultad para desistir SI.

Revisado 

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-029975

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- | | | |
|---|---|---|
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a). |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94). |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000). |
| SI ☒ | NO ☐ | EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París. |
| SI ☐ | NO ☒ | NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional. |
| SI ☐ | NO ☒ | NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.). |
| SI ☐ | NO ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS |

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS: En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, **en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses**, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

- | | | |
|------------------------------------|---|--|
| SI ☐ | NO ☒ | Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto, |
| SI ☐ | NO ☒ | Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente. |

Santafé de Bogotá, D.C., 27 de abril del 2000.

EXAMINADOR JURIDICO

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación nº 00-29975

CONCEPTO TÉCNICO Nº 774

IPC:A61K 31/445

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- | | |
|--|--|
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☐ NO ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS |

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☒ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., 22 de mayo de 2000

202012

1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO N° 774

Radicación n° 00-29975

IPC: A61K 31/445

- **-El título debe estar acorde con el capítulo reivindicatorio y descriptivo, los cuales se refieren a derivados de fenoxi piperidina.**
- **-En la reivindicación 1, no es clara, en primer lugar porque se da el significado de R^{3a}, sustituyente que no aparece representado en la fórmula Markush; en segundo lugar no se da el significado del sustituyente R.**
- **-Se debe adjuntar los artes finales de la estructura química principal junto con las tarjetas y el extracto para publicación debidamente diligenciados.**

202012

Santa Fe de Bogotá D.C., 22 de mayo de 2000.

EXPEDIENTE 00-029975

AUTO 1215

430
2000-06-08

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor RAMIRO CASTRO DUQUE, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

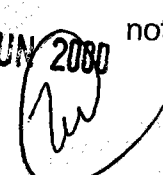
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los

06 JUN 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C.  08 JUN 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA