



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda

Daniel G

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

00-41548

54. TITULO

MODULADORES EXCITATIVOS RECEPTORES DE AMINOACIDO

54. TITULO: DERIVADOS DE LA 2 CARBOXICICLOPROPILOGLICINA SUSTITUIDOS EN 3
60. MODULADORES EXCITATORIOS DE RECEPTORES DE AMINOACIDO

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61 K 31/025
// 31/185

7. SOLICITANTE

LILLY, S.A.

DOMICILIO

MADRID, ESPAÑA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

02-06-2000



00 41548

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

CLASIFICACION INTERNACIONAL MITE: 02 EVENTO: 01 ACTUACION: 01

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicacion : 00041548 00000000

Folios: 203

Fecha (AMD): 2000-06-02 16:54:08

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

LILLY, S.A.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

España

Departamento o Estado

Dirección

Avenida de la Industria, 30, 28108 Alcobendas

Ciudad

Madrid

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

EMILIO FERRERO

Dirección y Domicilio

Carrera 4 No. 72-35 Piso 4o.

Ciudad

Bogotá, Colombia

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

1- Concepcion PEDREGAL TERCERO

2- Ivan COLLADO CA

3- Maria Rosario GONZALEZ GARCIA

4- Alicia MARCOS LP

5- Beatriz LOPEZ DE URALDE GARMENDIA

5- Ana Belen BUENO

Identificación

**Avenida de la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, España.
Respectivamente.**

Dirección

Ciudad

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCIÓN

(54) Título de la Invención

**MODULADORES EXCITATIVOS RECEPTORES
DE AMINOACIDO**

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

TA ☒

(33) País

Fecha

No. Soli/

ES.

03 de Junio de 1999

99506

Convención de París.

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses a partir de la fecha presente solicitud

Teléfono: 9369-801-003-5

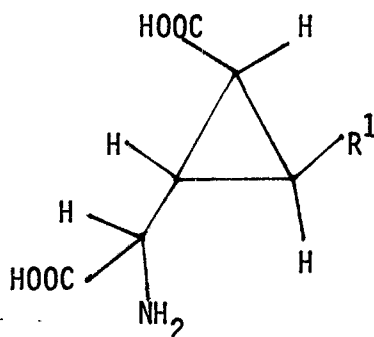
TM/mrm-7

CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/025 // 31/185

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona con compuestos de la fórmula



En los cuales R¹ es halo-C₁₋₁₀ alquilo; halo C₂₋₁₀ alquenilo; o (CH₂)_nY en el cual n es 1 o 2 y Y es OH, CN, N₃, OR₃, SH, S(O)_pR⁴, S(O)₃H, NH², NHR⁵, NR⁶R⁷, NHCOR⁸, NO₂, CO₂H, CONHR⁹, 1H-tetrazol-5-ilo, 5-feniltetrazol-2-ilo, o PO₃H₂; R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son cada uno seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, arilo; y arilo C₁₋₄ alquilo; R⁴ se selecciona de alquilo C₁₋₄, arilo, aril C₁₋₄ alquilo, 1H-tetrazol-5-ilo, carboxi-C₁₋₄ alquilo y 1H-tetrazol-5-il-C₁₋₄ alquilo; y p es 0, 1, 2 o 3; o una sal o éster de los anteriores, siempre y cuando R¹ no sea metoximetilo, una función receptor de glutamato metabotrópico modulado y son útiles en el tratamiento de desórdenes del sistema nervioso central.

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 SIC ☒

Recibo de la tasa respectiva *por un valor de \$608.000* ☒

Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación ☐

Si se reivindica prioridad Andina:

pia de la primera solicitud ☐

lucción oficial ☐

Reivindica prioridad Unionista:

certificada de la primera solicitud: ☐

be presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior

simple ☐

C ☐

riptivo ☒

Dib ☐

os necesarios ☐

Capít ☐

licatorio ☒

Tarjeta ☒

opietarios según formato ☒

Tarjeta al ☒

nático según formato ☒

Extracto pa ☒

ación según formato ☒

Arte final 12 x ☐

Y 6x6 cms ☐

Otros Document ☐

SOLICITO LA CC

ION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE

EMILIO

ERO

CC. 438.019 de Usaquén

T.P.No. 31.929

MODULADORES EXCITATIVOS RECEPTORES DE AMINOACIDO

El sistema nervioso central de los mamíferos (SNC) la transmisión de los impulsos nerviosos se controla por medio de la interacción entre un neurotransmisor, que es liberado una neurona que lo envía, y un receptor de superficie sobre la neurona receptora, lo que origina la excitación de esta neurona receptora. El L-glutamato, que es el neurotransmisor más abundante en el SNC, mediante la mayoría de los caminos excitativos en mamíferos, y se denomina como aminoácido excitativo (EAA). Los receptores que responden al glutamato son llamados receptores de aminoácidos excitativos (receptores EAA). Ver Watkins & Evans, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 21,165 (1.981); Monaghan, Bridges, y Cotman, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 29, 365 (1.989); Watkins, Krosgaard-Larsen, y Honore, Trans. Pharm. Sci., 11, 25 (1990). Los aminoácidos excitativos son de gran importancia fisiológica, juegan un papel en una variedad de procesos fisiológicos, tales como la potenciación a largo plazo (aprendizaje y memoria), el desarrollo de la plasticidad sináptica, el control motor, la respiración, la regresión cardiovascular, y la percepción sensorial.

Los receptores excitativos de aminoácido se clasifican en dos tipos generales. Los receptores que están directamente acoplados a la abertura de canales de catión en la membrana celular de las neuronas son llamados "ionotrópicos". Este tipo de receptor se ha subdividido en al menos tres subtipos, que se definen por medio de acciones de despolarización de los agonistas selectivos N-metil-D-aspartato (NMDA), ácido alfa-amino-3-hidroxí-5-metilisoxazol-4-propiónico (AMPA), y el ácido kaínico (KA). El segundo tipo general de receptor es la proteína G o segundo receptor excitativo de aminoácido "metabotrópico" ligado o mensajero. Este segundo tipo se acopla a múltiples sistemas mensajeros secundarios que conducen a hidrólisis de fosfoinosítidos, la activación de fosfolipasa D o C, incrementa o decrece en formación de c-AMP en función de canal de ion. Schoepp y Conn, Trends in Pharmacol. Sci., 14, 13 (1993). Ambos tipos de receptores parecen no solo mediar transmisiones sinápticas normales a lo largo de caminos excitativos, sino que también participan en la modificación de conexiones sinápticas durante el desarrollo y a través de la vida. Schoepp, Bockaert, y Sladeczek, Trends in Pharmacol. Sci., 11, 508 (1990);

McDonald y Johnson, Brain Research Reviews, 15, 41 (1.990).

El exceso de estimulación inadecuada de los receptores excitativos de aminoácido conducen a un daño de las células neuronales o la pérdida por vía de un mecanismo conocido como excitotoxicidad. Este proceso se ha sugerido para mediar la degeneración neuronal en una variedad de condiciones. Las consecuencias medias de tal generación neuronal hace el abatimiento de estos procesos neurológicos degenerativos una meta terapéutica importante.

Los receptores de glutamato metabotrópico son una familia altamente heterogénea de receptores de glutamato que están ligadas a múltiples caminos de mensajero secundario. Esta función de receptores para modular la liberación de sináptica del glutamato, y la sensibilidad pos sináptica de la célula neuronal a la excitación de glutamato. Los compuestos que modulan la función de estos receptores, en particular agonistas y antagonistas de glutamato, son útiles para el tratamiento de condiciones neurodegenerativas agudas y crónicas, y antipsicóticas,

anti convulsionante, analgésico ansiolítico, antidepresivo, y agentes antieméticos.

Pellicciari et al., J. Med. Chem., 1996, 39, 2259-2269 se refiere a compuestos conocidos como agonistas de receptores de glutamato metabotrópico, en particular (2S, 1'S, 2'S)-2-(2-carboxiciclopropil)glicina, también conocido como L-CCG-I; (2S, 1'S, 2'R, 3'R)-2-(2'-carboxi-3'-(metoximetil)ciclopropil-glicina, también conocido como cis-MCG-I; (2S, 1'S, 2'R, 3'S)-2-(2'-carboxi-3'-(metoximetil)ciclopropil-glicina, también conocido como trans-MCG-I; y (2S, 1'S, 2'R, 3'R)-2-(2'-3'-dicarboxi-ciclopropil-glicina, también conocido como DCG-IV. El papel también describe la síntesis de dieciséis posibles estereoisómeros de 2-(2'-carboxi-3'-fenilciclopropil)glicina y su evaluación como ligandos de receptores excitativos de aminoácido. Los compuestos (2S, 1'S, 2'S, 3'R)-2-(2'-carboxi-3'-fenilciclopropil)glicina, también conocido como PCCG 4 se ha reportado por ser un antagonista receptor de glutamato metabotrópico.

El número de publicación de la solicitud de patente japonesa JP 06179643 describe el MCG y describe en forma genérica el (2S, 1'S, 2'R)-2-(2-carboxi-3-alcoximetil- y

3-aralcoximetil-ciclopropil)glicinas como agonistas receptores de glutamato.

El número de publicación de la solicitud de patente internacional WO 97/19049 describe la PCCG 4 y también describe genéricamente varios 2-carboxi-3-arilciclopropilglicinas que tienen afinidad por los receptores de glutamato metabotrópico.

El número de publicación de la solicitud de patente internacional WO 98/00391 describe el 2-carboxi-3,3-dihalociclopropilglicinas, que incluyen (2S, 1'S, 2'S)-2-(2-carboxi-3,3-difluoro)-ciclopropilglicina como agonistas de receptores de glutamato metabotrópico.

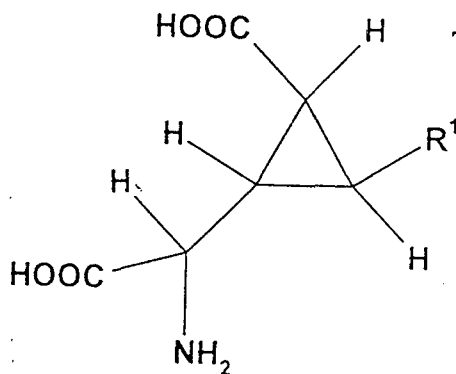
El número de publicación de la solicitud de patente europea EP-A1-0870760 describe que ciertos derivados de 2-carboxiciclopropilglicina sustituidos en 3 son moduladores de la función receptora de glutamato metabotrópico. Los compuestos preferidos se dice que son aquellos en los cuales los sustituyentes en las posiciones 1 y 2 están en relación trans.

Los ejemplos ilustran tales compuestos en los cuales los sustituyentes en las posiciones 1 y 3 también están en una relación trans. Uno de tales compuestos es (2S, 1'S, 2'S, 3'S)-2'-carboxi-3'-metilciclopropilglicina.

Sorprendentemente, los derivados de 2-carboxiciclopropilglicina sustituidos en 3 se han encontrado que son potentes agonistas de glutamato en los receptores de glutamato metabotrópico.

Descripción

De acuerdo con esto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula:



En la cual:

R^1 es halo- C_{1-10} alquilo; halo C_{2-10} alqueno; o $(CH_2)_nY$ en el cual n es 1 o 2 y Y es OH, CN, N_3 , OR_3 , SH, $S(O)_pR^4$, $S(O)_3H$, NH^2 , NHR^5 , NR^6R^7 , $NHCOR^8$, NO_2 , CO_2H , $CONHR^9$,

1H-tetrazol-5-ilo, 5-feniltetrazol-2-ilo, o PO_3H_2 ; R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son cada uno seleccionados independientemente de alquilo C_{1-4} , arilo y arilo C_{1-4} alquilo; R^4 se selecciona de alquilo C_{1-4} , arilo, aril C_{1-4} alquilo, 1H-tetrazol-5-ilo, carboxi- C_{1-4} alquilo y 1H-tetrazol-5-il- C_{1-4} alquilo; y p es 0, 1, 2 o 3;

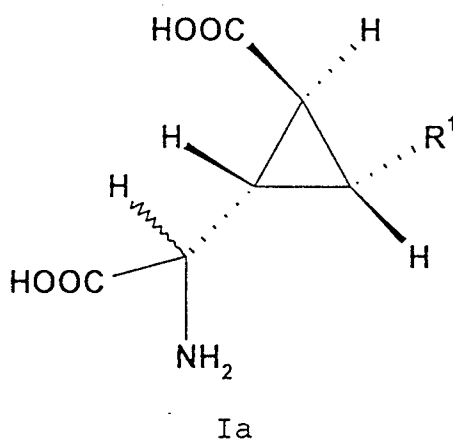
O una sal o éster de este, siempre y cuando R^1 no sea metoximetilo.

Los compuestos de la invención se han encontrado que son agonistas de glutamato metabotrópico y son por lo tanto útiles en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central tales como enfermedades neurológicas, por ejemplo enfermedades neurodegenerativas, y como agentes antisicóticos, ansiolíticos, para retirarse de la droga, antidepresiva, anticonvulsionante, analgésicos y antieméticos.

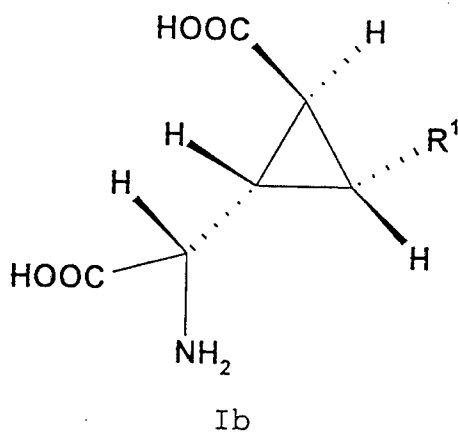
Se apreciará que los compuestos de fórmula (I) contienen al menos 4 átomos de carbono no asimétrico, estando tres en el anillo de ciclopropano y estando uno en el carbono α del grupo aminoácido. De acuerdo con esto,

los compuestos de la invención pueden existir y ser aislados en una forma enantioméricamente pura, en forma racémica o en una mezcla diastereoisomérica.

Los compuestos preferidos de la invención son aquellos de la fórmula



La porción de aminoácido preferiblemente tiene la configuración de amino natural. De acuerdo con esto, los compuestos preferidos de acuerdo con la invención son aquellos de la fórmula:



Como se utilizan aquí, el término átomo de halógeno, como tal o como halo, por ejemplo es un haloalquilo, que incluye un átomo de flúor o cloro; un grupo alquilo C_{1-10} incluye un grupo alquilo C_{1-4} y puede ser de cadena recta o ramificada, como tal, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, e isobutilo, y es preferiblemente metilo o etilo. Un grupo alqueno C_{2-10} incluye, por ejemplo, vinilo, prop-2-enilo, but-3-enilo, pent-4-enilo e isopropenilo, y un grupo alqueno puede contener más de un enlace doble, y además, uno o más triples enlaces. Un grupo alqueno preferido es de la fórmula $R'-CH=CH-(CH_2)_r-$ donde R' es hidrógeno o alquilo C_{1-4} y R es 0, 1 o 2. Un grupo arilo, como tal o en un aril C_{1-4} alquilo puede ser, por ejemplo, un grupo fenilo que es no sustituido o sustituido, por ejemplo con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} . Un ejemplo de un grupo arilo es fenilo o 3-clorofenilo. Un ejemplo de un grupo aril- C_{1-4} alquilo es benzilo.

Un subgrupo particular de compuestos de fórmula I es aquel en el cual R^4 se selecciona de alquilo C_{1-4} , arilo, aril- C_{1-4} alquilo y 1H-tetrazol-5-il- C_{1-4} alquilo.

Ejemplos de valores particulares para R^1 son: para un grupo halo- C_{1-10} alquilo: fluorometilo; trifluorometilo; 2-fluoroetilo; trifluoroetilo; trifluoroetilo, tal como 2,2,2-trifluoroetilo; clorometilo; 2-cloroetilo; triclorometilo; y cloroetilo, tal como 2,2,2-tricloroetilo; para un grupo halo C_{2-10} alqueno: 2-fluorovinilo y 2,2-difluorovinilo;

Para un grupo $(CH_2)_nY$: hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-benziloxoetilo, cianometilo, 2-cianoetilo, azidometilo, 2-azidoetilo, 2-metoxietil, mercaptometilo; 2-mercaptoetilo, metanotiomietilo, 2-metanotiomietilo, 1H-tetrazol-5-iltiomietilo, carboximetiltiomietilo, feniltiomietilo, metanosulfinilmietilo, 2-metanosulfidiletilo, metanosulfonilmietilo, fenilsulfinilmietilo, fenilsulfonilmietilo, 2-metanosulfoniletilo, 2-feniltioetilo, 2-benziltioetilo, aminometilo, acetilaminometilo, benzoilaminometilo, 3-clorobenzoilaminometilo, benzilamidometilo, metilaminometilo, nitrometilo, 2-nitroetilo, 1H-tetrazol-5-ilmetilo, 2-(1H-tetrazol-5-il)etilo, 5-feniltetrazol-2-ilmetilo, carboximetilo, 2-carboxietilo, aminocarbonilmietilo, fosfonometilo, azetamidometilo, benzamidometilo, y 2-benzamidoetilo.

Ejemplos de valores particulares para R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 , son:

Para un grupo alquilo C_{1-4} : metilo o etilo;

Para un grupo arilo: fenilo o 3-clorofenilo; y

Para un grupo aril- C_{1-4} alquilo: benzilo.

Ejemplos de valores particulares para R^4 son: un grupo alquilo C_{1-4} : metilo;

Para un grupo arilo: fenilo;

Para un grupo aril C_{1-4} alquilo: benzilo;

Para un grupo carboxi- C_{1-4} alquilo: carboximetilo; y

Para un grupo 1H-tetrazol-5-il- C_{1-4} alquilo: 1H-tetrazol-5-ilmetilo.

Preferiblemente R^1 se selecciona de fluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo,

clorometilo, 2-cloroetilo, triclorometilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-fluorovinilo, 2,2-difluorovinilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-benziloxietilo, cianometilo, 2-cianoetilo, azidometilo, 2-azidoetilo, 2-metoxietilo, mercaptometilo, 2-mercaptoetilo, metanotiomietilo, 2-metanotioetilo, 1H-tetrazol-5-iltiomietilo, carboximetiltiomietilo, feniltiomietilo, metanosulfinilmetilo, 2-metanosulfiniletilo, metanosulfonilmetilo, fenilsulfinilmetilo, fenilsulfonilmetilo, 2-metanosulfoniletilo, 2-feniltioetilo, 2-benziltioetilo, aminometilo, acetilaminometilo, benzoilaminometilo, 3-clorobaniloilaminometilo, benzilaminometilo, metilaminometilo, nitrometilo, 2-nitroetilo, 1H-tetrazol-5-ilmetilo, 2-(1H-tetrazol-5-il)etilo, 5-feniltetrazol-2-ilmetilo, carboximetilo, 2-carboxietilo, aminocarbonilmetilo, fosfonometilo, acetamidometilo, benzamidometilo, y 2-benzamidoetilo.

Un subgrupo particular de compuestos de la fórmula I es aquel en el cual R¹ se selecciona de fluorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, triclorometilo, tricloroetilo, 2-tricloroetilo, 2-fluorovinilo, 2,2-difluorovinilo, hidroximetilo, cianometilo, 2-cianoetilo,

azidometilo, 2-azidoetilo, 2-metoxietilo, mercaptometilo, metanodiometilo, 2-metanotioetilo, 1H-tetrazol-5-iltiometilo, metanosulfinilmetilo, 2-metanosulfiniletilo, metanosulfonilmetilo, 2-metanosulfoniletilo, aminometilo, acetilaminometilo, nitrometilo, 1H-tetrazol-5-ilmetilo, carboximetilo, 2-carboxietilo, metilcarboxamida, fosfonometilo, azetamidometilo y benzamidometilo.

Especialmente preferidos son los compuestos en los cuales R^1 es hidroximetilo.

Los compuestos particularmente preferidos son:

(2SR, 1'SR, 2'RS, 3'RS)-2-(3'-hidroximetil-2'-carboxi-ciclopropil)glicina;

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[(3'-(2"-hidroxietil)-2'-carboxi)ciclopropil]glicina;

(2SR, 1'RS, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-mercaptometil-2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'RS, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-carboximetiltiometil-2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'RS, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-(1H-tetrazol-5-
iltiometil)-2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-(2''-mercaptoetil)-2'-
carboxi)ciclopropil]glicina;

(2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS)-2-[3'-metiltiometil-2'-
carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS)-2-[3'-feniltiometil-2'-
carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[(3'-(2''-feniltioetil-2'-
carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[(3'-(2''-benziltioetil)-
2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS)-2-[3'-metilsulfonilmetil-2'-
carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS)-2-[3'-fenilsulfonilmetil-2'-
carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-azidometil-2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[(3'-(2''-fluoroetil-2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[(3'-(2''-cloroetil-2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-acetilaminometil-2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-benzoilaminometil-2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-aminometil-2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-banzilcarbonilaminometil-2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-(m-clorobenzoil)aminometil-2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-metilaminometil-2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS)-2-[3'-trifluorometil-2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-carboximetil-2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[(3'-(2''-(1H-tetrazol-5-il)etil)-2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[(3'-(2''-carboxietil)-2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[(3'-(2''-azidoetil)-2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[(3'-(2''-nitroetil)-2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[(3'-(2''-benziloxietil)-2'-carboxiciclopropil]glicina;

P

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[(3'-(5-feniltetrazol-2-il)metil-2'-carboxiciclopropil)glicina;

y sale y ésteres farmacéuticamente aceptables de estos.

Un compuesto de especial interés es:

(2S, 1'S, 2'R, 3'R)-2-(3'-hidroximetil-2'-carboxiciclopropil)glicina, también como sales farmacéuticamente aceptables de ellas.

Este compuesto se ha encontrado que es altamente potente como un agonista de glutamato en los receptores de glutamato metabotrópico del grupo II (mGluR2 y mGluR3). Se cree que es el compuesto 2'-carboxiciclopropil)glicina (CCG) más altamente potente hecho hasta la fecha.

La presente invención incluye sales de los compuestos de fórmula (I). Estas sales pueden existir en conjunto con la porción ácida o básica de la molécula y pueden existir como sales de adición ácida de amonio

primario, secundario, terciario, o cuaternario, de metal alcalino, o de metal alcalinotérreo. Generalmente, las sales de adición ácidas preparadas por medio de la reacción de un ácido con un compuesto de fórmula (I). Las sales de metal alcalino o metal alcalinoterreo son generalmente preparadas por medio de la reacción de la forma hidróxido de la sal de metal deseada con un compuesto de fórmula (I).

Las sales de los compuestos de fórmula I pueden ser sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, otras sales son incluidas en la invención. Ellas pueden servir como intermediarios en la purificación de compuestos o en la preparación de otros, por ejemplo sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables, o son útiles para la identificación, caracterización, o purificación.

Las sales de adición ácida son preferiblemente sales de adición no tóxicas farmacéuticamente aceptables con ácidos adecuados, tales como aquellos ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sulfúrico o fosfórico, o con ácidos orgánicos, tales como ácido carboxílico por ejemplo, glicólico, maléico, hidroximaléico, fumárico, málico tartárico, cítrico,

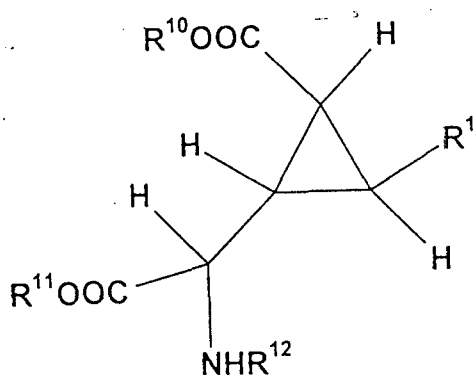
salicílico, o-acetoxibenzóico, o organicosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, tolueno-p-sulfónico o naftaleno-2-sulfónico.

La presente invención incluye ésteres de los compuestos de fórmula (I), tales ésteres son por ejemplo ésteres alifáticos tales como alquilésteres.

Los ésteres de los compuestos de fórmula I pueden ser ésteres metabólicamente lábiles farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I. Estos son ésteres derivados de compuestos de fórmula I que se hidrolizan in vivo para lograr dichos compuestos de fórmula I y alcohol farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de ésteres metabólicamente lábiles incluyen ésteres formados con alcoholes (1-6C) en los cuales la porción alcohol puede ser opcionalmente sustituida por un grupo alcoxi (1-8C) por ejemplo metanol, etanol, propanol, y metoxietanol. Los ésteres más preferidos son los ésteres de alquilo derivados de alcoholes (1-4C), especialmente ésteres de metilo y etilo.

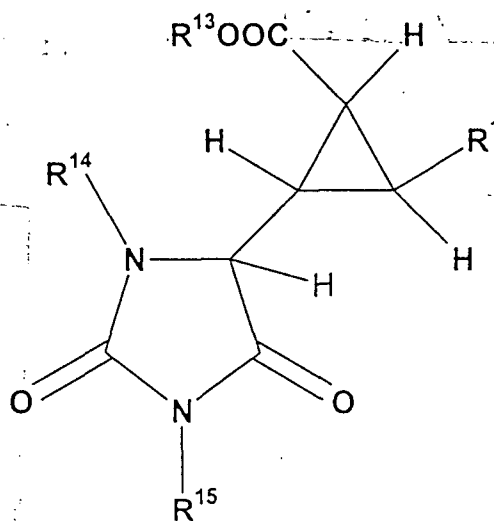
La invención también comprende un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), o una sal de éster de estos los cuales comprende:

a) desproteger un compuesto de fórmula



En el cual R^{10} y R^{11} cada uno independientemente representan hidrógeno o un grupo protector de carboxilo, y R^{12} representa hidrógeno o un grupo protector de amina;

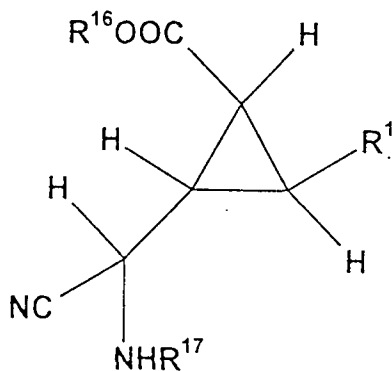
b) hidrolizar un compuesto de fórmula



III

En el cual R^{13} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de carboxilo y R^{14} y R^{15} cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno, y un grupo alquilo C_{1-4} , o un grupo fenil C_{1-4} alquilo en el cual el grupo fenilo es sustituido o no sustituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o alquenilo C_{3-4} ; o

c) hidrolizar un compuesto de fórmula



IV

En el cual R^{16} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector carboxi, y R^{17} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector amina;

Seguido cuando es necesario por el recubrimiento de un diastereómero o un isómero del compuesto, o formar una sal o éster de este.

La protección de los grupos de ácido carboxílico se describe en McOmie, Protecting Groups in Organic Chemistry, Plenum press, NY, 1973, y Greene and Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 2da Ed., John Wiley & Sons, NY, 1991. Ejemplos de grupos protectores carboxi incluyen grupo alquilo C_{1-6} tales como metilo, etilo, t-butilo y t-amilo; grupos aril(C_{1-4}) alquilo tales como benzilo, 4-nitrobenzilo, 4-metoxibenzilo, 3,4-dimetoxibenzilo, 2,4-dimetoxibenzilo, 3,4,6-trimetoxibenzilo, 2,4,6-trimetilbenzilo, benzihidrilo y tritilo, grupos sililo tales como trimetilsililo y t-butildimetilsililo; y grupos alilo tales como alilo y 1-(trimetilsililmetil)prop-1-en-3-ilo.

Ejemplos de grupos protectores amino incluyen grupos azilo, tales como los grupos de fórmula $R^{18}CO$ en los cuales R^{18} representa alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , fenil C_{1-6} alquilo, fenilo, alcoxi C_{1-6} , fenil C_{1-6} , fenilo alcoxi C_{1-6} , o un cicloalcoxi C_{2-10} , en donde el grupo fenilo puede ser opcionalmente sustituido, por ejemplo 1 o 2 de halógeno, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} . Los grupos protectores amino preferidos incluyen t-butoxicarbonilo (Boc) y benzilo.

Ejemplos de valores particulares para R^{10} , R^{11} , R^{13} y R^{16} son hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, t-butilo, benzilo, 4-metoxibenzilo, feniletilo y fenilpropilo.

Ejemplos de valores particulares para R^{12} y R^{17} incluyen acetilo y tert-butoxicarbonilo.

Ejemplos de valores particulares para R^{14} y R^{15} son hidrógeno y benzilo.

Los compuestos de fórmula (II) se pueden desproteger mediante métodos convencionales.

Así, un grupo protector de alquilcarboxilo puede ser removido mediante hidrólisis. La hidrólisis puede ser convenientemente desarrollada al calentar el compuesto de fórmula (II) en la presencia bien sea de una base, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de litio, sodio o potasio, o un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de bario o un ácido o un ácido tal como ácido clorhídrico. La hidrólisis es convenientemente desarrollada a una temperatura en el rango que va de 20°C a 300°C . Un grupo protector

alquilcarboxilo puede convenientemente ser removido mediante hidrogenación. La hidrogenación se puede efectuar la hacer reaccionar el compuesto d fórmula (II) con hidrógeno en la presencia de un catalizador metálico del grupo VIII, por ejemplo un catalizador de paladio tal como paladio o carbón. Solventes adecuados para la reacción incluyen alcoholes tales como etanol. La reacción es convenientemente desarrollada a una temperatura en el rango que va de 0° C a 100° C.

Un acilo, grupo protector amina también es convenientemente removido mediante hidrólisis, por ejemplo como se describió para la remoción de un grupo protector alquilcarboxilo. Así, un tert-butoxicarbonilo, grupo protector amina puede convenientemente ser removido en la presencia de un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético. La hidrólisis se desarrolla en la presencia de solvente tal como agua, acetato de etilo o diclorometano y a una temperatura en el rango que va de 20° C a 100° C.

Los compuestos de fórmula III son convenientemente hidrolizados en la presencia de una base, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de litio,

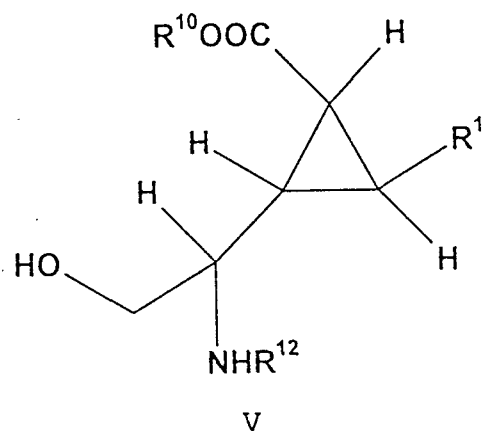
odio o potasio, o un hidróxido de metal alcalinoterreo tal como hidróxido de bario. Los medios de reacción adecuados incluyen agua. La temperatura está convenientemente en el rango que va de 50° C a 150° C.

Los compuestos de fórmula IV son convenientemente hidrolizados en la presencia de un ácido, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o una base, tal como hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio. La hidrólisis se desarrolla convenientemente en solvente acuoso tal como agua, o en un alcohol tal como metanol o etanol, y a una temperatura en el rango que va de 20° C a 200° C.

Los compuestos de fórmula I en la forma de mezclas de diastereoméricas o isómeros se pueden obtener de una manera conveniente, por ejemplo mediante síntesis quirál utilizando materiales de partida quirál, y la utilizar técnicas de separación convencional, por ejemplo al formar una sal cristalina con un ácido de base quirál, o mediante HPLC.

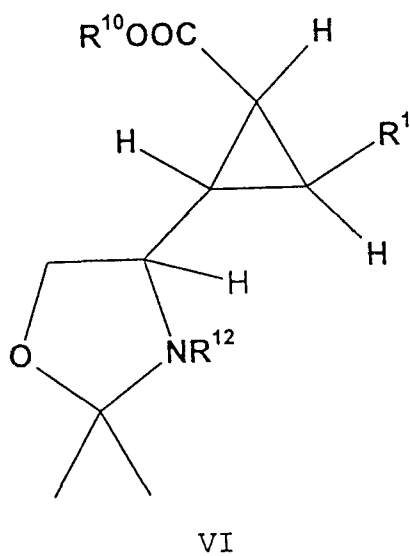
Los compuestos de fórmula (II) en los cuales R11 representa hidrógeno se pueden preparar mediante un

procdimiento análogo a aquel descrito por Ohfuen Y., et al., J. Med. Chem., 1996, 39, 407-423. Así ellos se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de formula



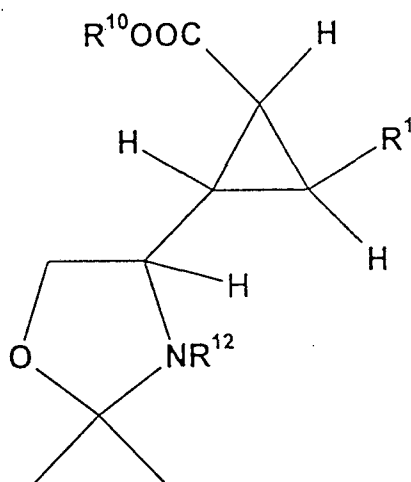
Con un agente oxidante. Convenientemente los agentes oxidantes incluyen reactivo de Jones.

Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de fórmula



Con un ácido sulfónico, tal como ácido camforsulfónico (CSA) y un alcohol, tal como metanol.

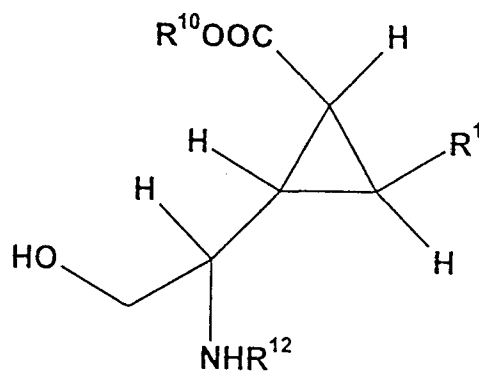
Los compuestos de fórmula (VI) se pueden prepara al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII)



VII

Con una base fuerte, tal como bis(trimetilsilil)-amida de potasio.

Los compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de fórmula

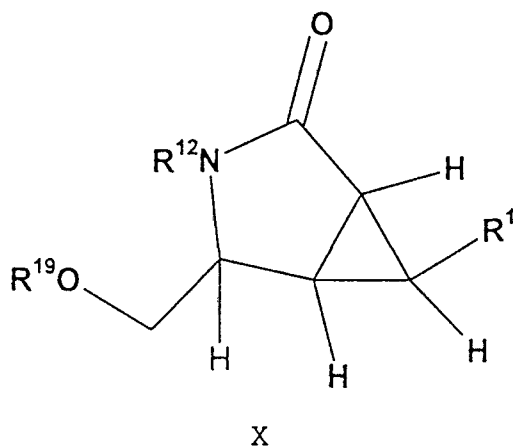
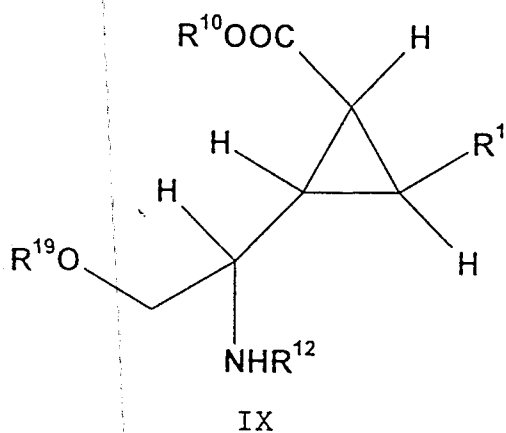


VIII

Con dimetil cetal acetona en la presencia de un ácido sulfónico, tal como ácido camforsulfónico.

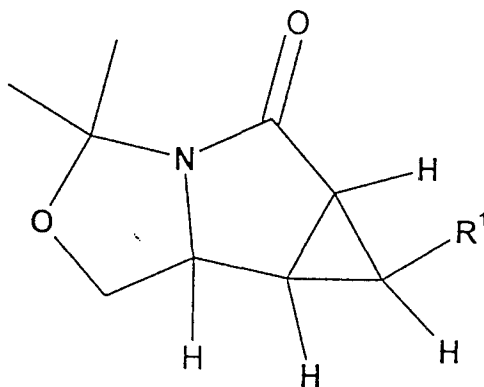
Los compuestos de fórmula VIII se pueden preparar al desproteger selectivamente un compuesto de fórmula (IX) en el cual R¹⁹ representa un grupo protector hidroxilo, tal como un grupo tert-butildimetilcilil (TBS). Un reactivo conveniente para la remoción de un grupo TBS es el ácido camforsulfónico en metanol.

Los compuestos de fórmula (IX) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de fórmula



Con una base, tal como hidróxido de litio, por ejemplo en tetrahidrofurano, seguido mediante la introducción de un grupo protector R¹⁰, por ejemplo mediante el tratamiento con diazometano (para lograr un compuesto en el cual R¹⁰ es metilo).

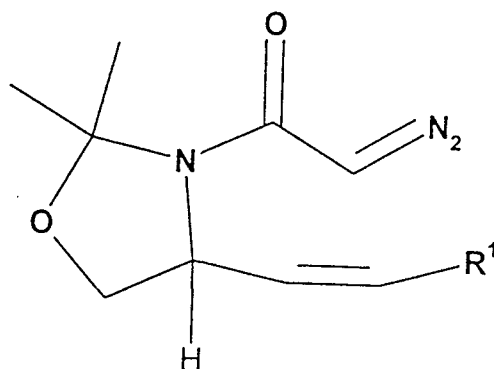
Los compuestos de fórmula (X) se pueden preparar al tratar un compuesto de fórmula



XI

Con una resina con intercambio de iones, tal como DOWEX 50Wx8 seguido por la introducción de grupos de protección R^{12} y R^{19} , por ejemplo para la reacción paso a paso con cloruro de tributilsililo en la presencia de imidazol, seguido por Boc_2O en la presencia de trietilamina y 4-dimetilaminopiridina.

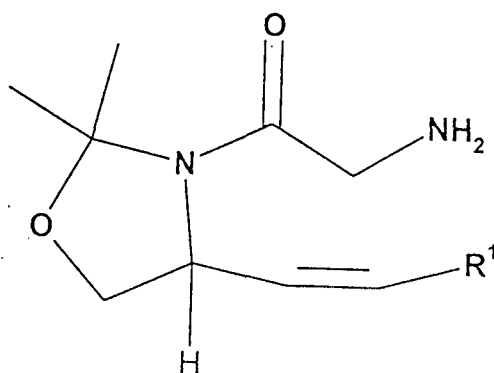
Los compuestos de fórmula (XI) se pueden preparar para hacer reaccionar un compuesto de fórmula



XII

Con acetato de paladio (II).

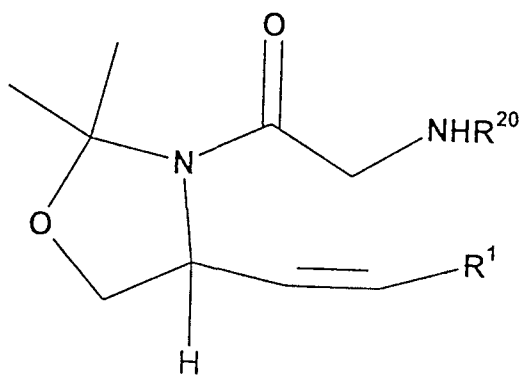
Los compuestos de fórmula (XII) se pueden preparar al diazotizar un compuesto de fórmula



XIII

Por ejemplo al hacerlo reaccionar con nitrato de sodio.

Los compuestos de fórmula (XIII) se pueden preparar al desproteger selectivamente un compuesto de fórmula

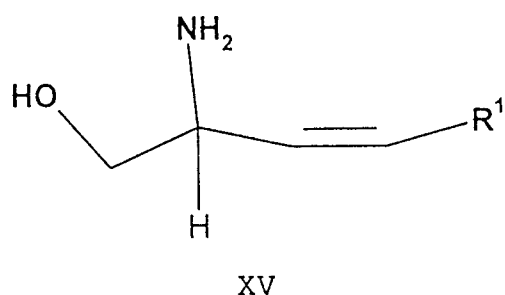


XIV

En la cual R²⁰ representa un grupo protector amina, tal como t-butoxicarbonil. Por ejemplo un grupo t-

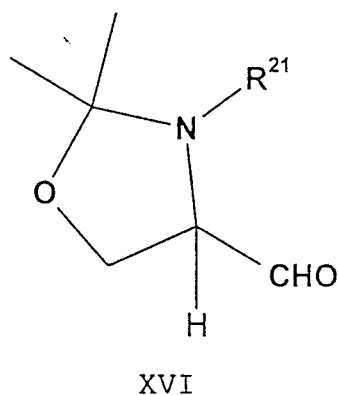
butoxicarbonilo (Boc) puede convenientemente ser removido mediante el tratamiento con trimetilcilil trifluorometanosulfonato (TMSOTf) y 2,6-lutidina.

Los compuestos de fórmula (XIV) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de fórmula



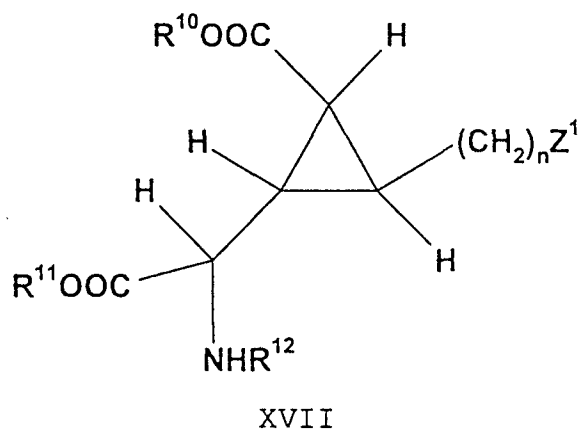
Con un glicinato N-protegido, tal como N-hidroxisuccinimida N-(tert-butoxicarbonil)glicinato, seguido por la reacción con dimetilcetal acetona en la presencia de un ácido sulfónico tal como ácido p-toluenosulfónico.

Los compuestos de fórmula (XV) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de fórmula



En el cual R^{21} representa un grupo protector amino, tal como t-butoxicarbonilo, con un haluro de trifenilfosfina de la fórmula $Ph_3P^+CH_2R^1 A^-$, en el cual A^- representa un ion haluro tal como bromuro, en la presencia de una base fuerte, tal como bis(trimetilsilil)amida de potasio, seguido por la remoción del grupo protector amina, ya hidrólisis de la acetónida, por ejemplo mediante la reacción con HCl metanólico.

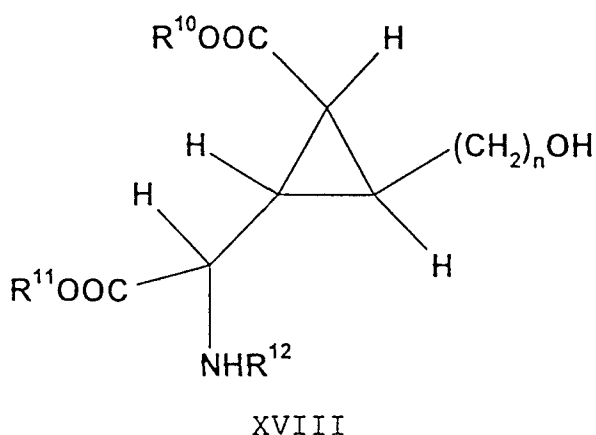
Los compuestos de fórmula (II) en los cuales R^1 representa $(CH_2)_nY$ en el cual n es 1 o 2 pueden alternativamente ser preparados al hacer reaccionar un compuesto de fórmula



En el cual n es 1 o 2 y Z^1 representa un átomo o grupo saliente, tal como un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro, un grupo organosulfoniloxi,

por ejemplo un grupo p-toluenosulfonilo o un grupo difenoxifosforiloxi, con una sal de la fórmula MY en la cual M representa un metal alcalino tal como sodio o potasio.

Los compuestos de fórmula (XVII) en los cuales Z^1 representa un átomo de halógeno o grupo organosulfoniloxi se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de fórmula



Con un reactivo halogenizante o sulfonizante tal como cloruro de p-toluenosulfonilo.

Los compuestos de fórmula (XVII) en los cuales Z^1 representa un grupo difenoxifosforiloxi se pueden preparar para hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVII) con azida de difenil-fosforilo en la presencia de diazabicyclo [5.4.0]-undec-7-eno. Los solventes

convenientes incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno. La reacción se afecta convenientemente a una temperatura de 0 a 100° C.

Los compuestos de fórmula (XVIII) se pueden convertir directamente en compuestos de fórmula (II) en los cuales R^1 representa $(CH_2)_nY$ y Y es N_3 mediante la reacción con dietilazodicarboxilato y trifenilfosfina seguido por azido de difenilfosforilo. La reacción es convenientemente conducida en un solvente de éter anhidro, tal como tetrahidrofurano y bajo una atmósfera inerte, tal como nitrógeno. La temperatura está convenientemente en el rango que va de -50 a 40° C.

Los compuestos de fórmula (XVIII) se pueden convertir directamente en compuestos de fórmula (II) en las cuales R^1 representa $(CH_2)_nY$ y Y es F mediante la reacción con un agente fluorinante, tal como trifluoruro de (dietilamino) sulfuro. Los solventes convenientes para la reacción incluyen hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano. La reacción se desarrolla convenientemente a una temperatura que va 0 a 100° C.

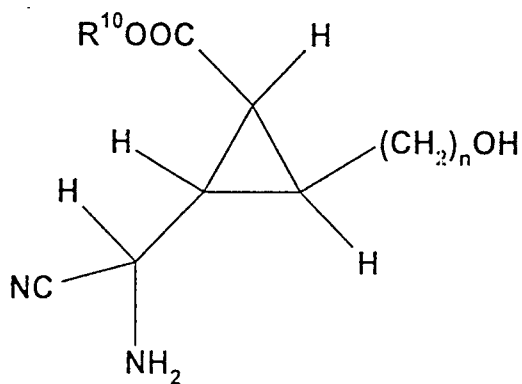
Los compuestos de fórmula (XVII) se pueden convertir directamente en compuestos de fórmula (II) en los cuales R^1 representa $(CH_2)_nY$ y Y es Cl mediante la reacción con un agente clorinante, tal como tetracloruro de carbono y trifenilfosfina. Los solventes convenientes para la reacción incluyen amidas tales como dimetilformalmida. Las reacciones convenientemente desarrollada a temperaturas que van de 0 a $100^\circ C$.

Los compuestos de fórmula (XVIII) se pueden convertir directamente en compuestos de fórmula (II) en las cuales R^1 representa $(CH_2)_nY$ y Y es $S(O)pR_4$ y p es 0 mediante la reacción con un compuesto de fórmula R_4SH , dietilazodicarboxilato y trifenilfosfina. La reacción es convenientemente conducida en un solvente de éter anhidro, tal como tetrahidrofurano y bajo una atmósfera inerte tal como argón. La temperatura se encuentra convenientemente en el rango que va de -10 a $100^\circ C$. Si, en cambio de un compuesto de fórmula R_4SH , se utiliza ácido tioacético, el compuesto resultante es un compuesto de fórmula (II) en el cual Y es $SCCH_3$ y este, en desprotección de acuerdo con la etapa del proceso (a) anterior, logra un compuesto de fórmula (I) en el cual Y es SH . Alternativamente el compuesto de fórmula (XVII) se

puede hacer reaccionar con un disulfuro de la fórmula $(R^4S)_2$ y tributilfosfina. La reacción es conducida convenientemente en una solvente de éter anhidro, tal como tetrahidrofurano y bajo una atmósfera inerte, tal como argón. La temperatura está convenientemente en el rango que va de -10 a 100°C . Los compuestos de fórmula (II) en los cuales R^1 representa $(CH_2)_nY$, Y es $S(O)_pR^4$ y p es 0 se pueden convertir en los compuestos correspondientes en los cuales p es 1 o 2 mediante la reacción con un perácido, tal como ácido *m*-cloroperbenzóico. Los solventes convenientes incluyen hidrocarburos halogenados, tal como diclorometano. La reacción se desarrolla convenientemente a temperatura en el rango de -10 a 50°C .

Los compuestos de fórmula (XVIII) se pueden convertir directamente en compuestos de la fórmula (II) en los cuales R^1 representa $(CH_2)_nY$ y Y es 5-feniltetrazol-2-ilo mediante la reacción con 5-fenil-1H-tetrazol, dietildiazocarboxilato y trifenilfosfina. La reacción se conduce convenientemente en un solvente de éter anhidro, tal como tetrahidrofurano y bajo una atmósfera inerte, tal como nitrógeno. La temperatura está convenientemente en el rango y va de 0 a 100°C .

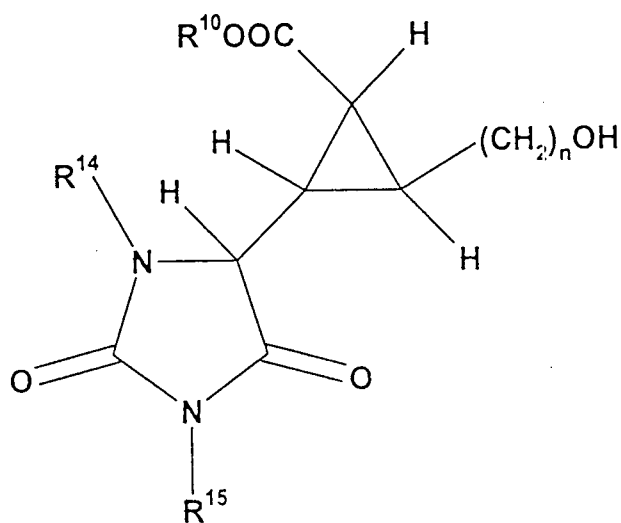
Los compuestos de fórmula XVIII se pueden preparar bien sea mediante hidrólisis de un compuesto de fórmula XIX



XIX

Por ejemplo utilizando HCl en etanol acuoso, seguido mediante la protección del grupo amino, por ejemplo mediante la reacción con BOC₂O en tetrahidrofurano o dioxano en la presencia de NaHCO₃,

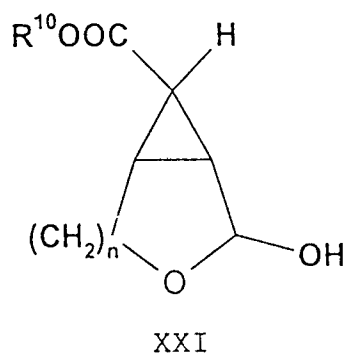
O mediante la hidrólisis o al hidrolizar un compuesto de fórmula XX



XX

En la presencia de una base, por ejemplo hidróxido de sodio, en una solución acuosa a una temperatura elevada, por ejemplo aproximadamente 100° C, seguido por la protección de los grupos de ácido carboxílico, por ejemplo, utilizando HCL en etanol anhidro, y la protección de un grupo amino, por ejemplo mediante la reacción con Boc₂O o en tetrahidrofurano o dioxano en la presencia de NaHCO₃.

Los compuestos de fórmula XIX se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula XXI

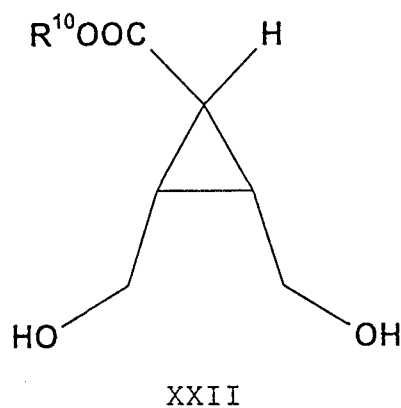


Con cloruro de amonio y cianuro de potasio en la presencia de óxido de aluminio. Un solvente conveniente es acetonitrilo.

Los compuestos de fórmula XX se pueden preparar al hidrolizar un compuesto de fórmula XXI con un hidróxido

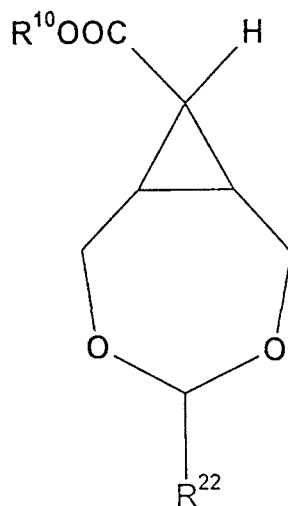
de metal alcalino, por ejemplo utilizando hidróxido de sodio en etanol acuoso, seguido mediante el tratamiento con cianuro de metal alcalino, tal como litio, sodio o cianuro de potasio, y carbonato de amonio en alcohol acuosos, tal como etanol acuoso. Convenientemente la reacción se desarrolló a una temperatura que va de 35° C a 150° C.

Los compuestos de fórmula XXI en los cuales n es 1 se pueden preparar al oxidar los compuestos de fórmula XXII



Por ejemplo al emplear una oxidación Swern.

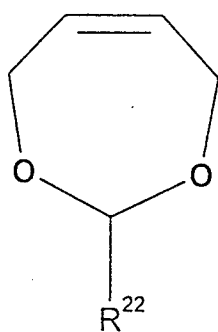
Los compuestos de fórmula XXII se pueden prepara al hacer reaccionar un compuesto de fórmula



XXIII

En la cual R^{22} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} o un grupo fenilo, con HCl o ácido camforsulfónico en un alcohol tal como etanol.

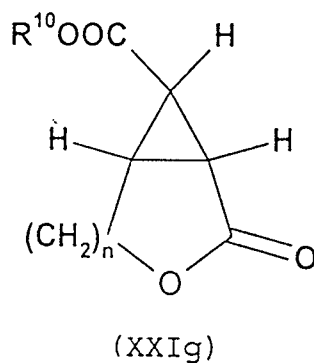
Los compuestos de fórmula XXIII se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de fórmula



XXIV

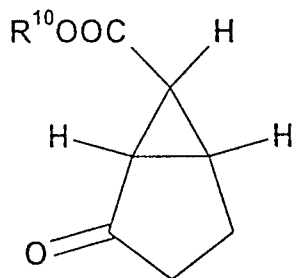
Con $N_2CHCO_2R^{10}$ en la presencia de $Rh_2(OAc)_4$. Un solvente conveniente es pentano.

Los compuestos de fórmula XXI en la cual n es 2 se pueden preparar al reducir un compuesto de la fórmula



Por ejemplo utilizando hidruro de diisobutilaluminio.

Los compuestos de fórmula (XXIg) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de fórmula



Con un perácido, tal como ácido m-cloroperbenzónico.

Después de que ellos se han preparado, los compuestos de fórmula (II) se pueden convertir en otros compuestos de fórmula (II) antes de la desprotección de acuerdo con la etapa del proceso a) anterior. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (II) en el cual R^1 es $(CH_2)_nY$, y Y es N_3 se pueden reducir en la presencia de un

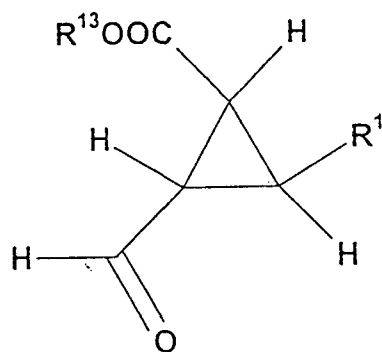
alquilatante, tal como alquilo C_{1-4} o haluro de aril C_{1-4} alquilo para lograr un compuesto de fórmula (II) en el cual R^1 es $(CH_2)_nY$, Y es NHR^5 , y R^5 es alquilo C_{1-4} o aril C_{1-4} alquilo. La reacción se desarrolla convenientemente mediante hidrogenación catalítica en la presencia de un catalizador metálico de grupo VIII, tal como paladio sobre carbono u óxido de platino. Similarmente, un compuesto de fórmula (II) en el cual R^1 es $(CH_2)_nY$ y Y es $NHCOR^8$ se puede preparar al reducir un compuesto de fórmula (II) en el cual R^1 es $(CH_2)_nY$ y Y es N_3 en la presencia de un anhídrido de fórmula $(R^8CO)_2CO$. La reacción se desarrolla convenientemente mediante hidrogenación catalítica en la presencia de un catalizador metálico del grupo VIII, tal como paladio sobre carbono u óxido de platino. Alternativamente, las etapas de reducción y alquilación o acilación se pueden desarrollar secuencialmente. Se apreciará por aquellos expertos en la técnica que la desprotección de un compuesto de fórmula (II) en el cual R^1 es $(CH_2)_nY$ y Y es $NHCOR^6$ de acuerdo con la etapa del proceso a) podían dependiendo de las condiciones de reacción seleccionadas, lograr un compuesto de fórmula (I) en el cual Y es $NHCOR_8$ o NH_2 .

Un compuesto de fórmula (II) en el cual R^1 es $(CH_2)_nY$ y Y es CN se pueden convertir directamente en un compuesto de la fórmula (I) en el cual R^1 es $(CH_2)_nY$ y Y es $COOH$ mediante hidrólisis catalizada por ácido, por ejemplo utilizando ácido clorhídrico.

Un compuesto de fórmula (II) en el cual R^1 es $(CH_2)_nY$ y Y es CN se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (II) en el cual R^1 es $(CH_2)_nY$ y Y es 1H-tetrazol-5-yl mediante reacción con azida de trialkilestaño tal como azida de tributilestaño.

Un compuesto de fórmula (II) en el cual R^1 es $(CH_2)_nY$ y Y es CN_2 se pueden convertir en un compuesto de la fórmula (II) en el cual R^1 es $(CH_2)_nY$ y Y es Na_2 mediante reacción con un perácido, tal como ácido m-cloroperbenzóico.

Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de fórmula



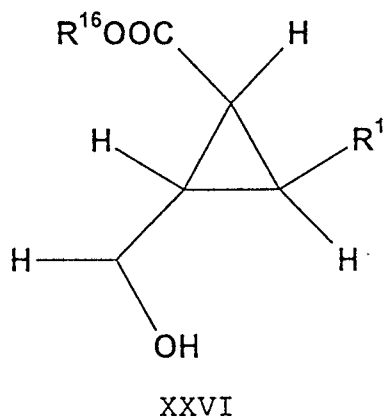
XXV

con un cianuro de metal alcalino, tal como cianuro de litio, sodio o potasio, y carbonato de amonio en alcohol acuoso tal como etanol acuoso. Convenientemente la reacción se desarrolla a una temperatura que va de 35°C a 150°C. Si se desea, los compuestos de fórmula (III) pueden entonces alquilar, por ejemplo utilizando un compuesto de la fórmula $R^{14}Cl$ o $R^{15}Cl$. Los compuestos alquilados son fácilmente separados en sus diastereomeros.

Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar para hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXV), en el cual R^{16} se definió por R^{13} con un cianuro de metal alcalino, tal como el cianuro de litio, sodio o potasio, y un haluro de amonio, como cloruro de amonio. Se ha encontrado ventajoso desarrollar la reacción en las presencia de ultrasonido. Así, el haluro de amonio y el cianuro de metal alcalino se mezclan ventajosamente con aluminio grado con cromatografía en la presencia de un diluyente adecuado, tal como acetonitrilo. La mezcla se irradia entonces con ultrasonido, luego de lo cual el compuesto de fórmula XXV se agrega, y la mezcla se irradia de nuevo.

La mezcla resultante de aminonitrilo diastereoisoméricos se pueden entonces hacer reaccionar con un agente vacilante, tal como cloruro de acetilo en la presencia de una base adecuada, por ejemplo una amina tal como diisopropilamina, y en la presencia de un solvente adecuado tal como diclorometano, para lograr una mezcla de acilaminonitrilos diastereoméricos. El estereoisómeros deseado puede convenientemente ser preparado de esta mezcla, por ejemplo mediante cromatografía.

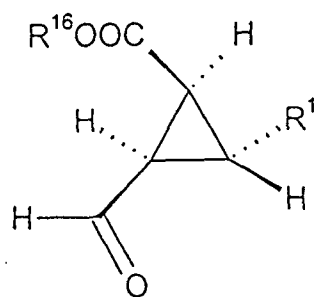
Los compuestos de fórmula (XXV) se pueden preparar al oxidar un compuesto de fórmula



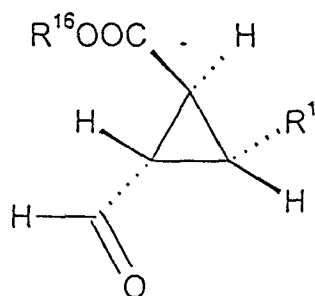
mediante una oxidación Swern o mediante una reacción con perrutenato de tetrapropilamonio y óxido de N-metilmorfolino-N- en la presencia de un de tamiz

47

molecular ($4\text{\AA}$). Un compuesto de fórmula (XXV) que tiene la configuración

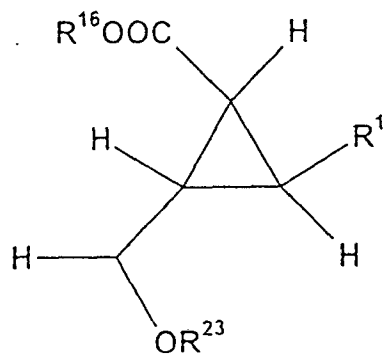


se puede convertir en una mezcla de compuesto de fórmula (XXV) que contiene un compuesto de la configuración



mediante el tratamiento con hidróxido de sodio metanólico, si es necesario seguido por la reintroducción del grupo protector R^{16} , por ejemplo por reacción con diazometano para lograr un compuesto en el cual R^{16} sea metilo.

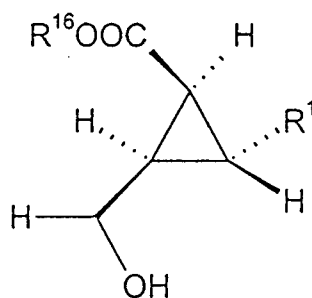
El compuesto de formula (XXVI) se puede preparar al desproteger selectivamente un compuesto de fórmula



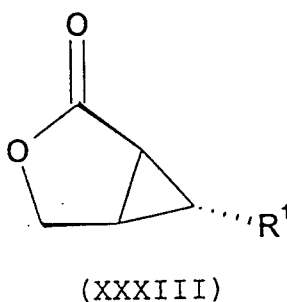
XXVII

en el cual R^{23} representa un grupo protector hidroxilo, por ejemplo un grupo benzilo. La desprotección se puede desarrollare de una manera conveniente. Por ejemplo, el grupo benzilo puede ser removido mediante hidrogenación catalítica utilizando paladio o carbón como catalizador.

Los compuestos de fórmula XXVI que tienen la configuración

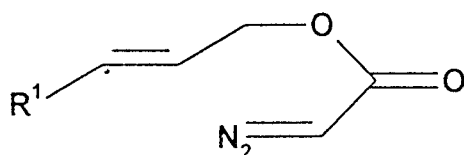


pueden ser preparados al hacer reaccionar un compuesto de fórmula



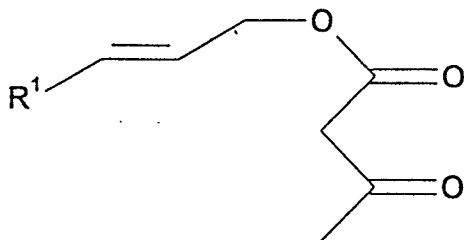
con un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de litio, para lograr un compuesto de fórmula (XXVIII) en el cual R^{16} representa hidrógeno, seguido por la introducción de un grupo protector R^{16} , por ejemplo mediante la reacción con diasometeno para producir un compuesto en el cual R^{16} sea metilo.

Los compuestos de fórmula (XXXIII) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de fórmula



con $Cu(TBS)_2$ di(tert-butildimetilsilano de cobre (II)).

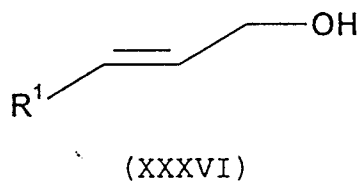
Los compuestos de fórmula (XXXIV) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de fórmula



(XXXV)

Con una azida de sulfonilo tal como azida de p-acetamidobencenosulfonilo en la presencia de una base, tal como trietilamina, seguida mediante la reacción con un hidróxido de metal alcalino acuoso, tal como hidróxido de litio.

Los compuestos de formula (XXXV) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de fórmula

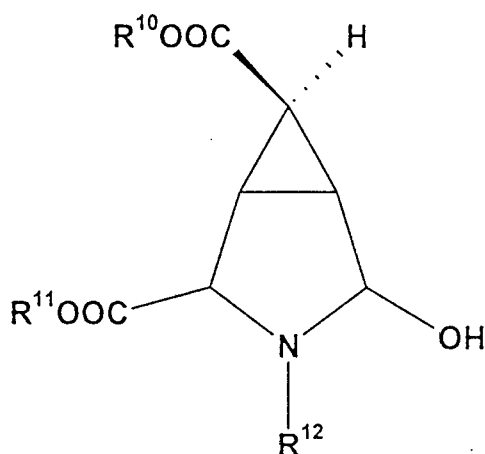


con diceteno en la presencia de un acetato de metal alcalino, tal como acetato de sodio.

Los compuesto de formula (XXV) en el cual R¹ representa fluorometilo se pueden preparar al proteger un grupo hidroxilo en un compuesto diol de formula XXI, por ejemplo con un grupo bencilo, seguido mediante la reacción con un agente fluorinante, tal como trifloruro de (dietilamino) sulfuro, o mediante la funcionalización de un grupo hidroxilo restante con un átomo o grupo saliente tal como un átomo de yodo o un grupo p-toluenosulfoniloxi luego la reacción con un fluoruro de

metal alcalino), seguido por la remoción del grupo protector hidroxí.

Los compuestos de fórmula (II) también se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de fórmula

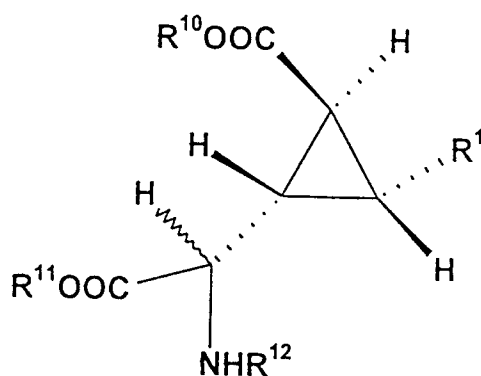


XXXII

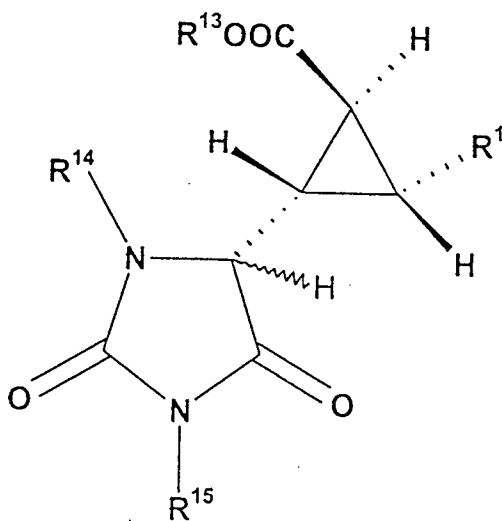
con un reactivo de Witting por ejemplo, un compuesto de fórmula (XXXII) se puede hacer reaccionar con un bromuro de haloalquilo trifenílfosfonio para lograr un compuesto de fórmula (II) en el cual R^1 representa un grupo haloalquénilo. El producto resultante puede entonces, si se desea, ser convertido en otro compuesto de fórmula (II), por ejemplo mediante hidrogenación catalítica para convertir el grupo haloalquénilo a un grupo haloalquilo.

Los compuestos de formula (XXXII) se pueden preparar mediante oxidación Swern de un compuesto de formula (II) en el cual R^1 representa hidroximetilo.

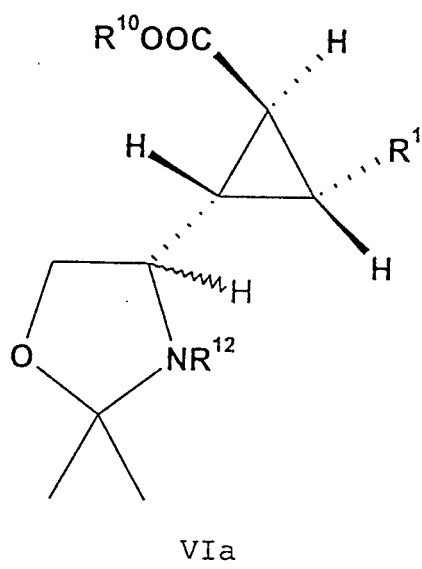
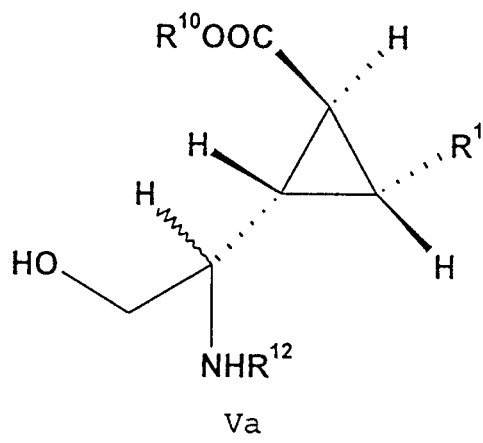
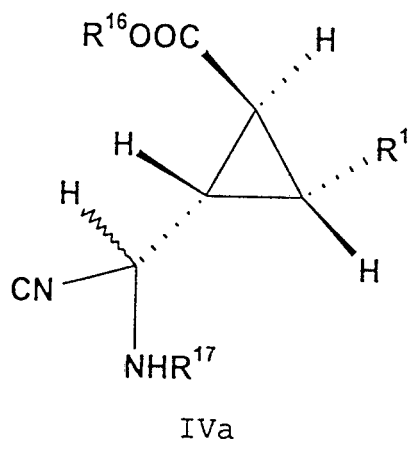
Se apreciara que con el fin de obtener un compuesto de fórmula (I) que está en la configuración de la fórmula Ia, los intermedios deben ser preparados en configuraciones adecuadas. Las siguientes formulas ilustran las configuraciones para cada uno de los intermedios.

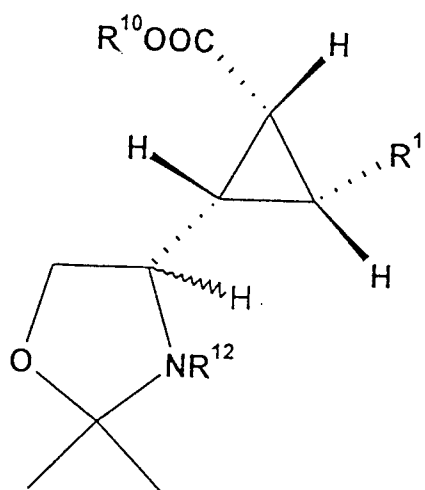


IIa

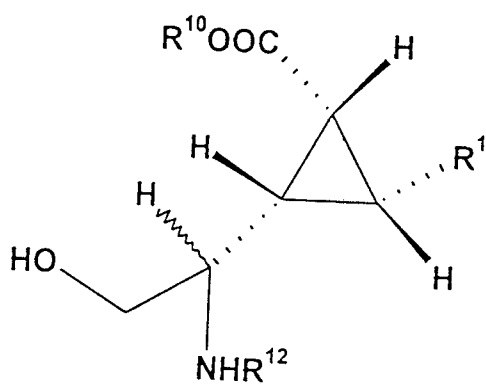


IIIa

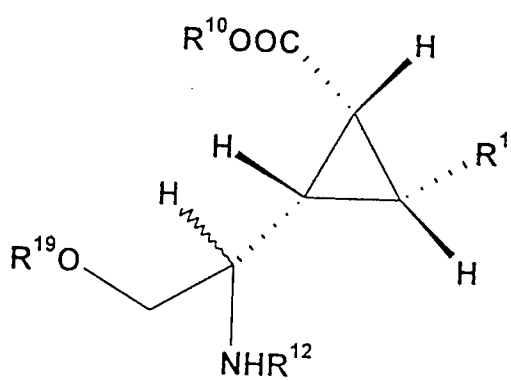




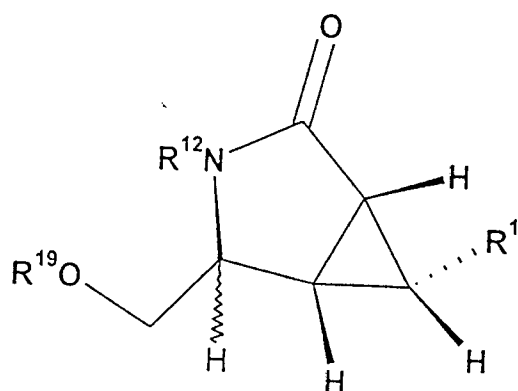
VIIa



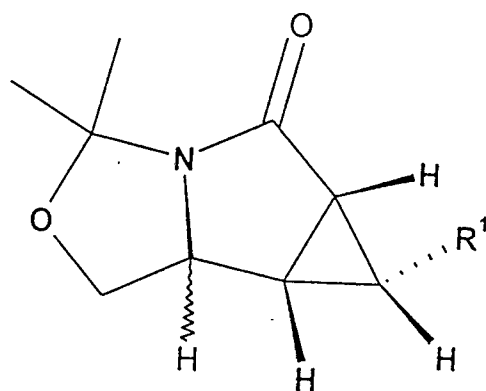
VIIIa



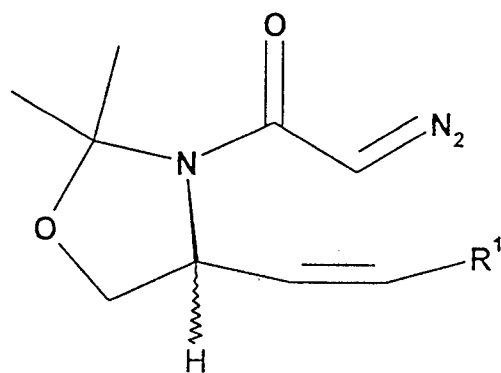
IXa



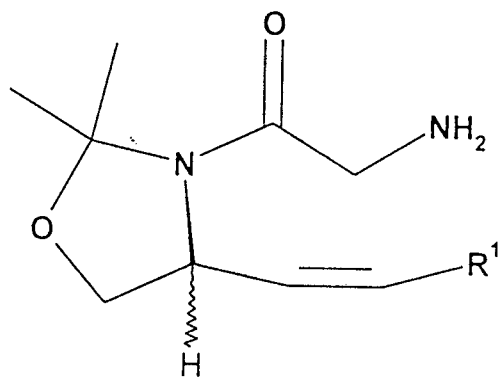
Xa



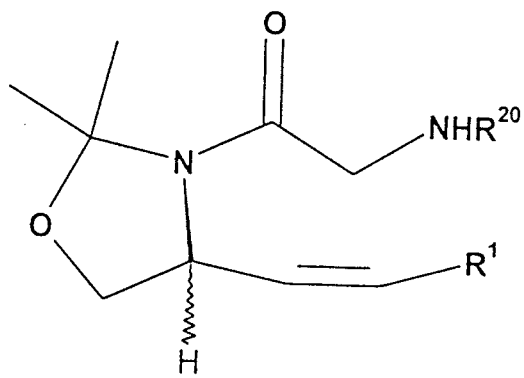
XIa



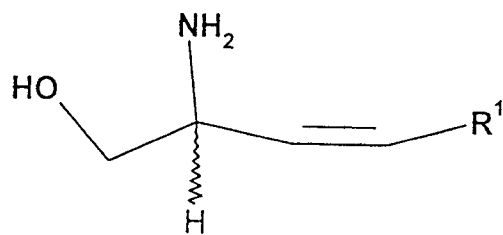
XIIa



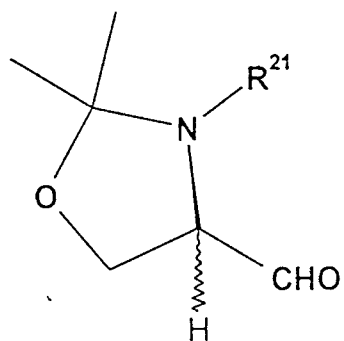
XIIIa



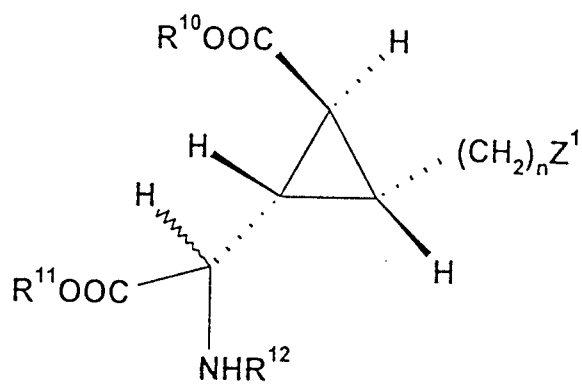
XIVa



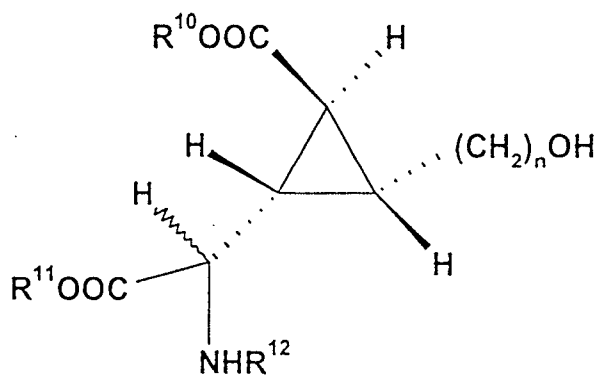
XVa



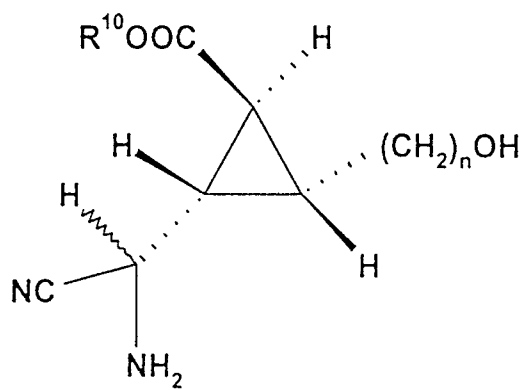
XVIa



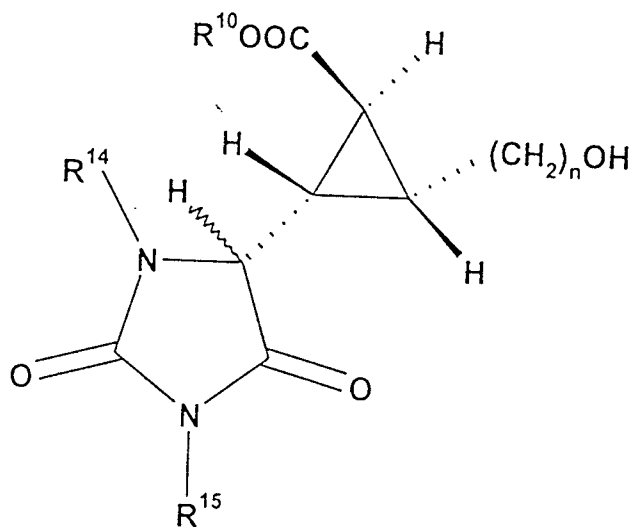
XVIIa



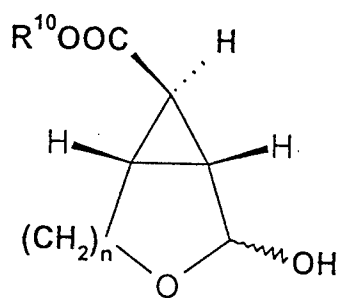
XVIIIa



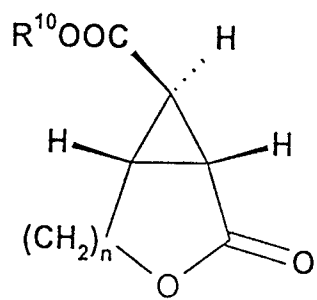
XIXa



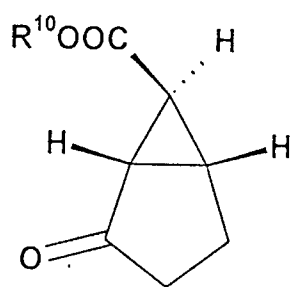
XXa



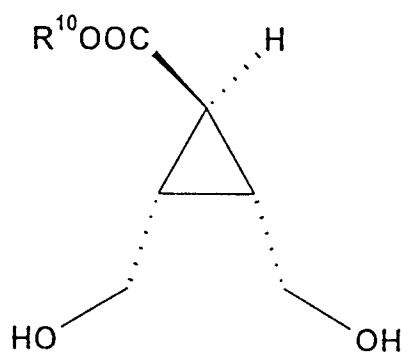
XXIa



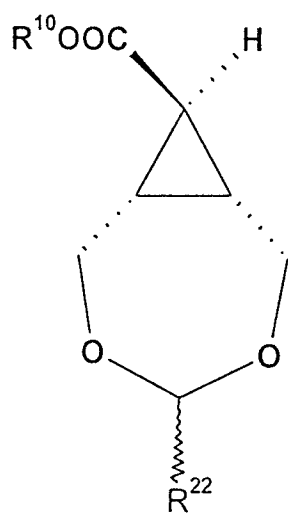
XXIga



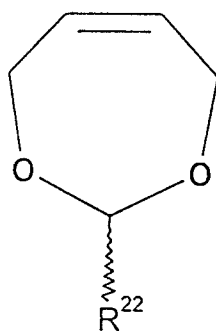
XXIha



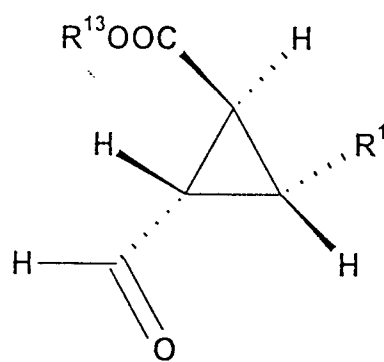
XXIIa



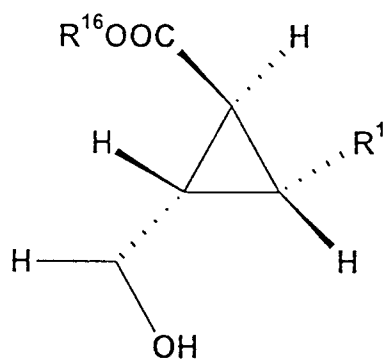
XXIIIa



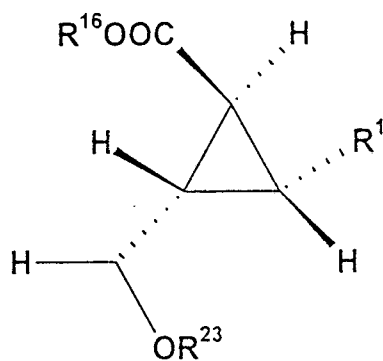
XXIVa



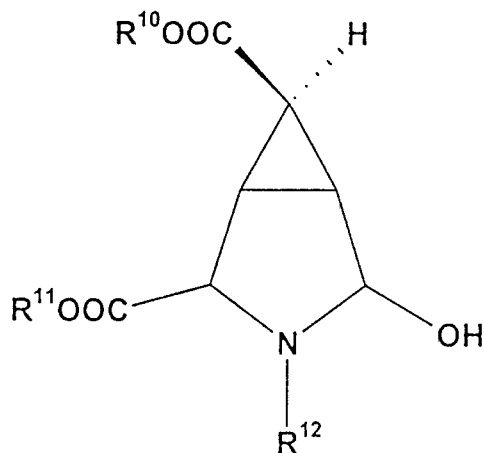
XXVa



XXVIa



XXVIIa



XXXIIa

Como se describió anteriormente, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de desordenes del sistema nervioso central.

De acuerdo con otro aspecto por lo tanto, la presente invención proporciona un método o tratamiento de un paciente que sufre o es susceptible a un desorden del sistema nervioso central, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de formula I como se definió anteriormente, o un éster metabólicamente labil farmacéuticamente aceptable de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

La cantidad particular efectiva o dosis del compuesto administrado de acuerdo con esta invención será, por supuesto, determinada por las circunstancias particulares que circunden el caso, incluyendo el compuesto administrado, la ruta de administración, la condición particular a ser tratada y las consideraciones similares. Los compuestos pueden ser administrados mediante una variedad de rutas incluyendo rutas orales, rectales, transdermales, subcutáneas, intravenosas, intramusculares, o intranasales. Alternativamente, los compuestos se pueden administrar mediante infusión continua, una dosis típica diaria contendrá de aproximadamente 0,01 mg/Kg a aproximadamente 100 mg/Kg del compuesto activo de la invención. Preferiblemente, las dosis diarias serán aproximadamente 0,05 mg/Kg. a aproximadamente 50 mg/Kg., mas preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg/Kg. a aproximadamente 25 mg/Kg.

Una variedad de funciones fisiológicas han mostrado someterse a la influencia mediante estimulación excesiva o inadecuada de transmisión excitativa de aminoácido. Los compuestos de formula 1 de la presente invención se cree que tienen la capacidad de tratar una variedad de desordenes neurológicos en pacientes asociados con esta

condición que incluyen desordenes neurológicos agudos tales como déficit cerebrales subsecuentes a cirugía de "bypass" cardiaca e injerto, ataques, isquemia cerebral, trauma de la columna vertebral, trauma craneano, hipoxia perinatal, impedimento cardiaco, y daño hipoglicémico neuronal. Los compuestos de la formula 1 se cree que tienen la capacidad de detectar una variedad de desordenes neurológicos crónicos, tale como la enfermedad de Alzheimer, "Huntington's Chorea", esclerosis lateral amiotrófica, demencia inducida por SIDA, daño ocular y retinopatía, desordenes cognoscitivos, y Parkinson idiopático o inducido por droga. La presente invención también proporciona métodos para el tratamiento de estos desordenes que comprenden administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad efectiva de un compuesto de formula I o un éster metabólicamente labil farmacéuticamente aceptable de este o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Los compuestos de formula I de la presente invención también se cree que tienen la capacidad de tratar una variedad de otros desordenes neurológicos en pacientes que estan asociados con disfunción de glutamato, que incluyen espasmos musculares, convulsiones, dolores de

cabeza de migraña, incontinencia urinaria, psicosis, (tales como esquizofrenia), tolerancia a la droga o al retiro de esta (tal como nicotina, opiáceos y benzodiazepinas), ansiedad y desordenes relacionados, emesis, edema del cerebro, dolor crónico y disquinesia tardía. Os compuestos de formula I son también útiles como antidepresivos y agentes analgésicos.

Por lo tanto, la presente invención también proporciona métodos para el tratamiento de estos desordenes que comprenden administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad efectiva del compuesto de formula I, o un éster metabólicamente labil farmacéuticamente aceptable de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

El termino "tratar" para los propósitos de la presente invención, incluye profilaxis, mejoramiento o eliminación de la condición nombrada una vez la condición se ha establecido.

El termino "paciente" para los propósitos de la presente invención se define como cualquier animal de sangre caliente tal como, pero no limitado a, un ratón,

un cerdo de guinea, un perro, un caballo, o un humano. Preferiblemente, el paciente es humano.

De acuerdo con otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de formula I como se definió anteriormente, un éster metabólicamente labil farmacéuticamente aceptable de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para uso como un fármaco.

De acuerdo aun con otro aspecto la presente invención proporciona el uso de un compuesto de formula I como se definió anteriormente, o un éster metabólicamente labil farmacéuticamente aceptable de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un desorden del sistema nervioso central.

La capacidad de los compuestos de modular la función receptora de glutamato metabotrópico se puede demostrar al examinar su capacidad para influir bien sea en la producción del cAMP (mGluR 2, 3, 4, 6, 7, o 8) o la hidrólisis de fosfoinositido (mGluR 1 o 5) en células que expresan estos subtipos de receptor (mGluR) de glutamato

metabotrópico de humano individual. (D.D. Schoepp, et al., *Neuropharmacol.*, 1996, 35, 1661-1672 y 1997, 36, 1-11).

En estos ensayos los compuestos del ejemplo I de la presente invención se encontraron que reversaban la unión de [3H] LY341495 con un KI de 66,1 nM en mGluR2 y 7,9 nM en mGluR3 (resultado promedio de varios ensayos). El compuesto del ejemplo 22, que es un enantiomero, del ejemplo del compuesto 1, se encontró que da un Ki de 30.5 nM para mGluR2 y 5,1 nM para mGluR3. (LY341495 se describe en Ornstein et al., *J. Ed. Chem.*, 1998, 41, 346-357 y *J. Med. Chem.*, 1998, 41, 358 a 378).

La capacidad de los compuestos de funcionar como agonistas de glutamato en los receptores de glutamato metabotrópico se puede determinar al medir su capacidad para disminuir el cMAP estimado por forskolina en células que expresan los sectores mGluR. El compuesto del ejemplo 1 dio un EC₅₀ en este ensayo de 5,2 nM para mGluR2 y 11,5 nM para mGluR3.

La capacidad para los compuestos de la formula I para tratar la ansiedad y los desordenes relacionados se

puede demostrar utilizando la conocida alarma potenciada por temor y los modelos de embolismo elevado plus de ansiedad como lo describe David en, Psychopharmacology, 62:1; 1979, Lister, Psychopharmacology, 92: 180-185; 1897 y la patente estadounidense No. 5,750,566. El compuesto del ejemplo 1 se ha encontrado que es altamente potente animal de ansiedad.

Los compuestos de la presente invención son preferiblemente formulados antes de la administración. Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención es una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, un éster metabólicamente labil farmacéuticamente aceptable de este, una sal farmacéuticamente aceptable de este y un portador farmacéuticamente aceptable, diluyente, o excipiente. Las presentes formulaciones farmacéuticas se preparan mediante procedimiento conocidos utilizando ingredientes bien conocido y fácilmente disponibles. para la elaboración de las composiciones de la siguiente invención, el ingrediente activo usualmente será una mezcla con un portador, o diluido mediante un portador, o incluido dentro de un portador y puede estar en la forma de una cápsula, saco, papel, u otro contenedor. Cuando el

portador sirve como diluyente, este puede ser un material sólido, semi-sólido o líquido que actúa como un vehículo, excipiente, un medio para el ingrediente activo. Las composiciones pueden estar en la forma de tabletas, píldoras, polvos, glóbulos, sacos, pastas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabees, aerosoles, ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10% de peso de compuesto activo, cápsulas de gelatinas suaves y duras, supositorios, soluciones estériles inyectables, y polvos estériles empacados.

Algunos ejemplos de portadores adecuados, excipientes, y diluyentes incluyen lactosa, dextrosa, sucrosa, sorbitol, manitol, almidones, goma, acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacando, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinil pirolidona, celulosa, jarabe con agua, metil celulosa, metil y propil hidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio y aceite mineral. Las formulaciones pueden adicionalmente incluir agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsificantes y de suspensión, agentes preservantes, agentes endulzantes, o agentes saborizantes. Las composiciones de la invención se pueden formular de tal forma que proporcionen una liberación

rápida, sostenida o demorada del ingrediente activo después de la administración al paciente al emplear procedimientos bien conocidos en la técnica.

Las composiciones se formulan preferiblemente en formas de dosis unitaria, cada dosis contiene desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 500 mg, mas preferiblemente aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 300mg del ingrediente activo. El termino "forma de dosis unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada como dosis unitaria para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asocio con un portado farmacéuticamente adecuado, diluyente, excipiente. Los siguientes ejemplos de formulaciones son solo ilustrativas y no pretenden limitar el alcance e la invención de ninguna manera.

Formulación 1

Cápsulas de gelatina dura se preparan utilizando los siguientes ingredientes:

	Cantidad (mg/cápsula)
Ingrediente activo	250
Almidón, seco	200
Estearato de magnesio	<u>10</u>
Total	460 mg

Los ingredientes anteriores se mezclan y se rellenan en cápsulas de gelatina en cantidad de 460 mg.

Formulación 2

Tabletas que contiene 60 mg de ingrediente activo se hacen conocidos:

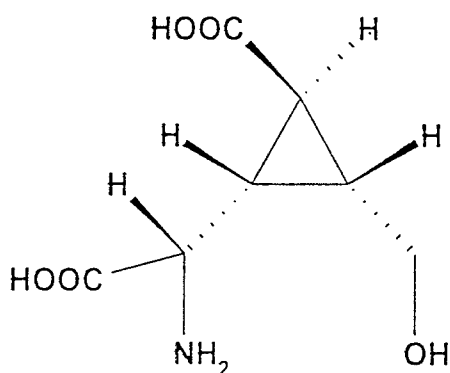
Ingrediente activo	60 mg
Almidón	45 mg
Celulosa microcristalina	35 mg
Polivinilpirrolidona	4 mg
Almidón de carboximetilsodio	4,5 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg
Talco	<u>1 mg</u>
Total	150 mg

El ingrediente activo, almidón, y la celulosa se pasan a través de un tamiz U.S. malla 45 y se mezclan completamente. La solución de polivinilpirrolidona se mezcla con los polvos resultantes que se pasan entonces a través de un tamiz U.S. malla No. 14. Los gránulos así producidos se secan a 50° C y se pasan a través de un tamiz U.S. malla No. 18. El almidón de carboximetilsodio, el estearato de magnesio, y el talco se pasan previamente a través de un tamiz U. S. Malla No. 60, luego se agregan a los gránulos los cuales, después de mezclarse, se comprimen en una máquina para hacer tabletas que pesa cada una 150 mg.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. En los ejemplos, el término "Aldehído de Garner" significa

1,1-dimetil (s) o (R)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolidina carboxilato, Ph_3PetBr significa bromuro de (etil)trifenilfosfonio (KHMDS y LiHNDS significan bis(trimetilsilil)amida de potasio y sodio respectivamente, Et_2O significan dietiléter, AcOEt significa acetato de etilo, MeOH significa metanol, Boc significa t-butoxicarbonilo, Et_3N significa trietilamina, THF significa tetrahidrofurano, TMSOTf significa trimetilsililtrifluorometanosulfonato, $\text{Pd}(\text{Oac})_2$ significa acetato de paladio, DMF significa dimetilformamida DMAP significa 4-dimetilaminopiridina, reactivo de Jones significa una solución de 1,0 g de $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y 1,34 g de ácido sulfúrico en H_2O (volumen total 5 ml), Dbu significa 1,9-diazabicilo[5.4.0] undec-7-eno y DME significa etileglicoldimetiléter.

Ejemplo 1



(2SR, 1'SR, 2'RS, 3'RS)-2-(3'-hidroximetil-2'-carboximetil-2'-carboxiciclopropil)glicina

a) carboxilato de etil 2,3-dihidrosimetilciclopropano.

A una solución de cis-4,7-dihidro-1,3-dioxepin (4,57 g, 45,6 mmol) en pentano (25 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó $\text{Rh}_2(\text{Oac})_4$ (220 mg, 0,5 mmol). A la suspensión vigorosamente agitada, se agregó una solución de diacetato de etilo (10,5 ml, 10 mmol) en pentano (75 mL) gota a gota a temperatura ambiente durante un periodo de 3-4 horas. Después la adición se completó, el solvente se removió bajo vacío y el residuo se cromatografió usando un gradiente de AcOEt/hexanol 1:10 a 1:5 como eluyente. Se obtuvieron 6,75 g de una mezcla inseparable de un producto ciclopropanado y $\text{EtO}_2\text{CCH}=\text{CHCO}_2\text{ET}$. una solución de esta mezcla en etanol saturado con cloruro de hidrógeno (250 ml) se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Al siguiente día, el solvente se removió bajo vacío y el residuo se virtió en etanol (100 ml). Esta solución se neutralizó con NaHCO_3 (sólido), se filtró y se concentró. El residuo resultante se cromatografió utilizando un

gradiente de AcOEt/hexano 1:1 a 3:1 como eluente para dar 4,3 g (56% de producción) de diol. ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3); 1,23 (t, $J=7,1$ Hz, eH), 1,49 (t, $J=3,5$, 1H), 1,89-2,00 (m, 2H), 2,72 (br s, 2H), 3,31-3,42 (m, 2H), 4,05-4,16 (m, 2H) y 4,10 ppm (c, $J=7,1$ Hz, 2H).

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3): 14,0, 23,8 27,1 (2C), 60,3 (2C), 60,8 y 172,8 ppm.

b) (2SR) y (2RS) etil (1RS, 5SR, 6RS)-2-hidroxi-3-oxabicyclo[3.1.0]-hexano-6-carboxilato.

A una solución de cloruro de oxalilo (0,38 mL, 4,48 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) a -78°C bajo nitrógeno, se agregó dimetilsulfóxido (0,66 mL, 9,33 mmol) y se agitó durante 20 minutos. A esta mezcla, se agregó una solución del producto de la etapa a) (650 mg, 3,73 mL) en CH_2Cl_2 y la reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Luego, se agregó trietilamina (2,6 mL, 18,65 mmol) y a la mezcla se le permitió reaccionar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se apagó con agua, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2X). Las capas

orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y evaporaron para dar un residuo de cromatografiado utilizando un gradiente de AcOEt/hexano 1:2 a 1:1 como eluente para dar 470 mg (73% de producción) de lactol. ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): 1,23 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,43 (t, $J=3,3$ Hz, 1H), 2,21-2,23 (m, 2H), 2,76 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 3,85 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 4,06 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 4,10 (c, $J=7,1$ Hz, 2H) y 5,32 (d, $J=3,0$ Hz, 1H).

^{13}C -RMN (50MHz, CDCl_3): 14,1, 22,1, 25,0, 31,2 60,8, 67,3, 97,8 y 171,9 ppm.

c) (2SR) y (2RS)-2-(1'SR, 2'RS, 3'RS)-2'-(etoxicarbonil)-3'-hidroximetilciclopropil]glicinonitrilo.

Una suspensión de cloruro de amonio (2,42 g, 45,3 mmol) y óxido de aluminio neutro (1,4 g) en acetonitrilo (50 ml) se sometió a ultrasonido durante una hora. Una solución del producto de la etapa b) (780 mg, 4,53 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agregó entonces y se sometió a ultrasonido durante una hora. Después cianuro de potasio (3,54 g, 54,36 mmol) se agregó en forma de polvo fino, la mezcla se le permitió reaccionar durante 15 horas. Luego,

se agregó óxido de aluminio adicional (3,2 g) y la mezcla de reacción se sometió a ultrasonido durante 4 días. La mezcla se filtró entonces a través de celita y los inorgánicos se lavaron con acetonitrilo para dar 710 mg (58% de producción) de 4 posibles acetonitrilo como aceite amarillo.

- d) (Alternativa 1) etil (2SR, 1'SR, 2'RS, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-hidroximetil-ciclopropil]glicinato.

Una solución del producto de la etapa c) (380 mg, 1,92 mmol) en etanol saturado con cloruro de hidrógeno (20 ml) y H₂O 0,10 ml, 5,75 mmol) se agitaron durante una hora a 0° C y durante 48 horas a temperatura ambiente. Al siguiente día, el solvente se removió en vacío y el residuo se disolvió en etanol (25 ml). Luego, la solución se neutralizó con NaHCO₃ (sólido), se filtró a través de celita y se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se tomó en dioxano (20 ml), y se agregó una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 ml). Luego, se agregó una solución de di-tert-butildicarbonato (500 mg, 2,3 mmol) en dioxano (5 mL) y la mezcla se agitó durante

toda la noche. Las capas se separaron luego y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (AcOEt). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando AcOEt/hexano 1:2 como eluyente para dar 400 mg de una mezcla 1:2 de diastereoisómeros (61% de producción total). El isómero menos y deseado (R_f inferior) se separó mediante cromatografía de columna utilizando AcOEt/hexano 1:3 como eluyente dando origen a etil(2SR, 1'SR, 2'RS, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-hidroximetil-ciclopropil]glicinato como una mezcla de enantiómeros.

d) (Alternativa 2) etil(2SR, 1'SR, 2'RS, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-hidroximetil-ciclopropil]glicinato

Una solución del producto de la etapa b) 1,8 g, 10,45 mmol) en EtOH (65 mL) y NaOH(1N) (63 mL, 63,0 mmol) se agitaron a 60°C durante una hora. La mezcla se enfrió entonces a 0° C y el pH se ajustó a ~6 mediante la adición de KHSO_4 1N. A la solución resultante, se agregaron $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (10,1 g, 104,5 mmol) y NaCN (1,02 g,

20,9 mmol). La mezcla se agitó bajo reflujo durante toda la noche (16-17 horas) y luego se enfrió a temperatura ambiente. La solución se evaporó hasta sequedad bajo vacío para dar un residuo que se tomó en MeOH y se filtró. Los inorgánicos se lavaron con MeOH y los filtrados metanólicos combinados se concentraron in vacuo. El residuo resultante se disolvió en NaOH 1N (200 mL) y la mezcla se agitó bajo reflujo durante 48 horas y luego se enfrió a 0°C. El pH se ajustó entonces a 1-2 mediante la adición de HCl 1N, y el solvente se removió bajo vacío.

El residuo resultante se disolvió en una solución de HCl 1N/etanol (250 ml) y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El solvente se removió entonces bajo vacío y el residuo se virtió en EtOH (200 ml). Luego el solvente se removió bajo vacío, el residuo de nuevo se virtió en EtOH (200 ml) y la solución se neutralizó con NaHCO₃ (sólido), los inorgánicos se filtraron y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se virtió en dioxano (200 ml) a temperatura ambiente y se agregó una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml). Luego, una solución de di-tert-butildicarbonato (2,75 g, 12,54 mmol) en dioxano (50 ml)

se agregó gota a gota y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se diluyó con AcOEt y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con AcOEt (2X) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando AcOEt/hexano (1:2) como eluente para dar 2,15 g de una mezcla 2,3:1 de diastereoisómeros (60% de producción total). El isómero mayor y deseado (R_f inferior) se separó mediante cromatografía de columna utilizando Et_2O /hexano 1:1 como eluente dando lugar a etil(2SR, 1'SR, 2'RS, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-hidroximetil-ciclopropil]glicinato como una mezcla de enantiómeros.

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): 1,25 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,32 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,70-1,81 (m, 2H), 1,91-2,11 (m, 1H), 3,17 (dd, $J=3,1, 10,1$ Hz, 1H), 3,54-3,67 (m, 1H), 3,95-4,33 (m, 6H), y 5,20 (br d, $J=7,3$ Hz, 1H).

^{13}C -RMN (50MHz, CDCl_3): 14,0, 14,1, 22,5, 28,2, (3C), 28,9, 29,2, 52,3, 60,8, 61,0, 62,5, 80,4, 155,3, 171,8 y 172,4 ppm.

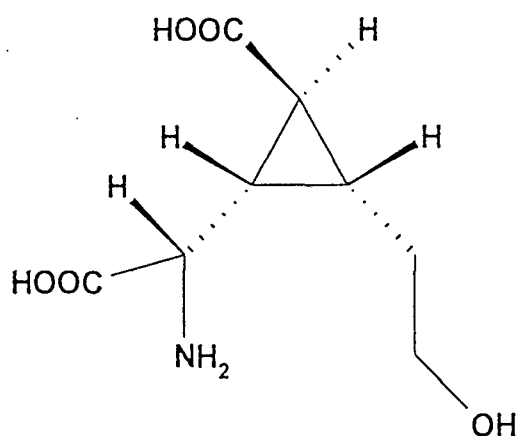
e) (2SR, 1'SR, 2'RS, 3'RS)-2-(3'-hidroximetil-2'-carboxiciclopropil)glicina.

A una solución de etil(2SR, 1'SR, 2'RS, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-hidroximetil-ciclopropil]glicinato (145 mg, 0,42 mmol) en THF (3,5 ml) se agregó LiOH 2,5N (6,7 mL, 16,8 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente durante toda la noche. La capa orgánica se separó y se descartó y la capa acuosa se lavo con Et₂O. Después la solución acuosa se ajustó a un pH ~1 mediante la adición de HCl 1N a 0° C, se extrajo cuatro veces con AcOET, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y evaporadas in vacuo. Una solución del residuo en HCl 2N (3,5 ml) se agitaron durante toda la noche. El solvente se removió luego in vacuo y el sólido resultante se lavó con Et₂O. El clorohidrato se disolvió en MeOH (3 ml) y se agregó óxido de propileno(10 ml). La mezcla se agitó durante toda la noche y el sólido insoluble resultante se filtró y se lavó con Et₂O para dar el compuesto del título (55 mg, 69%).

^1N -RMN (200MHz, D_2O): 1,77-2,11 (m, 3H), 3,62 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 3,66 (dd, $J=8,9, 12,5$ Hz, 1H) y 3,90 ppm (dd, $J=6,0, 12,5$ Hz, 1h).

^{13}C -RMN (50 MHz, D_2O): 25,0, 27,7, 29,1, 54,8, 61,0, 173,9 y 177,9 ppm.

Ejemplo 2



(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[(3'-2''-hidroxietyl)-2'-carboxi]ciclopropil]glicina

a) carboxilato de etil (1SR, 5SR, 6SR)-2-oxo-biciclo[3.1.0] hexano-6-carboxilato.

A una suspensión bromuro de etil (dimetilsulfonio)acetato (13,9 g, 60,9 mmol) en cloroformo (60 ml), se agregó DBU (9,18 ml, 60,9 mmol). A la suspensión resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego, se

agregó ciclopentenona (5,10 ml, 60,9 mmol) y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La siguiente día se agregó cloroformo adicional (60 ml). La capa orgánica se lavó con 40 ml de HCl 0,5 N. Se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando acetato de etilo:hexano 1:9 como eluyente para dar 8,4 g (82% de producción) de etil (1SR, 5RS, 6SR)-2-oxo-biciclo[3.1.0] hexano-6-carboxilato como un aceite incoloro. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 1,22 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,95-2,24 (m, 6H), 2,44-2,49 (m, 1H), 4,10 (q, $J=7,1$ Hz, 2H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): 14,0, 22,3, 26,3, 29,1, 31,7, 35,6, 61,1, 170,3, 211,8 ppm.

b) etil (1SR, 6SR, 7SR)-2-oxo-3-oxa-biciclo[4.1.0]-heptano-7-carboxilato.

A una solución agitada de etil (1SR, 5RS, 6SR)-2-oxo-biciclo[3.1.0]-hexano-6-carboxilato (34,8 g, 207,2 mmol) en diclorometano (300 ml), se agregó ácido m-cloroperbenzoico al 70% (51,1 g, 207,2 mmol) y estuvieron en reflujo durante toda la noche. Al siguiente día, se

agregó ácido m-cloroperbenzoico adicional al 70% (51,1 g, 207,2 mmol) y el reflujo continuó durante 15 horas. Después de ese momento, la mezcla se diluyó con diclorometano (200 ml), se filtró y lavó con Na_2SO_3 al 10% (2 x 200 ml) y con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando acetato de etilo y hexano 1:2 como eluyente para dar 22,89 g (60% de producción) de etil (1SR, 6SR, 7SR)-2-oxo-3-oxa-biciclo[4.1.0]-heptano-7-carboxilato como un aceite incoloro.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 1,24 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,97-2,04 (m, 1H), 2,13-2,28 (m, 3H), 2,38 (dd, $J_1=8,3$ Hz, $J_2=3,3$ 1H), 2,53 (t, $J=3,9$ Hz, 1H), 4,02 (td, $J_1=8,8$ Hz, $J_2=3,3$ Hz, 1H), 4,13 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 4,23-4,31 (m, 1H).

^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3): 14,1, 19,4, 21,4, 22,2 24,2, 61,5, 64,3 167,8, 170,0 ppm.

c) (2RS) y (2SR) etil (1SR, 6RS, 7SR)-2'-hidroxi-3-oxa-biciclo [4.1.0]heptano-7-carboxilato.

Una solución de etil (1SR, 6RS, 7SR)-2-oxo-3-oxa-biciclo[4.1.0]heptano-7-carboxilato (15,2 g, 82,8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (300 ml) a -78° C y bajo argón, se agregó una solución de hidruros de diisobutilaluminio 1,5 M en tolueno (82,8 ml, 124,2 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (150 ml) a -78° C bajo atmósfera de Argón gota a gota vía cánula. La solución se agitó durante 6 horas a esta temperatura y luego se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se apagó con una solución acuosa saturada de tartrato de sodio (200 ml) la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La capa orgánica se separó, se secó sobresulfato de magnesio, se filtró y se evaporó in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando acetato de etilo y hexano 1:2 como eluyente para lograr 12,3 g (85% de producción) de (2RS) y (2SR) etil (1SR, 6RS, 7SR)-2-hidroxi-3-oxa-biciclo[4.1.0]heptano-7-carboxilato como un aceite incoloro, que existe con sus correspondientes formas de hidroxialdehído abiertas.

cloruro de amonio (2,42 g, 45,3 mmol) y óxido de aluminio neutro (1,4 g) en acetonitrilo (50 ml) se sometió a ultrasonido durante una hora. Una solución del producto de la etapa b) (780 mg, 4,53 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agregó entonces y se sometió a ultrasonido durante una hora. Después cianuro de potasio (3,54 g, 54,36 mmol) se agregó en forma de polvo fino, la mezcla se le permitió reaccionar durante 15 horas. Luego, se agregó óxido de aluminio adicional (3,2 g) y la mezcla de reacción se sometió a ultrasonido durante 4 días. La mezcla se filtró entonces a través de celita y los inorgánicos se lavaron con acetonitrilo para dar 710 mg (58% de producción) de 4 posibles acetonitrilo como aceite amarillo.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 1,19-1,24 (m), 1,49-1,52 (m), 1,60-1,94 (m), 2,00-2,08 (m), 2,30-2,34 (m), 2,53-2,58 (m), 3,25-3,30 (m), 3,34-3,50 (m), 3,58-3,63 (m), 3,81-3,90 (m), 4,04-4,09 (m), 5,24 ((dd, $J_1=5,5$ Hz, $J_2=4,4$ Hz), 5,29 (d, $J=3,3$ Hz), 9,60 (dd, $J_1=3,3$ Hz, $J_2=1,1$ Hz).

^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3): 13,9, 14,0, 14,1, 18,5, 20,6, 20,9, 21,0, 21,3, 23,7, 25,0, 25,7, 27,3, 28,6, 28,7,

34,8, 54,2, 59,9, 60,5, 60,6, 61,1, 61,6, 89,0, 90,0
171,3, 173,3, 173,5, ppm.

d) (2SR) y (2RS)-2-(1'SR, 2'SR, 3'RS)-2'-
etoxicarbonil)-3'-(2"-hidroxietil)ciclopropil]
gliconitrilo

Una suspensión de cloruro de amonio (29,3, g, 547 mmol) y óxido de aluminio neutro (54,7 g) en acetonitrilo (600 ml), se sometió a ultrasonido durante una hora. A esta mezcla, se agregó una solución de (2RS) y (2SR) etil (1SR, 6RS, 7SR)-2-hidroxi-3-oxa-biciclo[4.1.0]heptano-7-carboxilato (10,2 g, 54,7 mol) en acetonitrilo (200 ml), y la sonicación se continuó durante una hora adicional. Luego, se agregó cianuro de potasio en polvo (42,8 g, 656,7 mmol) y la mezcla de reacción se ultrasonizó durante 7 días. Después de ese tiempo, la mezcla se filtró a través de celita y los inorgánicos se lavaron con acetonitrilo. El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar un residuo que contenía una mezcla racémica 1:1 de dos distereómeros posibles. Ambos aminonitrilos racémicos se purificaron y se separaron mediante cromatografía de columna utilizando acetona/hexano 1:2 como eluyente para dar 3,89 g de (2SR,

1'SR, 2'SR, 3'SR)-2'-(etoxicarbonil)-3'-(2''-hidroxietil)ciclopropil]glicinonitrilo y 3,67 g de (2RS, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2'-(etoxicarbonil)-3'-(2''-hidroxietil)ciclopropil]glicinonitrilo.

e) etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(2''-hidroxietil)ciclopropil]glicinato.

A una solución de (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(2''-hidroxietil)ciclopropil]-glicinonitrilo (3,88 g, 18,3 mmol) en etanol saturado con cloruro de hidrógeno (200 ml) a 0° C, se agregó agua destilada (0,99 ml, 54,9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante cuatro días, luego, el solvente se eliminó in vacuo y el residuo se disolvió en etanol absoluto (100 ml), se neutralizó con NaHCO₃ (sólidos) y se agitó durante 30 minutos. Los inorgánicos se filtraron y el solvente se removió bajo presión reducida hasta sequedad. El residuo resultante se virtió en dioxano (150 ml), y se agregó una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml). A esta mezcla, se agregó una solución de di-tert-butildicarbonato (40,80 mg, 22,8 mmol) en dioxano (25 ml) y se agitó la mezcla durante

toda la noche a temperatura ambiente. Las capas luego se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando acetato de etilo/hexano 1:2 como eluente para lograr 3,34 g (56% de producción) de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(2"-hidroxietil)ciclopropil]glicinato como un aceite amarillo.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 1,25 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,30 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,67-1,69 (m, 2H), 1,97-2,00 (m, 1H), 3,76-3,78 (m, 2H), 4,04 (t, $J=9$, 3Hz, 1H), 4,11 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 4,43 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 5,33 (d, $J=8,2$ Hz, 1H).

^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3): 14,0, 14.1. 24.3. 24.8. 28.2. 29.6. 30.9. 52.1. 60.7. 61.7. 62.0. 80.01. 155.3. 171.4. 173.2. ppm.

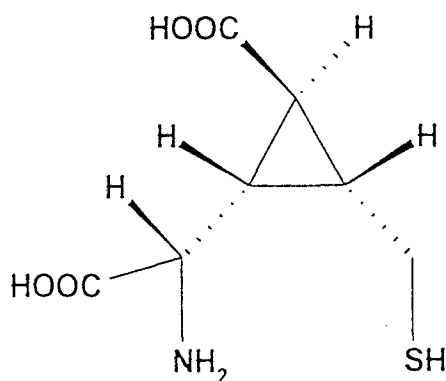
f) (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[(3'-(2"-hidroxietil)-20-carboxi)ciclopropil]glicina

A una solución de etil (2SR,1'RS,2'RS,3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(2"-hidroxietil)ciclopropil]glicinato (100 mg, 0,28 m) tetrahidrofuran (3,0 ml) a temperatura ambiente, se agregó una solución de LiOH acuoso 2,5n (4,5 ml, 11,2 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante toda la noche la capa orgánica se separó y se descartó y la capa acuosa se lavó con dietiléter. Después la solución acuosa a un pH simbro aproximado 1 mediante adición HCL 1N a 0°C, se extrajo 4 veces con AcOEt, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron en Vacua. Una solución del residuo en una solución de HCL 1N en acetato de etilo (2,5 ml) se agitó durante toda la noche. El solvente entonces se removió en vacuo y el sólido restante se lavó con dietiléter. La sal de clorhidrato resultante del compuesto del título se disolvió en metanol (2,0 ml) y se agregó óxido de propileno (8,0 ml). La mezcla se agitó durante toda la noche y el sólido insoluble resultante se filtró y se lavó con dietiléter para dar el compuesto del título (34 mg, 60%).

^1H -NMR (200 MHz, D_2O): 1,46-1,84 (m, 4H), 1,92-2,05 (m, 1H), 3,44 (d, $J=10,5$ Hz, 1H), 3,71 (br t, $J=6,4$ Hz, 2H).

^{13}C -NMR (50 MHz, D_2O): 24,8, 25,7, 26,9, 29,8, 54,0, 60,9, 173,0 178,0 PPM.

Ejemplo 3



(2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS,) -2- [3' - mercaptometil-2'-carboxyciclopropil] glicina.

a) etil (2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS) -N- (tert-butoxicarbonil) -2-[2' - (etoxicarbonil)-3' - (acetiltiometil) ciclopropil]- glicinato.

A una solución trifenilfosfina para (152 mg, 0,58 ml) en tetrahidrofurano seco (1,8 ml) a 0°C bajo argón, se agregó azodicarboxilato de dietilo (0,091 ml, 0,58 ml) gota a gota. La mezcla se agitó durante 20 minutos y luego se agregó una solución de ácido tioacético (0,042 ml, 0,58 mmol) y etil (2SR, 1' SR, 2'RS, 3'RS) -N- (tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil) -3'-(hidroximetil)ciclopropil]glicinato (100 mg, 0,29 mmol) en tetrahidrofurano seco (0,9 ml) vía cánula y se agitaron durante toda la noche a temperatura ambiente. se agregó silicagel a la mezcla. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de destello utilizando hexano/acetato de tilo 4:1 como eluente para 70 mg de etil (2SR, 1' RS 2'RS, 3'RS,) N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(acetiltiometil)ciclopropil]glacinato (60% de producción).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 195,0; 172,2; 170,8; 155,1; 80,1; 61,8; 60,8; 51,9; 30,8; 30,4; 27,9 (bs, 1H); 4,21-3,98 (dc, 6H); 3,20 (m, 1H) 3,00 (m, 1H); 2,27 (S, 3H) 1,74 (m, 1H); 1,38 (S, 9H) y 1,19 (dt, 6H) PPM.

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3) δ : 195,0; 172,2; 170,8; 155,1; 80,1; 61,8; 60,8; 51,9; 30,8; 30,4; 27,9 (3C); 27,0; 25,2; 24,9 y 14,0 (2C) PPM.

b) (2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS)-2-[3'-mercaptometil-2'-carboxiciclopropil]glicina.

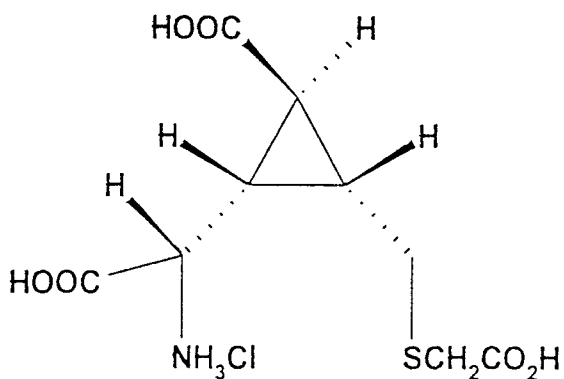
Una solución de etil (2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS) N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-acetiltio-metil]ciclopropil]glicinato (240 mg, 0,59 mmol) en 6N HCl(5,3 mL) se calentó bajo reflujo por 16 horas. El solvente fue entonces removido in vacuo y el sólido resultante fue lavado con éter de dietilo para dar la sal de clorohidrato correspondiente del compuesto del título. Después de purificación mediante cromatografía e intercambio de iones, 97 mg (80 % producto producción) de (2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS)-2-[3'-mercaptometil-2'-carboxiciclopropil]glicina, un sólido blanco.

^{13}C -NMR (50 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{py-d}_5$) δ : 178,1; 171,5; 52,7; 28,4; 27,2 ; 26,6 y 21,7 ppm.

Ir (película): 3437; 1631; 1385; 1234; y 889 CM^{-1} .

punto de fusión : 200-202°C.

EJEMPLO 4



(2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS)-2[3'-carboximetiltiometil-2'-carboxiciclopropil]glicina hidrocloreto

a) etil (2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS) -n-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3-(etoxicarbonilmetiltio-metil)ciclopropil]glicinato.

A una solución de trifenilfosfina (388 mg, 1,48 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) a 0° C bajo argón, se agregó azodicarboxilato de dietilo (0,233 ml, 1,48 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó por 20 minutos y luego se agregó una solución de mercaptoacetato de etil (0,133 ml, 1,48 mmol) y etil (2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS,) -n-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3-

(hidroximetil)ciclopropil[glicinato(256 mg, 0,74 mmol) en tetrahidrofurano(2,2 ml) vía cánula y se agitaron toda la noche a temperatura ambiente. Se agregó sálica gel a la mezcla el solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se purifico mediante cromatografía de destello utilizando hexano/acetato de etilo 4:1 como eluente para dar 143 mg de etil (2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS) -n-(tert-butocarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(etoxicarbonilmetiltiometil)ciclopropil]glicinato(43% de producción).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 4,35 (d, 1H); 4,5 (m, 6H); 3,69 (s, 2H); 3,61-3,53 (m, 3H); 2,30 (dd, 1H; $J=3,0$ y $7,3$ Hz) 2,07 (m, 1H); 1,96 (m, 1H); 1,35-1,13 (m, 18H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ : 171,6; 170,1; 169,6; 153,5; 80,1; 60,9, 60,6; 60,2; 52,4; 49,1; 40,9; 29,7; 28,0; 25,2; 22,6 y 13,9 ppm.

Ir (películas): 2976, 2934, 1743, 1728, 1709, 1456, 1381, 1273, 1190, 1124, 1041, y 958 cm^{-1} .

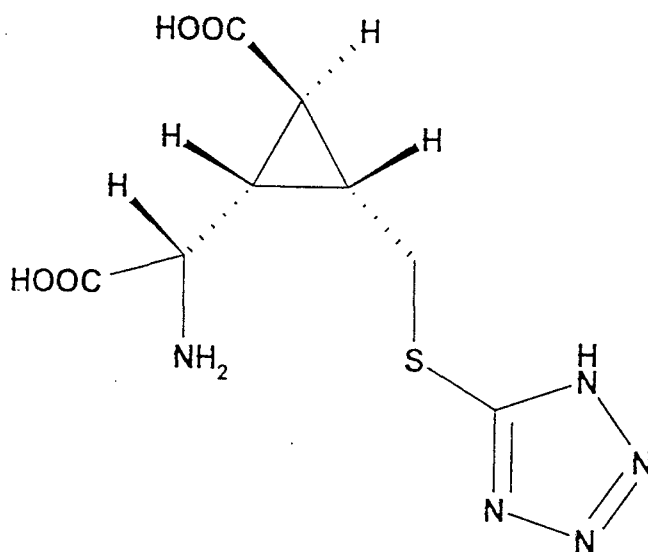
b) clorhidrato de (2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS)-2[3'-carboximetiltiometil-2'-carboxiciclopropil]glicina hidrocioruro.

Una solución de etil (2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil) -2-[2'- (etoxicarbonil)-3'-(etoxicarbonilmetiltiometil)ciclopropil]glicinato (290 mg, 0,64 mmol) en 6N HCl (6 ml) se agregaron bajo reflujo durante 16 h. el solvente luego se removi6 in vacuo y el sólido resultante se lav6 con 6ter dietílico para dar 97 mg (52% de producci6n) la sal de clorhidrato correspondiente del compuesto del título.

^{13}C -NMR (50 MHz, MeOH- d_4) δ : 173,3; 173,0; 169,4; 61,9; 48,5; 41,9; 28,1; 25,9 y 20,5 ppm.

IR (película): 3426; 3038; 2924; 1741; 1716; 1637; 1591 1444; 1396; 1219 y 1182 cm^{-1} .

Ejemplo 5



(2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS), -2- [3'-(1H tetrazol-5-yltiometil)-2'-carboxiciclopropil] glicina.

a) etil (2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS)-N- (tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(1H-tetrazol-5-yltiometil) ciclopropil] glicinato.

A una solución de trifenilfosfina (1,32 g, 5,03 mmol) en tetrahidrofurano seco (16 mL) a 0°C bajo argón, se agregó dietilazodicarboxilato (0,79 mL, 5,03 mmol) gota a gota. La mezcla fue agitada durante 20 minutos y luego una solución de 5-mercapto-1h-tetrazol (510g, 5,03 mmol) y etil (2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etixocarbonil-3'-

(hidroximetil)ciclopropil] glicinato (870 mg, 2,52 mmol) en tetrahidrofuran seco (8 mL) fue agregado por medio de cánula y agitado durante la noche a temperatura de cuarto.

Si se agrego silicagel a la mezcla. El disolvente fue removido bajo presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía flash usando una solución al 5% de ácido acético en acetato de etilo como diluyente para dar 430 mg de etil (2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS)]-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(1H-tetrazol-5-yliometil) ciclopropil] glicinato (40% de producto). H-NMR (200 MHz, CDCl₃)δ: 5,30 (bs, 1H); 4,48-4,01 (m, 5H); 3,63-3,53 (dd, 1 H); 3,44-3,33 (dd, 1H; 1,89-1,47 (m, 3H); 1,43 (s, 9H) y 1,33-1,16 (dt, 6H) ppm.

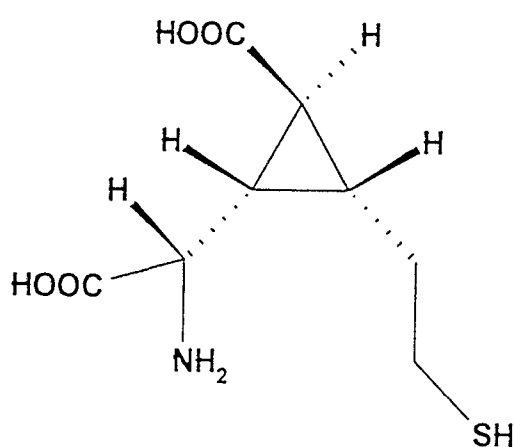
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃)δ: 173,0 171,5; 156,7; 155,6; 80,2; 62,0; 61,4; 52,5; 31,7; 30,1; 28,2; (3C); 27,2; 25,6; 14,1; Y 13,9 ppm.

b) (2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS),-2- [3'-(1H tetrazol-5-yliometil)-2'-carboxiciclopropil] glicina.

Una solución de etil (2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(1H-tetrazol-5-yltiometil) ciclopropil] glicinato (370 mg, 0,86 mmol) en HCl al 6N (15 mL) fue calentado bajo reflujo durante la noche. El disolvente fue entonces removido en vacío y el sólido resultante fue lavado con dietiléter para dar la sal de hidrocloreuro correspondiente del compuesto titulado. Después de purificación por cromatografía de intercambio iónico 140 mg (60% de producto) de (2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS)-2-[3'-(1H tetrazol-5-yltiometil)-2'-carboxiciclopropil] glicina fue obtenido como un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{D}_2\text{O/KOD}$) δ : 3,37-3,28 (dd, 1H); 3,01-2,82 (m, 2H); 1,62-1,43 (m 2H) y 1,25 (t, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, $\text{D}_2\text{O/KOD}$) δ : 181,6; 181,3; 158,3; 55,7; 32,8; 32,2; 29,1 y 26,0 ppm.

Ejemplo 6

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'SR)-2-[3'-(2''mercaptoetil)-2'-carboxyciclopropil]glicina.

a) Etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonilo)-2-[2'-(etoxicarbonilo)-3'-(2''-acetiltioetil)ciclopropil]glicina.

A una solución de trifenilfosfina (309 mg, 1,18 mmol) en tetrahidrofuran seco (3 mL) a 0°C bajo argón, se agregó gota a gota dietil azodicarboxilato (0,185 mL, 1,18 mmol). La mezcla fue agitada durante 20 minutos y luego una solución de ácido tioacético (0,091 mL, 1,18 mmol) y Etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-

100

butoxicarbonilo)-2-[2'-(etoxicarbonilo)-3'-(2''-hidroxietil) ciclopropil]glicinato (212 mg, 0,59 mmol) en tetrahidrofurano seco (6 mL) fueron agregados a través de una cánula y agitados durante la noche a temperatura de cuarto. Se agregó silicagel a la mezcla. El disolvente fue removida bajo presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía flash usando hexano y acetato de etilo 3:1 como diluyente para dar 123 mg de Etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(2''-acetiltioetil) ciclopropil]glicinato (50% de producto).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ: 5,20 (bs, 1H); 4,26-4,04 (m, 4H); 3,94 (bs, 1H); 3,04-2,96 (m, 2H); 2,30 (s, 3H); 1,37-1,58 (m, 5H); 1,42 (s, 9H) y 1,31-1,21 (m, 6H) ppm.

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ: 195,2; 172,8; 171,1; 155,2; 80,1; 61,6; 14,1 y 14,0 ppm.

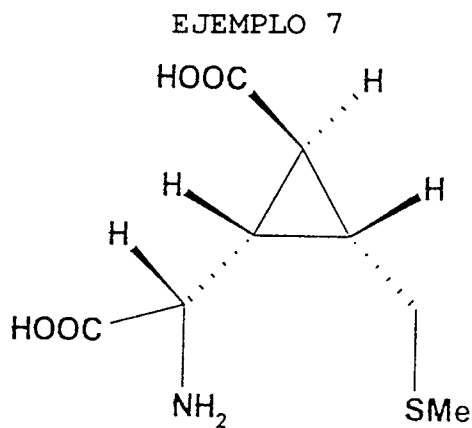
b) (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS) 2-[3'-(2''-mercaptoetil)-2'-carboxiciclopropil]glicina.

Una solución de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2''-(etoxicarbonil)-3'-(2''-acetiltioetil)ciclopropil]glicinato (123 mg, 0,29 mmol) en HCL al 6N (2,5 mL) fue calentado bajo reflujo durante 17h.

101

El disolvente fue entonces removido en vacío y el sólido resultante fue lavado con dietiléter para dar una sal de hidrocioruro correspondiente del compuesto titulado. Después de la purificación por cromatografía de intercambio de ion, 48 mg (74% de producto) de (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-(2"-mercaptoetil)-2'-carboxiciclopropil]glicina fueron obtenidos como un sólido blanco.

^{13}C -NMR (50 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{KOD}$) δ : 182,7 181,7 55,9 37,7 31,4 28,6; 27,3 y 25,5 ppm.



(2SR, 1'RS, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-metiltiometil-2'-carboxiciclopropil]glicina.

a) Etil(2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS)N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxycarbonil)-3'-(metiltiometil)ciclopropil]glicinato.

Una mezcla de tributilfosfina(1,16 mL, 4,72mmol), disulfuro de dimetilo (0,31 mL, 3,54 mmol) y etil(2SR, 1'SR, 2'RS, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxi-carbonil)-3'-

(hidroximetil)ciclopropil]glicinato (410 mg, 1,18 mmol) en tetrahidrofurano seco (8 mL), fue agitado a 50°C bajo argón durante 20h. Luego, se agregó silicagel a la mezcla y el disolvente fue removido bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por cromatografía flash usando hexano y dietiléter 7:3 como eluyente para lograr 45 mg(10% de producto) del compuesto titulado.

¹H-NMR (200 MHz, CDCL₃) δ: 5,30 (bd, 1H); 4,25-3,93 (m, 5H), 2,90 (m, 1H); 2,49 (m, 1H), (s, 3H); 1,76 (m, 3H); 1,40 (s, 9H) y 1,29-1,12 (m, 6H) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCL₃) δ: 172,4; 171, 0; 155,2; 80,1; 62,1; 61,7; 52,0; 32,4; 29,9; 28 (3C); 27,3; 25,7; 15,5; y 14; 5(25C) ppm.

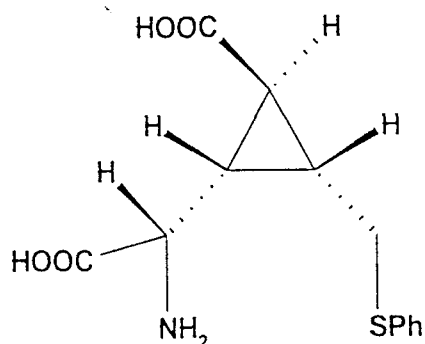
b) (2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS)-2-[3'-(metiltiometil)-2'-carboxiciclopropil]glicina.

Una solución de etil (2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS) N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(metiltiometil)ciclopropil]glicinato (55 mg, 0,14 mmol) en HCLal 6N (2,5 mL) fue calentado bajo reflujo durante 16h. El disolvente fue entonces removido en vacío y el sólido resultante fue lavado con dietil éter para dar una sal de hidrocioruro correspondiente del compuesto titulado. Después de purificación por cromatografía de intercambio iónico, 26 mg (80% del producto) de (2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS)-2-[3'-(metiltiometil)-2'-carboxiciclopropil]glicina fueron obtenidos como un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{Py-d}_5$) δ : 3,07 (d, 1H, $J = 10$ Hz); 2,60 (m, 1H); 1,88 (m, 1H); 1,45 (d, 5H) y 1,53 (t, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{Py-d}_5$) δ : 179,1; 172,6; 54,2; 31,6; 29,6; 26,3; 25,7; y 13,7 ppm.

EJEMPLO 8



(2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS)-2-[3'-feniltiometil -2'-carboxiciclopropil]glicina.

a) Etil (2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS)N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(feniltiometil)ciclopropil]glicinato.

Una mezcla de tributilfosfina (0,26 ml, 1,04 mmol), disulfuro de difenilo (170 mg, 0,72 mmol) y etil (2 SR, 1'SR, 2'RS, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etroxicarbonil)-3'-(hidroximetil)ciclopropil]glicinato (90 mg, 0,26 mmol) en tetrahidofurano seco (2 ml), fue agitado a temperatura de cuarto bajo argón durante 20h. Luego, se agregó silicagel a la mezcla y el disolvente fue removido bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por cromatografía flash usando

105

hexano y acetato de etilo 4:1 como diluyente para lograr 80 mg (70% del producto) del compuesto titulado.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 7,25 (m 5H); 5,20 (bd, 1H); 4,10- (m, 5H); 3,30 (dd, 1H), 2,85 (m, 1H); 1,75 (m, 3H), 1,40 (s, 9H) y 1,25 (m, 6H) ppm.

$^{13}\text{H-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ : 172,3; 170,9; 155,2; 135,2; 130,5; 128,9; 126,6; 80,2; 61,7; 60,7; 52,1; 33,3; 30,2; 28,1; (3C); 26,9; 25,7; Y 14,0 ppm.

IR (película): 3343, 3063, 2904, 1747, 1701, 1684, 1522, 1454, 1367, 1332, 1174, 1030, y 734 cm^{-1} .

Punto de fusión: 90,0-92,5°C.

b) (2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS)-2-[3'-(feniltiometil)-2-carboxiciclopropil]glicina.

Una solución de etil(2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS) N-(ter-butilcarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(feniltiometil)ciclopropil]glicinato (77 mg, 0,17 mmol) en HCL al 6N (3 ml) fue calentado bajo reflujo durante 16 h. El disolvente fue entonces removido en vacío y el

sólido resultante fue lavado con dietil éter para dar la correspondiente sal de hidrocioruro del compuesto titulado. Después de la purificación por cromatografía de intercambio de ion, 41 mg (83% de producto) de (2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS)-2-[3'-(feniltiometil)-2'-carboxiciclopropil]glicina fueron obtenidos como un sólido blanco.

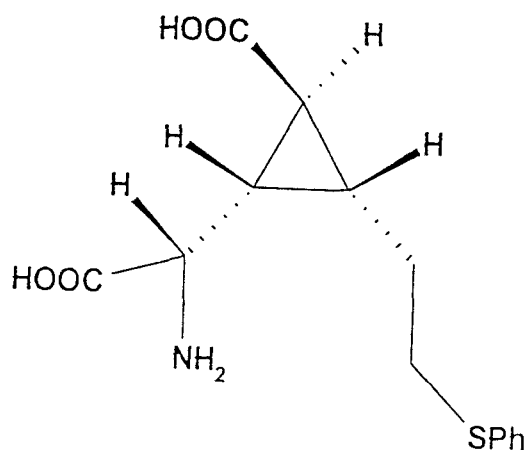
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{Py-d}_5$) δ : 6,99-6,47 (m, 5H); 3,11-3,01 (m, 2H); 2,32-2,21 (m, 1H); 1,57-1,41 (m, 2H) y 1,24-1,19 (t, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{Py-d}_5$) δ : 179,3; 173,0; 135,4; 129,6; 129,4; 126,3; 54,9; 32,9; 29,4; 27,7; Y 25,8 ppm.

IR (película): 3059, 1716, 1678, 1585, 1514, 1385, 1184, 1014 y 897cm^{-1} .

Punto de fusión: 201°C .

EJEMPLO 9



(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS) -2-[(3'-(2''-feniltioetil)-2'-carboxiciclopropil]glicina.

a) Etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(2''-feniltioetil)ciclopropil]glicinato.

Una mezcla de tributilfocina (0,52 ml, 2,12 mmol), disulfuro de disulfido (346 mg, 1,58 mmol) y etil(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(2''-hidroxietil)ciclopropil]glicinato (190 mg, 0,53 mmol) entre tetrahidrofurano seco (5,5 ml), fue agitado a temperatura de cuarto bajo argón durante 20

h. Luego se agrego silicagel a la mezcla y el disolvente fue removido bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por cromatografía flash usando hexano y acetato de etilo 4:1 como eluyente para lograr 186 mg (78% de producto) del compuesto titulado.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 7,32-7,30 (m 5H); 5,20 (bd, 1H), 4,23-4,04 (m, 4H); 3,90 (bs, 1h); 3,06 3,06 (t, 2H), 2,06 (m, 1H); 1,71-1,66 (m, 4H); 1,43 (s, 9H); y 1,27 (m, 6H) ppm.

$^{13}\text{H-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ : 172,8; 171,1; 155,2; 136,1; 130,6; 129,3; 128,0; 126,0; 80,1; 61,6; 60,7; 52,1; 33,1; 30,1; 28,1; (3C); 27,8; 26,8; 25,5; 14,1; y 13,9 ppm.

b) (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-(2''-feniltioetil)-2'-carboxiciclopropil]glicina.

Una solución de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(2''-fenil-tioetil)ciclopropil]glicinato (186 mg, 0,41 mmol) en HCL AL 6n (3,3 ml) fue calentado bajo reflujo durante la noche. El disolvente fue entonces removido en vacío y el

sólido resultante fue lavado con dietil éter para dar la sal de hidrocioruro correspondiente al compuesto titulado. Después de purificación por cromatografía de intercambio de ion, 60 mg (49% de producto) (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-(2"-feniltioetil)-2'-carboxiciclopropil]glicina fueron obtenidos como un sólido blanco.

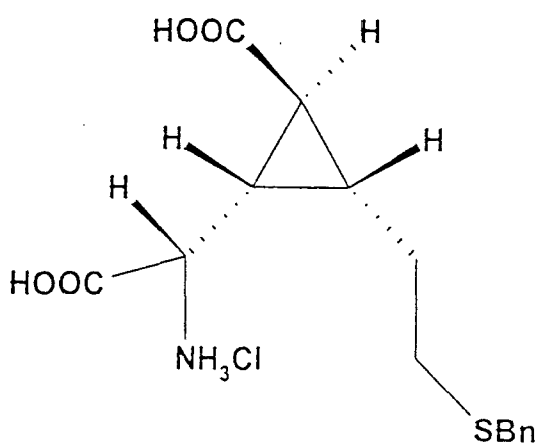
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{Py-d}_5$) δ : 6,56-6,44 (m, 5H); 2,95 (d, 1H); 2,50-2,36 (m, 2H); 1,53 (m, 2H) 1,30 (m, 1H); 1,14 (m, 1H) y 1,05 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{Py-d}_5$) δ : 179,0; 171,7; 136,2; 128,5; 127,7; 125,1; 123,4; 54,5; 31,7; 28,027,4; 26,8; y 25,5 ppm.

IR (película): 3132, 3020, 2955, 2914, 1730, 1626, 1529, 1481, 1387, 1358, 1329, 1219, y 746 cm^{-1} .

J/D

EJEMPLO 10



(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS) -2-[(3'-(2''-benciltioetil)-2'-carboxiciclopropil]hidrocloruro de glicina.

a) Etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(2''-benciltioetil)ciclopropil]glicinato.

Una mezcla de tributilfocina (0,70 ml, 2,83 mmol), disulfuro de dibencilo (522 mg, 2,12 mmol) y etil(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(2''-hidroxietil)ciclopropil]glicinato (254 mg, 0,71 mmol) entre tetrahidrofurano seco (7 ml), N, N-dimetilaminopiridina (8,5 mg, 0,07 mmol) fueron

111

agregados y la mezcla de reacción fue agitada a 75°C bajo argón durante 24 h. Luego, se agrego gel de sílice a la mezcla y el disolvente fue removido bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por cromatografía flash usando hexano y acetato de etilo 3:1 como eluyente para lograr dar 59 mg (18% de producto) del compuesto titulado.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 7,32-7,26 (m 5H); 5,19(bd, 1H), 4,26-4,13(m, 5H); 4,12- (m, 1H), 3,88 (m, 1H); 2,55 (t, 2H); 2,16 (s, 2H); 1,99-1,87(m, 1H); 1,84(m, 1H); 1,69(m, 1H); 1,45(s, 9H) y 1,25 (m, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ : 172,9; 171,1; 155,2; 138,2; 128,8; 128,4; 126,9; 80,1; 61,6; 60,6; 52,1; 36,3; 30,1; 29,6; 29,3; 28,2; 28,0; (3C); 27,0 Y 14,0 ppm.

b) (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-(2"-benciltioetil)-2'-carboxiciclopropil] hidrocloreuro de glicina.

Una solución de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)- 3'-(2"-benzil-tioetil)ciclopropil]glicinato (71 mg, 0,15 mmol) en

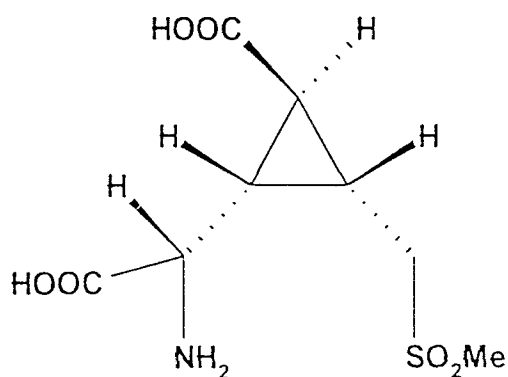
112

HCL AL 2N (3,7 ml) fue calentado bajo reflujo durante la noche. El disolvente fue entonces removido en vacío y el sólido resultante fue lavado con dietil éter para dar 41 mg (77% de producto) de (2 SR, 1' SR, 2' SR, 3' RS)-2-{3'-(2"-benziltioetil)-2'-carboxiciclopropil]hidrocloruro de glicina como un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ : 7,34-7,20 (m, 5H); 3,75 (s, 2H); 3,64 (d, 1H); 2,61 (t, 2H); 2,12 (m, 1H); y 1,84-1,50 (m, 4H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ : 175,4; 170,6; 140,0; 129,9; 129,4; 127,9; 53,3; 37,0; 31,5; 28,9; 28,2; 27,7; y 26,1 ppm.

EJEMPLO 11



(2SR, 1' RS, 2' RS, 3' RS) -2-[(3'-metilsulfonilmetil-2''-carboxiciclopropil]glicina.

113

a) Etil (2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxycarbonil)-3'-(metil sulfonilmetil) ciclopropil] glicinato.

A una solución de etil (2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxycarbonil)-3'-(metiltiometil) ciclopropil] glicinato (54 mg, 0,14 mmol) en diclorometano anhidroso (1 ml), a 0° C bajo una atmósfera de nitrógeno, ácido de m- cloroperoxibenzoico (71 mg, 0,28 mmol) fueron agregados. La mezcla fue agitada durante una hora a esta temperatura, Entonces, el residuo fue diluido con diclorometano y lavado con una solución acuosa al 15% de bisulfuro de sodio y con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, y el disolvente fue removido bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía flash usando hexano y acetato de etilo 1:1 como eluyente para lograr 42 mg (725 de producto) del compuesto titulado.

¹H-NMR (200 MHz, CDCL₃) δ: 5,33(bd, 1H, j = 8,4 Hz); 4,27-4,06 (dg, 4H); 3,93 (t, 1H, j = 8, 9Hz); 3,56-3,48

JAY

(dd, 1H, $j = 3,2$ y $14,7$ Hz); 3,03 (m, 1H); 2,93 (s, 3H); 2,04-1,78 (m, 3H); 1,40 (s, 9H); Y 1,31-1,18 (dt, 6H) ppm.

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3) δ : 171,2; 170,4; 155,3; 80,4; 62,2; 61,5; 53,7; 52,0; 40,3; 28,1; (3C); 27,7; 24,9 y 19,0 ppm.

b) (2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS)-2-[3'-(metilsulfonilmetil) - 2'-carboxiciclopropil]glicina.

Una solución de etil (2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)- 3'-(metilsulfonilmetil) ciclopropil]glicinato (42 mg, 0,10 mmol) en HCL AL 6N (2 ml) fue calentado bajo reflujo durante 16 h. El disolvente fue entonces removido en vacío y el sólido resultante fue lavado con dietil éter para dar la sal de hidrocloreuro correspondiente del compuesto titulado. Este hidrocloreuro fue disuelto en MeOH (1 ml) y óxido de propileno (3 ml) fue agregado. La mezcla fue agitada durante la noche a temperatura de cuarto y el sólido insoluble resultante fue filtrado y lavado con dietil éter para dar 19 mg (74% de producto) de (2SR, 1'RS,

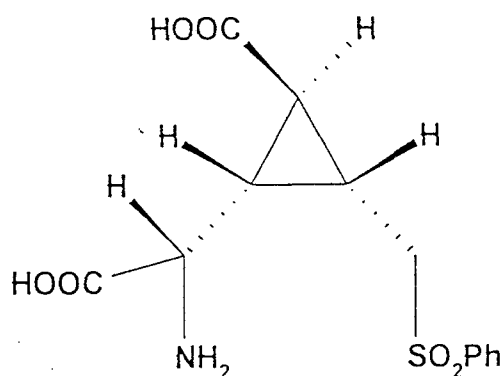
MS

2'RS, 3'RS)-2-[3'-(metilsulfonil-metil)-2'-carboxiciclopropil]-glicina como un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{Py-d}_5$) δ : 3,45 (d, 1H); 3,10-2,50 (m, 3H); 2,54 (s, 3H) y 1,58 (bs, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{Py-d}_5$) δ : 178,2; 172,6; 54,7; 53,8; 39,7; 28,7; 25,0; y 19,0 ppm.

EJEMPLO 12



(2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS) -2-[3'-fenilsulfonilmetil-2'-carboxiciclopropil]glicina.

a) Etil (2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(fenilsulfonilmetil) ciclopropil]glicinato.

J16

A una solución de etil(2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(fenil tiometil)ciclopropil]glicinato (50 mg, 0,11 mmol) en diclorometano anhidroso (1 ml) a 0°C bajo atmósferas de nitrógeno, se agregó ácido m-cloroperoxibenzoico (54,3 mg, 0,22 mmol). La mezcla fue agitada durante 3h a esta temperatura. Entonces, el residuo fue diluido con diclorometano y lavado con una solución acuosa al 15% de bisulfito de sodio y con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, y el disolvente fue removido bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía flash usando hexano y acetato de etilo 2:1 como eluyente para lograr 42 mg (78% de producto) del compuesto titulado.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 8,33 (d, 2H, j = 6 Hz); 8,11-7,80 (m, 3H); 5,27 (bd, 1H, j = 8 Hz); 4,31-4,04 (dg, 4H); 3,88 (t, 1H); 3,78-3,69 (dd, 1H); 3,08 (m, 1H); 1,84-1,59 (m, 3H); 1,84-1,59 (m, 3H); 1,44 (s, 9H) y 1,36-1,22 (dt, 6H) ppm.

117

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3) δ : 171,3; 170,4; 155,1; 138,4; 133,9; 129,3; 128,3; 80,5; 62,0; 61,8; 55,2; 52,0; 28,1; (3C); 27,9; 24,9; 20,0 y 14,1 (2C) ppm.

IR (película) 3408, 3358, 2982, 1736, 1724, 1697, 1512, 1371, 1294, 1250, 1178, 1145, 1086, y 1020 cm^{-1} .

Punto de fusión: $101-102^\circ\text{C}$.

b) (2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS)-2-[3'-(fenilsulfonyl metil)-2'-carboxiciclopropil]glicina.

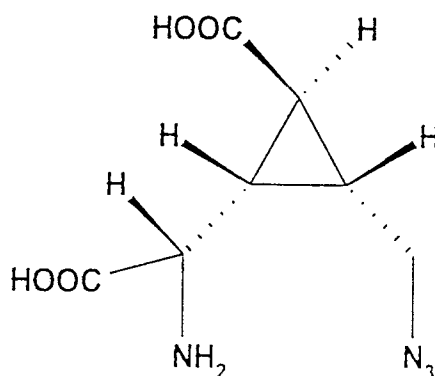
Una solución de etil (2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxycarbonil)-3'-(fenilsulfonylmetil) ciclopropil]glicinato (60 mg, 0,12 mmol) en HCL AL 6N (2 ml) fue calentado bajo reflujo durante 16 h. El disolvente fue entonces removido en vacío y el sólido resultante fue lavado con dietil éter para dar la sal de hidrocloreuro correspondiente al compuesto titulado. Después de purificación por cromatografía de intercambio de ion 24 mg (60% de producto) de (2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS)-2-[3'-fenilsulfonylmetil)-2'-

118

carboxiciclopropil]glicina fueron obtenidos como un sólido blanco.

^1H -NMR (200 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{Py}-d_5$) δ : 7,40 (d, 2H); 7,15 (m, 3H); 3,65 (d, 1H); 3,45 (m, 1H); 2,90 (m, 1H) y 1,40 (m, 3H) ppm, ^{13}C -NMR (50 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{Py}-d_5$) δ : 178,1; 172,7; 136,6; 134,7; 129,8; 128,1; 55,3; 54,7; 28,6; 25,0 y 19,3 ppm.

Ejemplo 13



(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'SR)-2-[3'-azidometil-2'-carboxiciclopropil]glicina

a) Etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(azidometil)ciclopropil]glicina.

119

Azodicarboxilato de dietil (1,08 mmol, 0,17 mL) fue agregado gota a gota a una solución de trifenilfosfina (1,08 mmol, 0,285 g) en tetrahidrofurano anhidroso (20 mL) a -20°C bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción fue agitada a la misma temperatura durante 10 minutos. Una solución de etil (2SR, 1'SR, 2'RS, 3'RS)-N-(ter-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxycarbonil)-3'-hidroximetilciclopropil]glicina (0,87 mmol, 300mg) en tetrahidrofuran (5 mL) fue entonces agregado y la mezcla resultante agitada durante 10 minutos a -20°C. Después de ese tiempo, ácido de difenilfosforil (1,13 mmol, 0,25 mL) fue agregado a la mezcla de reacción a la misma temperatura y luego se le permitió reaccionar a temperatura de cuarto durante tres días. La mezcla de reacción fue calmada con agua y la fase orgánica extraída con acetato de etilo (2 X 25 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y concentradas bajo vacío. El producto fue purificado por columna de cromatografía usando hexano y acetato de etil 4:1 como eluyente para dar 250 mg (78% del producto) de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(ter-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxycarbonil)-3'-(azidometil)-ciclopropil]glicenato como un aceite sin color.

120

^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δppm): 5,2 (1H, d, $J = 8$ Hz), 4,3-3,9 (5H, m), 3,6 (1H, dd, $J = 13$ y 5 Hz), 3,3 (1H, dd, $J = 13$ y 7 Hz), 1,9-1,7 (3H, m), 1,4 (9H, s), 1,3-1,2 (6H, m) ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 50 MHz) δppm): 172,1, 170,7, 155,2, 80,2, 61,8, 61,0, 52,0, 49,4, 29,0, 28,1, 25,4, 24,0, 14,0.

b) (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-(3'-azidometil-2'-carboxiciclopropil)glicina.

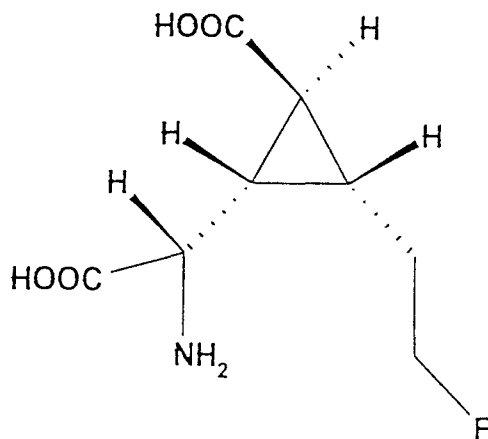
A una solución de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-ácido metilciclopropil]glicinato (75 mg, 0,20 mmol) en tetrahidrofuran (2 mL) a temperatura de cuarto, una solución al 2,5M de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ en H_2O (3,2 mL, 8 mmol) fue agregada y la mezcla fue agitada a temperatura de cuarto durante la noche. El siguiente día, se agregó acetato de etil, la capa orgánica fue separada y la capa acuosa lavada con acetato de etilo (2X). La capa acuosa fue acidificada a un pH 1 con un HCl al 1N y extraída en acetato de etil (5X). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante

fue disuelto en una solución al 1N de HCl en acetato de etil (1,6 mL) y la solución fue agitada durante la noche a temperatura de cuarto. Entonces, esta fue concentrada bajo vacío y el sólido fue lavado por dietiléter. La sal de hidrocloreto resultante del compuesto titulado fue disuelta en metanol (2 mL) y oxido de propileno (5 mL) se agregó. La mezcla fue agitada durante la noche y el precipitado fue filtrado y lavado con dietiléter para dar 32 mg (73% del producto) de (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-(3'-azidometil-2'-carboxiciclopropil)glicina como un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 200 MHz) δppm): 3,6 (1H, dd, $J = 13, 5$ Hz), 3,3 (1H, d, $J = 10$ Hz), 3,2 (1H, dd, $J = 13, 8$ Hz), 1,9-1,7 (3H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{MeOH-d}_4$, 50 MHz) δppm): 177,4 173,2, 54,7, 50,1, 27,4, 26,9, 25,7.

122

Ejemplo 14

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[(3'-(2''-fluoroethyl)-2'-carboxycyclopropil]glicina

- a) Etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(2''-fluroetil)ciclopropil]glicinato.
- b) A una solución de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(2''-hidroxietil)ciclopropil]glicinato (0,84 mmol, 300 mg) en diclorometano (15 mL) a temperatura de cuarto, (dietilamino) trifluoruro de azufre (1,26 mmol, 0,17 mL) fueron agregados. La mezcla resultante fue agitada durante 1,5 h y entonces calmada con agua (5 mL). Las capas fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (3 X 10 mL). Las capas orgánicas

combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y concentradas bajo vacío. El producto fue purificado por cromatografía de columna usando hexano y acetato de etil 4:1 como eluyente para lograr 160 mg (53% del producto) de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxycarbonil)-3'-(2"-fluroetil)ciclopropil]glicinato.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δppm): 5,3 (1H, d, $J = 7$ Hz), 4,7-4,4 (2H, dt, $J = 47, 6$ Hz), 4,2 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4,1 (2H, q, $J = 7$ Hz), 3,9 (1H, m), 2,3-1,7 (5H, m), 1,4 (9H, s), 1,3-1,2 (6H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz) δppm): 172,7, 171,0, 155,2, 82,8 (d, $J = 167$ Hz), 80,1, 61,6, 60,6, 52,1, 29,2 (d, $J = 14$ Hz), 28,7, 28,1, 24,4, 23,7 (d, $J = 7$ Hz), 14,0, 13,9

b) (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[(3'-(2"-fluoroetil)-2'-carboxiciclopropil]glicina.

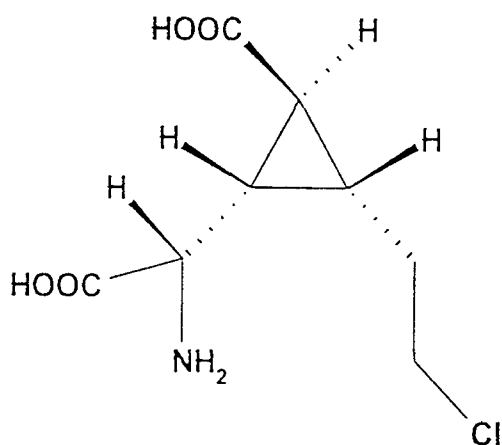
A una solución de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxycarbonil)-3'-(2"-fluroetil)ciclopropil]glicinato (150 mg, 0,41 mmol) en tetrahidrofuran (4,1 mL), una solución al 2,5M $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (340 mg, 8,2 mmol) en H_2O (3,4 mL) fue agregada y la mezcla fue agitada a temperatura de cuarto durante la noche. El siguiente día, se agregó acetato de etil (2 mL), la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue

lavada con acetato de etil (3 X 2 mL). La capa acuosa fue acidificada a un pH 1 con HCl al 1N y extraída con acetato de etil (5 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y concentradas bajo vacío. El residuo fue disuelto en una solución al 1N de HCl en acetato de etil (3,3 mL, 3,3 mmol) y la solución fue agitada durante la noche a temperatura de cuarto. Esta fue concentrada bajo vacío y el sólido fue lavado por dietiléter para dar la correspondiente sal de hidrocloreuro del compuesto titulado. Después de purificación por cromatografía de intercambio de ion 70 mg (83% del producto) de (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[(3'-(2"-fluoroetil)-2'-carboxiciclopropil]glicina fue obtenido como un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 200 MHz) δppm): 4,5-4,3 (2H, dt, $J = 47, 5$ Hz), 3,3 (1H, d, $J = 10$ Hz), 2,2-1,9 (1H,m), 1,7-1,3 (4H, m)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{py-d}_5$, 50 MHz) δppm): 180,4, 173,2, 147,0, 84,3, (d, $J = 160$ Hz), 54,6, 28,5 (d, $J = 15$ Hz), 27,9, 25,8, 22, 7 (d, $J = 5$ Hz)

Ejemplo 15



(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[(3'-(2''-cloroetil)-2'-carboxiciclopropil]glicina

a) Etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(2''-cloroetil)ciclopropil]glicinato.

A una solución de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(2''-hidroxietil)ciclopropil]glicinato (0,84 mmol, 300 mg) en dimetilformamida anhidrosa (6 mL), trifenilfosfina (2,5 mmol, 0,65 g) y tetracloruro de carbono (6 mL) fueron agregados a temperatura de cuarto. La mezcla resultante fue agitada durante la noche y luego lavada con agua (3 mL) y acetato de etilo (20 mL) fueron agregados. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 X 10 mL). Las capas orgánicas

combinadas fueron lavadas con agua (5 X 10 mL), secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y concentradas bajo vacío. El residuo fue purificado por cromatografía de columna usando hexano y acetato de etil 4:1 como eluyente para lograr 220 mg (58% del producto) de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(2"-cloroetil)ciclopropil]glicinato.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δppm): 5,3 (1H, d, $J = 8$ Hz), 4,2 (2H, d, $J = 7$ Hz), 4,1 (2H, d, $J = 7$ Hz), 3,9 (1H, m), 3,6 (2H, t, $J = 6\text{Hz}$), 2,3-2,1 (1H, m), 1,9-1,6 (4H, m), 1,4 (9H, s), 1,3-1,2 (6H, m)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz) δppm): 172,6, 170,9, 155,2, 80,0, 61,6, 60,6, 52,1, 43,6, 31,0, 29,5, 27,7, 25,1, 24,5, 14,0, 13,9

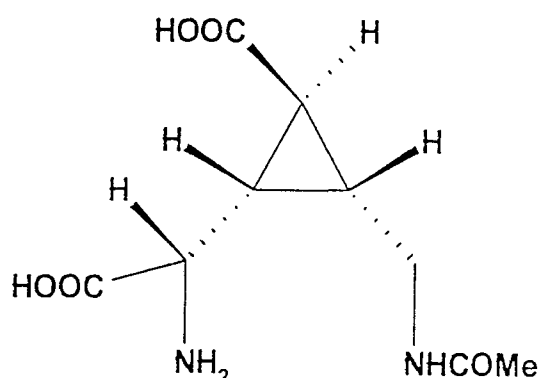
b) Síntesis de (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-(3'-(2"-cloroetil)-2'-carboxiciclopropil)hidrocloruro de glicina. A una solución de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(2"-cloroetil)ciclopropil]glicinato (200 mg, 0,53 mmol) en tetrahidrofuran (5,3 mL), una solución al 0,25 M $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$

(66 mg, 1,59 mmol) en H₂O (6,4 mL) fue agregada y la mezcla fue agitada a temperatura de cuarto durante tres días. Entonces, se agregó acetato de etilo (3 mL), la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue lavada con acetato de etilo (3 X 3 mL). La capa acuosa fue acidificada a un pH con HCl 1N y extraída en acetato de etilo (5 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y concentradas bajo vacío. El residuo fue disuelto en una solución al 1N de HCl en EtOAc (4,2 mL, 4,2 mmol) y la solución fue agitada durante la noche a temperatura de cuarto. La mezcla resultante fue concentrada bajo vacío y el sólido fue lavado por dietiléter para dar la correspondiente sal de hidrocloreuro del compuesto titulado. Después de purificación por cromatografía de intercambio de ion, 80 mg (68% del producto) de (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[(3'-(2"-cloroetil)-2'-carboxiciclopropil]glicina como sólido blanco.

¹H-NMR (D₂O, 200 MHz) δppm): 3,5 (2H, t, J = 10 Hz), 3,3 (1H, d, J = 10 Hz), 2,1-1,9 (1H,m), 1,7-1,3 (4H, m)

¹³C-NMR (D₂O/py-d₅, 50 MHz) δppm): 179,3, 172,7, 54,5, 44,2, 30,6, 27,8, 26,1, 23,9.

Ejemplo 16



(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[(3'-(2''-acetilaminometil-2'-carboxiciclopropil)]glicina

a) Glicinato de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxycarbonil)-3'-(2''-acetilaminometil)ciclopropil].

A una solución de Glicinato de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxycarbonil)-3'-(2''-acetilaminometil)ciclopropil] (500 mg, 1,35 mmol) en etanol (15 mL), anhídrido acético (0,3 mL, 2,7 mmol) y 10% de paladio sobre carbón activado (90 mg) fueron agregados. La mezcla resultante fue agitada a temperatura de cuarto bajo atmósfera de hidrógeno durante dos horas. Entonces, la mezcla fue filtrada a través de celita y concentrada bajo presión reducida. El residuo

resultante fue purificado por cromatografía de columna usando hexano y acetato de etil 1:1 como eluyente para lograr 375 mg (72% del producto) de Glicinato de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(2"-acetilaminometil)ciclopropil].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δppm): 6,6 (1H, broad s), 5,3 (1H, d, $J = 8$ Hz), 4,3-3,9 (6H, m), 2,9-2,8 (1H, m), 1,9 (3H, s), 1,9-1,7 (3H, m), 1,4 (9H, s), 1,3-1,1 (6H, m)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz) δppm): 172,1, 171,6, 169,9, 155,5, 80,4, 62,1, 60,9, 52,4, 37,7, 28,9, 28,1, 26,6, 23,2, 14,0.

c) (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[(3'-(2"-acetilaminometil)-2'-carboxiciclopropil]glicina.

A una solución de Glicinato de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(2"-acetilaminometil)ciclopropil] (60mg, 0,15 mmol) en tetrahidrofuran (1,5 mL), a una solución al 2,5M $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (252mg, 6,0mmol) en H_2O (2,4mL) fue agregada y la mezcla fue agitada en temperatura de cuarto durante la noche. Al

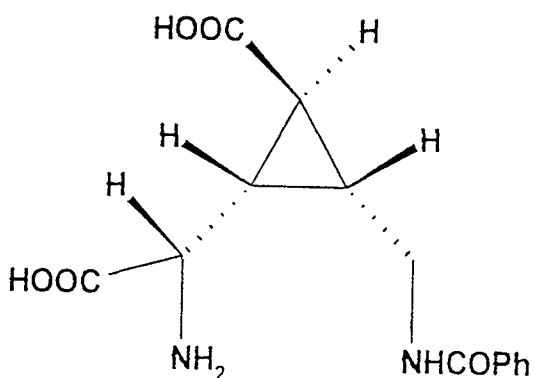
130

siguiente día se agregó acetato de etilo (1 mL), la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue lavada con acetato de etilo (3 X 1 mL). La capa acuosa fue acidificada por un pH 1 con HCl 1N y extraída con acetato de etilo (5 X 5 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y concentradas bajo vacío. El residuo fue disuelto en una solución al 1N de HCl en acetato de etil (1,75 mL, 1,75 mmol) y la solución fue agitada durante la noche a temperatura de cuarto. Fue concentrada bajo vacío y el sólido fue lavado con dietiléter para dar la sal de hidrocloreuro correspondiente del compuesto titulado. Este hidrocloreuro fue disuelto en MeOH (1 mL) y óxido de propileno (3 mL) fue agregado. La mezcla fue agitada durante la noche a temperatura de cuarto y el sólido insoluble resultante fue filtrado y lavado con dietiléter para dar 10mg de (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[(3'-(2"-acetilaminometil-2'-carboxiciclopropil]glicina (30% del producto) como un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{MeOH-d}_4$, 200 MHz) δppm): 3,7 (1H, dd, $J = 14$, 6 Hz), 3,2 (1H, d, $J = 10$ Hz), 3,0 (1H, dd, $J = 14,7$ Hz), 1,9 (3H, s), 1,8-1,6 (3H, m).

^{13}C -NMR ($\text{D}_2\text{O}/\text{MeOH-d}_4$, 50 MHz) δppm): 175,4, 172,3, 171.4, 52,8, 36,9, 26,0, 25,2, 23,5, 21,0.

Ejemplo 17



(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-benzoilaminometil-2'-carboxyciclopropil]glicina.

a) Etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(2''-benzoilaminometil)ciclopropil]glicinato.

A una solución de glicinato de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(ácidometil)ciclopropil] (500mg, 1,35 mmol) en acetato de etil (15 mL), anhídrico benzoico (0,23 mL, 2,0 mmol) y

óxido de platino (IV) (61 mg, 0,27 mmol) fueron agregados. La mezcla del resultante fue agitada a temperatura de cuarto bajo atmósfera de hidrógeno durante dos horas. Entonces, la mezcla fue filtrada a través de celita y concentrada bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por cromatografía de columna usando hexano y acetato de etil 1:1 como diluyente para lograr 363 mg (65% del producto) de glicinato de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(ácidometil)ciclopropil].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) (δppm): 7,9 (2H, m), 7,6-7,4 (3H, m), 5,3 (1H, d, $J = 8$ Hz), 4,5 (1H, m), 4,4-4,1 (5H, m), 3,1-3,0 (1H, m), 2,0-1,8 (3H, m), 1,5 (9H, s), 1,3-1,2 (6H, m)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz) (δppm): 172,1, 171,7, 167,0, 155,4, 134,2, 131,3, 128,4, 127,0, 80,5, 62,4, 61,0, 52,5, 38,0, 28,9, 28,2, 26,6, 23,0, 14,0

b) (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-benzoilaminometil-2'-carboxiciclopropil]glicina.

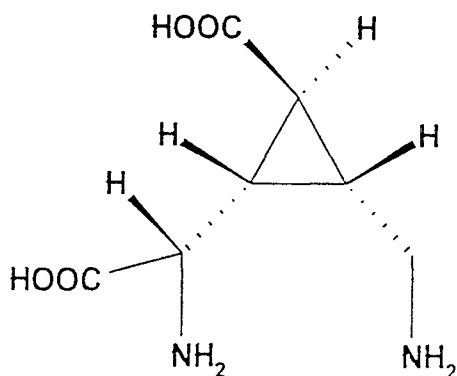
A una solución de glicinato de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(benzoilaminometil)ciclopropil] (50 mg, 0,11 mmol) en tetrahidrofuran (1,5 mL), a una solución de 2,5M en LiOH.H₂O (185 mg, 4,4 mmol) en H₂O (1,75 mL) fue agregada y la mezcla fue agitada a temperatura de cuarto durante la noche. Al siguiente día se agregó acetato de etil (1 mL), la capa orgánica separada y la capa acuosa fueron lavadas fue lavada con acetato de etilo (3 X 1 mL). La capa acuosa fue acidificada a un pH 1 con HCl 1N y extraída con acetato de etilo (5 X 3 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron sacadas sobre sulfato de magnesio filtradas y concentradas bajo vacío. El residuo fue disuelto en una solución al 1N en HCL en acetato de etil (1mL, 1 mmol) y la solución fue agitada durante la noche a temperatura de cuarto, esa fue concentrada bajo vacío y el sólido fue lavado con dietiléter para dar la sal correspondiente del hidrocloreuro del compuesto titulado. Después de purificación por cromatografía de intercambio de ion, 8,0 mg (25% del producto) de (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-benzoilaminometil-2'-carboxiciclopropil]glicina fueron obtenidos como un sólido blanco.

134

^1H -NMR ($\text{D}_2\text{O}/\text{py}-d_5$, 200 MHz) δppm : 7,6-7,1 (5H, m), 3,8 (1H, dd, $J = 14,5$ Hz), 3,3 (1H, d, $J = 10$ Hz), 2,7 (1H, dd, $J = 14, 8$ Hz) 1,7-1,5 (3H, m), .

^{13}C -NMR ($\text{D}_2\text{O}/\text{py}-d_5$, 50 MHz) δppm : 179,7, 173, 3, 169,1, 133,2, 132,2, 128,8, 127,3, 54,6, 38,8, 27,1, 26,4, 25,0.

Ejemplo 18



(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-aminometil-2'-carboxiciciclopropil]glicina.

a) (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-aminometil-2'-carboxiciciclopropil]glicina.

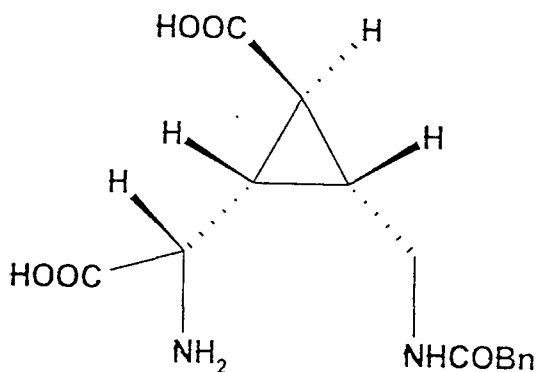
Una solución de glicinato de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(acetilaminometil)ciclopropil] (300 mg, 0,77 mmol) en

HCl al 2N (5 mL) fue agitada a temperatura de cuarto durante 24 horas y luego calentadas en 55°C durante 60 horas. El disolvente fue removido bajo vacío para dar una sal de hidrocloreuro correspondiente al compuesto titulado. Después de purificación por cromatografía de intercambio de ion, 58 mg (40% del producto) de (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-aminometil-2'-carboxiciclopropil]glicina fue obtenido como un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{py-d}_5$, 200 MHz) δppm): 3,3 (1H, m), 3,3 (1H, d, $J = 11$ Hz), 2,7 (1H, dd, $J = 13, 10$ Hz) 1,8-1,5 (3H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{py-d}_5$, 50 MHz) δppm): 178,3, 172,7, 53,8, 38,2, 27,0, 25,6, 21,8.

Ejemplo 19



(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-benzilcarbonilaminometil-2'-carboxiciclopropil]glicina.

a) Glicinato de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxycarbonil)-3'-(benzilamidometil)ciclopropil].

A una solución de glicinato de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxycarbonil)-3'-(ácidometil)ciclopropil]. (100 mg, 0,27 mmol) en acetato de etil (4 mL), óxido de platino (IV) (9,054 mmol, 12 mg) fue agregado y la mezcla se le permitió reaccionar a temperatura de cuarto bajo una atmósfera de hidrógeno durante cuatro horas. Entonces, el cloruro de fenilacetil (0,072 mL, 0,54 mmol) fue agregado en la mezcla de reacción fue agitada en temperatura en cuarto bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. Al siguiente día, la mezcla fue filtrada a través de celita y concentrada bajo vacío. El residuo fue purificado por cromatografía de columna usando un gradiente entre hexano y acetato de etil 6:4 como diluyente para dar 55 mg (45% de producto) de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-

butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(benzilamidometil)ciclopropil]-glicinato.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ ppm): 7,3 (5H, m), 6,6 (1H, broad s), 5,4 (1H broad s) 4,2-3,9 (5H, m) 3,5 (3H, s), 1,8-1,7 (3H, m), 1,4 (9H, s) 1,3-1,2 (6H, m)

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 50 MHz) δ ppm): 174,2, 172,2, 171,3, 155,3, 134,8, 129,2, 128,7, 127,0 80,3, 62,4, 61,2, 52,4, 43,6, 37,8, 28,9, 28,1, 26,5, 23,1, 14,0.

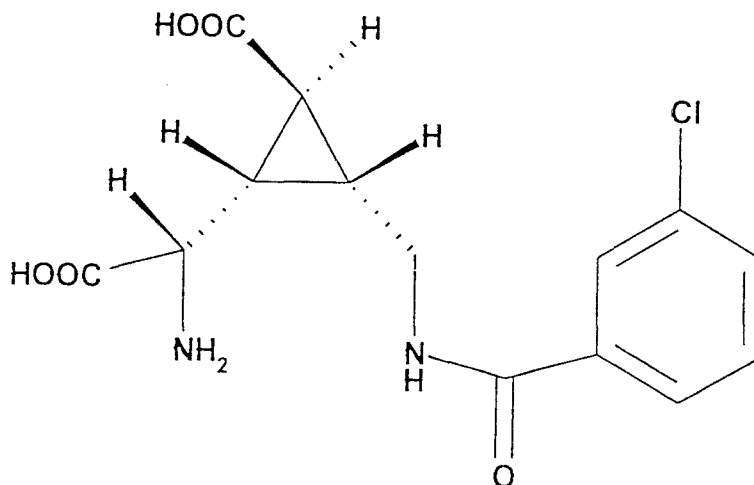
b) (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-(3'-benzilcarbonilaminometil-2'-carboxiciclopropil)glicina

A una solución de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonilo)-3'-(benzilcarbonil-aminometil)ciclopropil]glicinato (221 mg, 0,48 mmol) in tetrahidrofurano (5 ml), una solución de 2.5M de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (806 mg, 19,2 mmol) in H_2O (7,7 mL) fueron agregados y la mezcla fue agitada a temperatura de cuarto durante la noche. El siguiente día se agregó acetato de etilo (3 mL), la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue lavada con acetato de etilo (3 x 3

mL). La capa acuosa fue acidificada a un pH de 1 con HCl al 1N y extraída en acetato de etilo (5 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y concentradas bajo vacío. El residuo fue disuelto en una solución al 1N de HCl en acetato de etilo (2,2 mL, 2,2 mmol) y la solución fue agitada durante la noche a temperatura de cuarto. Esta fue concentrada bajo vacío y el sólido fue lavado con dietil éster para dar la sal de hidrocloreuro correspondiente al compuesto titulado. Después de purificación por cromatografía de intercambio de ion, 47 mg (33% de producto) de (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-(3'-benzilcarbonilaminometil-2'-carboxiciclopropil) glicina fue obtenido como un sólido blanco.

^{13}C -RMN (CD_3OD , 50 MHz) δppm): 177,0, 173,9, 172,4, 135,0, 128,8, 128,7, 127,0, 53,8, 42,5, 37,9, 26,6, 26,0, 24,9.

Ejemplo 20



(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-(m-clorobenzoil)aminometil-2'-carboxiciclopropil]glicina

a) etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(m-clorobenzoilaminometil)ciclopropil]glicina.

Una solución de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(m-clorobenzoilaminometil)ciclopropil]glicinato (100 mg, 0,27 mmoles) en etilacetato (4 ml), óxido de platino (IV) (12 mg, 0,054 mmoles) fue agregado y la mezcla se le permitió reaccionar a temperatura de cuarto bajo atmósfera de hidrógeno durante cuatro horas. Entonces, se agregó m-cloruro de clorobenzoilo (0,069 ml, 0,54 mmoles) y la reacción fue agitada a temperatura de cuarto bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. Al siguiente día, la mezcla fue filtrada a través de celita y concentrado bajo vacío. El residuo fue purificado por cromatografía de columna usando hexano y acetato de tilo 7:3 como diluyente para lograr 51 mg (39% de producto) de glicinato de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-

140

butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxycarbonil)-3'-(m-clorobenzoilaminometil)-ciclopropil].

^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz) δppm): 7,9 (1H, t, $J=1,6$ Hz, 7,8-7,7 (2H, dt, $J=1,4$ Hz, 7,3 Hz), 7,4-7,3 (2H, m), 5,6 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 4,3-4,1 Hz (5H, m), 3,1 (2H, ddd, $J=3$ Hz, 9,9 Hz, 14,6 Hz), 1,9-1,7 (3H, m), 1,4 (9H, s), 1,3-1,2 (6H, m)

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 50 MHz) δppm): 171,9, 165,5, 155,5, 136,0, 134,4, 131,2, 129,8, 127,4, 125,1, 80,3, 62,2, 60,9, 52,6, 38,2, 28,7, 28,1, 26,4, 23,2, 14,0, 13,9,.

b) (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-(m-clorobenzoilaminometil-2'-carboxiciclopropil] glicina.

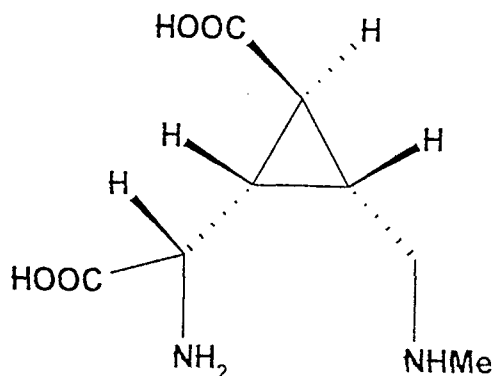
A una solución de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxycarbonil)-3'-(m-clorobenzoilaminometil)ciclopropil]glicina (302 mg, 0,63 mmoles) en tetrahidrofurano (6,5 ml), una solución al 2,5 M de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1,05 g, 25,0 mmol) en H_2O (10 ml) fue agregada ya la mezcla fue agitada a temperatura de cuarto

141

durante la noche. El siguiente día se agregó acetato de etil (10 ml), la capa orgánica separada y la capa acuosa lavada con acetato de etilo (3 x 5 ml). La capa acuosa fue acidificada a un pH de 1 con HCL al 1N y extraída con acetato de etilo (5 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y concentradas bajo vacío. El residuo fue disuelto en una solución de HCl al 1N en acetato de etilo (3,5 ml, 3,5 mmoles) y la solución fue agitada durante la noche a temperatura de cuarto. Esta fue concentrada bajo vacío y el sólido fue lavado con dietiléter para dar la sal correspondiente de hidrocloreuro al compuesto titulado. Después de purificación por cromatografía de intercambio de ion, 97 mg (47% de producto) de (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-(m-clorobenzoilaminometil-2'-carboxiciclopropil] glicina fue obtenido como un sólido blanco.

^{13}C -RMN(CD_3OD , 50 MHz) δppm): 175,1, 170,6, 168,5, 137,3, 135,6, 132,7, 131,3, 128,5, 126,7, 53,2, 39,4, 28,1, 27,4, 25,3.

Ejemplo 21



(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-(metilaminometil-2'-carboxiciclopropil)] glicina

- a) etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(metilaminometil)ciclopropil]glicina.

A una solución de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-azidometil]ciclopropil]glicinato (1,35 mmoles, 500 mg) en acetato de etilo (20 ml), óxido de platino (IV) (0,27 mmoles, 60 mg) fue agregado ya la mezcla se le permitió reaccionar a temperatura de cuarto bajo atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. Entonces, yoduro de metilo (2,7 mmoles, 0,17 ml) fueron agregados y la mezcla se le permitió reaccionar bajo nitrógeno a temperatura de

cuarto durante la noche. El siguiente día, la mezcla fue filtrada a través de celita y concentrada bajo vacío. El residuo fue purificado por cromatografía de columna usando una mezcla al 4% de metano en diclorometano como diluyente para lograr 380 mg (79% de producto) de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(metilaminometil)ciclopropil]glicina.

^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz) δ ppm): 6,7 (1H, broad s), 5,5 (1H, broad s), 4,2-3,9 (5H, m), 3,4-3,0 (2H, m), 2,7 (3H, s), 2,1-1,8 (3H, m), 1,3 (9H, s), 1,2-1,1 (6H, m)

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 50 MHz) δ ppm): 171,8, 171,5, 155,3, 80,3, 62,6, 61,2, 52,7, 39,3, 33,3, 28,9, 28,1, 24,7, 24,1, 14,0.

b) (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-(3'-(metilaminometil)-2-[2'-(carboxiciclopropil)-glicina.

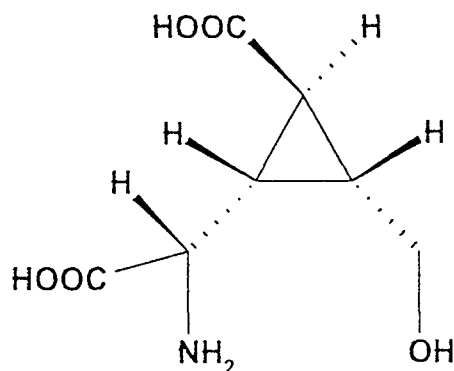
Una solución de glicinato de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(metilaminometil)ciclopropil] (188 mg, 0,52 mmoles) en

/44

HCl al 2N (5 ml) fue agitada a temperatura de cuarto durante 5 días. Entonces, el disolvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo fue disuelto en HCL al 6N (2 ml) y se le permitió reaccionar a temperatura de cuarto durante 2 días y a 55° C durante 6 horas. El disolvente fue entonces removido bajo vacío para lograr la sal de hidrocloreuro correspondiente al compuesto titulado. Después de purificación por cromatografía de intercambio de ion, 38 mg (33% de producto) de (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-(metilaminometil)-2'-carboxiciclopropil]glicina fueron obtenidos como un sólido blanco.

^{13}C -RMN ($\text{D}_2\text{O}/\text{py-d}_5$, 50 MHz) δppm): 178,5, 172,9, 53,8, 38,3, 31,9, 27,0, 25,7, 21,9.

Ejemplo 22



145

(2SR, 1'S, 2'R, 3'R)-2-(3'-hidroximetil)-2'-carboxiciclopropil]glicina.

a) glicinato de etil (2SR, 1'S, 2'R, 3'R)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(hidroximetil)ciclopropil].

Los enantiómeros correspondientes de glicinato de etil (2SR, 1'SR, 2'RS, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(hidroximetil)ciclopropil] fueron separados por HPLC quiral usando el siguiente método analítico:

Quiralpak AD 4,6 x 250 mm

Eluyente: 10% de MeOH, 10% de IPA en Heptano

Flujo: 1,0 ml/min.

UV: 220 nm.

Isómero #1 tiempo de retención = 5,5 min

Isómero #2 tiempo de retención = 7,0 min

Isómero #2, que fue identificado como el enantiómero deseado fue purificado adicionalmente por cromatografía de gel de sílice usando EtOAc/hexano (1:1) como eluyente para lograr 10,21 g de glicinato de etil (2S, 1'S, 2'R,

3'R)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(hidroximetil)ciclopropil.

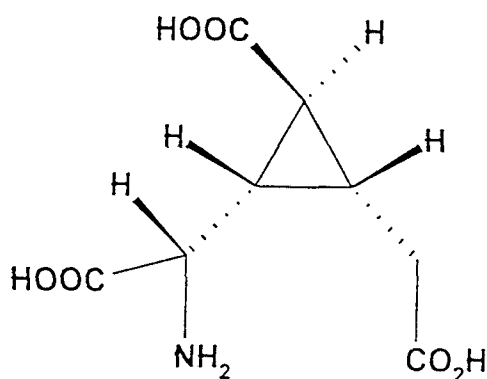
b) (2S, 1'S, 2'R, 3'R)-2-(3'-(hidroximetil-2'-carboxiciclopropil]glicina.

A una solución agitada de glicinato de etil (2S, 1'S, 2'R, 3'R)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(hidroximetil)ciclopropil (10,21 g, 29,56 mmoles, isómero #2 de la separación anterior) en CH₂Cl₂ (50 ml) a 2° C fue agregado ácido trifluoroacético (22,8 ml, 296 mmoles) durante unos pocos minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 5° C. La mezcla se le permitió calentarse a temperatura de cuarto y se agitó durante 2,5 horas. Entonces, la mezcla fue evaporada bajo presión reducida para dar un aceite amarillo claro o desvanecido. El aceite fue disuelto en CH₂Cl₂ (35 ml) y los volátiles evaporados (3x). Este proceso fue repetido usando etanol (3 x 40 ml) para lograr un aceite amarillo desvanecido (15,6 g) que fue disuelto en NaOH al 3N (49,3 ml, 148 mmoles) usando un baño de agua para mantener la temperatura ligeramente por encima de la temperatura ambiente. La mezcla homogénea amarilla desvanecida fue agitada durante 1,25 horas antes

de que el pH fue bajado lentamente hasta 3,5 usando HCl concentrado. Una vez iniciada la cristalización, el pH fue ajustado a 2,55 durante 10 minutos usando HCl concentrado. La suspensión fue enfriada a 2° C y agitada durante 2,25 horas antes de que el sólido blanco fuera recolectado y lavado con agua fría (1 x 12 ml, 2 x 5 ml). El material fue secado en vacío durante varias horas a 38° C y durante 2,5 días a temperatura de cuarto, lográndose 4,88 g (87% de producto) de (2S, 1'S, 2'R, 3'R)-2-(3'-(hidroximetil-2'-carboxiciclopropil]glicina.

$$[\alpha]^{20}_D = +3,3 \text{ (c 1,1, 1N NaOH).}$$

Ejemplo 23



(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-(3'-carboximetil-2'-carboxiciclopropil]glicina.

148

a) etil (1SR, 2SR, 6RS, 7SR) 3-(tert-butoxicarbonil)-4-oxo-3-aza-biciclo[4.1.0]heptano-2,7-dicarboxilato.

Para la solución de glicinato de (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS) N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(2"-hidroxietil)ciclopropil] (1,45 g, 4,48 mmoles) en 50 ml de CH₂Cl₂ anhidroso, 8,4 g (22,4 mmoles) de PDC (dicromato de piridinio) fueron agregados y agitados a temperatura de cuarto durante dos días. Entonces, 50 ml de CH₂Cl₂ fueron agregados, el crudo fue entonces filtrado a través de celita, y concentrado en vacío. El residuo fue purificado por cromatografía de columna usando acetato de etilo/hexano 1:1 como eluyente para lograr 0,48 (34% de producto) de etil (1SR, 2SR, 6RS, 7SR) 3-(tert-butoxicarbonil)-4-oxo-3-aza-biciclo[4.1.0]heptano-2,7-dicarboxilato como un aceite amarillo.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H) 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,73 (t, J = 4,1 Hz, 1H), 1,95-1,99 (m, 1H), 2,19-2,25 (m, 1H), 2.61 ((dd, J₁ = 18,0 Hz, J₂ = 3,2 Hz, 1H), 2,91 ((dd, J₁ = 18,0 Hz, J₂ = 6,6 Hz, 1H), 4,13 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,25 (m, 2H), 5,05 (d, J = 6,9 Hz, 1H) ppm.

189

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): 14,0, 14,1, 19,2, 21,3, 24,0, 27,7, 33,2, 56,7, 61,0, 61,8, 82,4, 151,6, 167,7, 169,6 17,2, ppm.

b) hidrocloreuro de (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS) 2-[2'-(carboxi)-(3'-(carboximetil)ciclopropil] glicina.

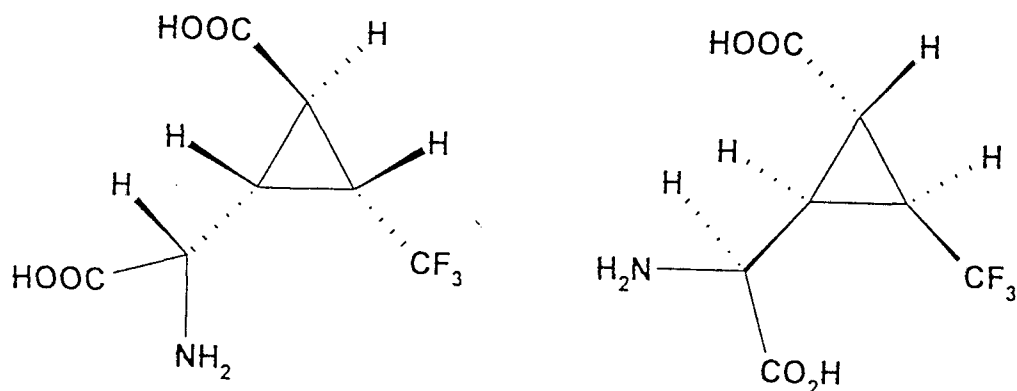
Etil (1SR, 2SR, 6RS, 7SR) 3-(tert-butoxicarbonil)-4-oxo-3-aza-biciclo[4.1.0]heptano-2,7-dicarboxilato en HCl al 6N (4 ml) fue puesto en reflujo durante la noche. Al siguiente día, el disolvente fue removido bajo vacío hasta secado para lograr le hidrocloreuro correspondiente de (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[2'-(carboxi)-(3'-(carboximetil)ciclopropil] glicina.

^1H -RMN (200 MHz, metanol- d_4): 1,61, -1,99 (m, 5H, 3,83 (d, 1H) ppm.

^{13}C -RMN (50 MHz, metanol- d_4): 22,5, 24,5, 25,4, 31,9, 51,6, 168,8, 172,4, 173,7 ppm.

156

Ejemplo 24



Hidrocloreuro de (2S, 1'R, 2'R, 3'R) y (2S, 1'S, 2'S, 3'S)-3'-trifluorometil-2'-carboxiciclopropilglicina

a) acetoacetato de trans-4,4,4-trifluoro-2-buten-1-il

Para una solución en reflujo de 4,4,4-trifluoro-2-buten-1-ol (10 g, 79 mmoles) y acetato de sodio (0,51 g, 6,2 mmoles) en tetrahidrofurano anhidroso (27 ml) bajo nitrógeno, una solución de diketeno (6,7 ml, 43,1 mmol) en tetrahidrofurano anhidroso (14 ml) fue agregado gota a gota durante un periodo de una hora. La mezcla de reacción fue calentada bajo reflujo durante 30 minutos adicionales luego de completar la adición. Entonces, la mezcla de reacción fue enfriada a temperatura de cuarto y diluida con dietiléter (100 ml). La solución resultante

/51

fue lavada con una solución de cloruro de sodio acuoso saturada (2 x 20 ml) y la capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y el disolvente removido bajo presión reducida. El residuo café fue purificado por cromolitografía de columna usando una mezcla de 4:1 de hexano y acetato de etilo como eluyente para lograr 14,0 g (84% de producto) de acetoacetato de 4,4,4-trifluoro-2-buten-1-il como un líquido sin color.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): 2,25 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 4,78-4,71 (m, 2H), 5,97-5,82 (m, 1H), 6,46-6,33 (m, 1H) ppm.

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3): 30,2, 50,0, 62,1, 115,0, 119,2, 119,9, 120,4, 120,6, 121,2, 125,7, 131,1, 133,8, 134,0, 134,1, 134,2, 166,7, y 200, 5 ppm.

b) Diazoacetato de trans-4,4,4-trifluoro-2-buten-1-il a una solución de diazoacetato de trans -4,4,4-trifluoro-2-buten-1-il (13,7 g, 65,1 mmol) y trietilamina (11,7 mL, 84 mmol) en acetonitrilo anhidroso (60 mL), una solución de ácido p-acetamidobenzenesulfonil (20,1 g, 84 mmol) en acetonitrilo anhidroso (69 mL) fue agregado gota a gota durante un periodo de treinta minutos. Un precipitado blanco fue observado después de 15 a 20

152

minutos y acetonitrilo adicional (100 mL) fue agregado para facilitar la agitación. La mezcla resultante fue agitada a temperatura de ambiente durante una hora adicional. Entonces una solución de hidróxido de litio (9,0 g, 214 mmol) en agua (75 mL) fue agregada a la mezcla de reacción. Después de agitación de una hora, la mezcla resultante fue invertida sobre dietiléter: acetato de etil 2:1 (150 mL) y las capas fueron separadas. La capa acuosa fue extraída con dietiléter: acetato de etil 2:1 (150 mL) y las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución de cloruro de sodio acuoso saturada (50 mL). La solución acuosa resultante fue sacada sobre sulfato de sodio, filtrada y en disolvente removido bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de columna usando una mezcla de 4:1 de hexano y acetato de etil como diluyente para lograr 9,4 g (75% del producto) de diazoacetato de trans-4,4,4-trifluoro-2-buten-1-il como un aceite amarillo.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): 4,79-4,75 (m, 2H), 4,81 (s, 1H), 5,90-5,75 (m, 1H), 6,48-6,36 (m, 1H), ppm.

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3): 46,6, 62,3, 115,0, 119,2, 119,9, 120,3, 120,6 121,3, 125,7, 131,0, 134,3, 134,4, 134,5, 134,6, 166,3 ppm.

c) (1RS, 5SR, 6RS)-6,6,6-trifluoromatil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexano-2-one.

A una solución de Cu (TBS) $_2$ (1,0 g, 2,4 mmol) en tolueno anhidroso (750 mL) calentado a reflujo, una solución de diazoacetato de trans-4,4,4-trifluoro-2-buten-1-il (9,4 g, 48,4 mmol) en tolueno anhidroso (750 mL) fue agregada gota a gota durante un periodo de 30 horas. Después la adición fue completada, la mezcla se le permitió reaccionar bajo reflujo durante una hora y luego se enfrió a temperatura de ambiente. El disolvente fue removido bajo presión reducida el residuo fue purificado por columna de cromatografía usando hexano y acetato de etil 4:1 como diluyente, 4,8g (60% del producto) de (1RS, 5SR, 6RS)-6,6,6-trifluoromatil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexano-2-one fue obtenido como un aceite amarillo.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): 1,95-1,87 (m, 1H), 2,44-2,40 (m, 1H), 2,62-2,54 (m, 1H), 4,43-4,37 (m, 2H) ppm.

154

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3): 20,1, 20,2, 20,3, 23,6, 24,3, 25,1, 25,8, 68,2, 115,4, 120,8, 126,2, 131,6, 172, 3 ppm.

d) Metil (1RS, 2SR, 3RS)-2-hidroximetil-3-trifluorometilciclopropano-1-carboxilato

A una solución de (1RS, 5SR, 6RS)-6,6,6-trifluorometil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexano-2-one (4,7 g, 28,5 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) a temperatura ambiente, una solución de hidróxido de litio (3,5 g, 83,4 mmol) en agua (83 mL) se agregó. La mezcla de reacción fue agitada durante la noche a temperatura ambiente y al siguiente día la fase orgánica fue removida bajo vacío. La capa acuosa resultante fue lavada con dietiléter (2 X 25 mL) y luego enfriada a 0° C. Después el pH fue ajustado a entre 2-3 adición de HCL por 1N, la capa acuosa extraída con acetato de etil (6 X 100 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y el disolvente removido bajo presión reducida. El ácido carboxílico resultante fue tomado en dietil éter (100 mL) y enfriado a 0°C y una solución diazometano en dietil éter fue agregada en pequeñas porciones hasta que TLC mostró que no quedaba material de

155

partida. El disolvente fue entonces removido bajo presión reducida para lograr el correspondiente Metil (1RS, 2SR, 3RS)-2-hidroximetil-3-triflurometilciclopropano-1-carboxilato (5,0 g). Este crudo fue usado en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): 2,01-1,87 (m, 1H), 2,34-2,14 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,80-3,74 (m, 1H), 3,94-3,89 (m, 1H) ppm.

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3): 20,9, 24,2, 25,0, 25,2, 25,7, 26,5, 52,4, 58,2, 116,4, 121,8, 127,2, 132,6, 170,6 ppm.

e) Metil (1RS, 2SR, 3RS)-2-formil-3-triflurometilciclopropano-1-carboxilato

A una solución impurificada de Metil (1RS, 2SR, 3RS)-2-formil-3-triflurometilciclopropano-1-carboxilato (5,0 g, 25,2 mmol) en diclorometano anhidroso (250 mL) a temperatura de ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, también moleculares (4A) (3,8 g) fueron agregadas. Después de agitación durante quince minutos, la mezcla fue enfriada a 0°C y una solución de óxido de N-metilmorfolina-N- (4,42 g, 37,8 mmol) fue agregado.

117

Después de 10 minutos, perrutenato de tetrapropilamonio (440 mg, 1,25 mmol) fue agregado en pequeñas porciones y la mezcla se le permitió reaccionar a temperatura ambiente. El siguiente día, el disolvente fue removido bajo vacío y residuo fue tomado en acetato de etil (200 mL). La suspensión resultante fue filtrada a través de un tapón de celita y la capa orgánica fue removida hasta secado. Después de la purificación del crudo por cromatografía de columna usando acetato de etil y hexano 1:4 como diluyente, 2,1 g (37% del producto) de Metil (1RS, 2SR, 3RS)-2-formil-3-triflurometilciclopropano-1-carboxilato fueron obtenidos.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): 2,38, 2,45 (m 1H), 2,51-2,59 (m, 1H), 294-303, (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 9,40 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H) ppm.

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3): 24,4, 25,2, 26,0, 26,7, 27,5, 30,8, 52,9, 120,7, 126,2, 131,6, 167,9, 194,5 ppm.

f) Metil (1RS, 2SR, 3RS)-2-formil-3-triflurometilciclopropano-1-carboxilato

Una solución de hidróxido de sodio (10,0 g, 250 mmol) en agua (100 mL) fue agregada a una solución de Metil (1RS,

157

2SR, 3RS)-2-formil-3-trifluorometilciclopropano-1-carboxilato (1,72 g, 8,8 mmol) en metanol (130 mL), y la mezcla fue agitada a temperatura de ambiente durante 4 días. El metanol fue entonces removido bajo presión reducida y la capa acuosa resultante fue lavada con dietil éter (2 X 25 mL) y enfriada a 0°C. Después el pH fue ajustado en 3-4 por adición de una solución acuosa de ácido cítrico (10,25%), la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (6 X 100 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron sacadas sobre sulfato de sodio, filtradas y el disolvente fue removido bajo presión reducida. El ácido carboxílico resultante fue tomado en dietil éter (100 mL) y enfriado a 0° C y una solución de diazometano en dietil éter fue agregado en pequeñas porciones hasta que el TLC mostró que no alteraba ningún material de partida. El disolvente fue removido bajo presión reducida y el residuo purificado por cromatografía de columna usando hexano y acetato de etilo 4:1 como diluyente para lograr 1,25 g (73% del producto) de una mezcla inseparable 1:1 del correspondiente material de metil (1RS, 2SR, 3RS)-2-formil-3-trifluorometilciclopropano-1-carboxilato y el material de partida. Esta mezcla fue usada en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

118

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): 2,62-2,51 (m, 1H), 2,89-2,83 (t, 1H), 3,77 (s, 3H), 9,28-9,24 (m, 1H) ppm.

g) (2S, 1''R, 1'R, 2'R, 3'R) y (2S, 1''R, 1'S, 2'S, 3'S)-N-[(2''-hidroxi-1''-fenil)etil]2-(2'-metaxicarbonil-3'-trifluormetil ciclopropil)glicinonitrilo.

A una solución de mezcla de 1:1 de metil (1RS, 2RS, 3RS)-2-formil-3-triflurometilciclopropano-1-carboxilato y metil (1RS, 2RS, 3RS)-2-formil-3-triflurometilciclopropano-1-carboxilato (1,25 g, 6,3 mmol) en metanol (63 mL), (R)-(-)-2-fenilglicinol (0,96 g, 7,0 mmol) fue agregado. La mezcla fue agitada a temperatura de ambiente durante dos horas y luego enfriada a 0°C. Trimetilsililcianuro (1,66 mL, 12,4 mmol) fue agregado a la mezcla y se le permitió reaccionar ante temperatura de ambiente durante la noche. Al siguiente día el disolvente fue removido bajo presión y el residuo fue purificado por cromatografía de columna usando acetato de etilo y hexano 1:3 como diluyente para lograr 1,59g (73% del producto) de una mezcla de 4 aminonitrilos (2S, 1''R, 1'R, 2'R, 3'R) y (2S, 1''R, 1'S, 2'S, 3'S)-N-[(2''-hidroxi-1''-fenil)etil]2-(2'-metaxicarbonil-3'-

trifluormetil ciclopropil)glicinonitrilo (glicinonitrilo A y B) fueron purificados y separados por cromatografía de columna usando diclorometano y acetona 18:1 como diluyente.

Glicinonitrilo A:

^1H -RMN (200 MHz, acetona- d_6): 2,02 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,40 (t, 1H), 3,06 (d, 1H), 3,60-3,66 (m, 2 H), 3,69 (s, 3H), 3,99 (t, 1H), 4,05-4,08 (m, 2H), 7,26-7,45 (m, 5H) ppm.

^{13}C -RMN (50MHz, CDCl_3): 22,1, 25,4, 26,2, 26,9, 27,7, 47,4, 52,7, 63,1, 66,6, 118,1, 121,8, 127,3, 128,3 128,7, 139,2, 169,7 ppm.

Glicinonitrilo B:

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): 2,01-9,87 (t, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,59 (bs, 1H), 3,24 (d, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,79-3,95 (m, 2H), 4,09 (dd, 2H), 7,28-7,34 (m, 5H) ppm.

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3): 21,4, 21,5, 25,4, 26,1, 26,9, 27,0, 46,0, 52,7, 63,0, 66,9, 117,9, 121,5, 126,9, 127,7, 128,4, 128,6, 132,3, 136,9, 169,9 ppm.

h) (2S, 1'R, 2'R, 3'R) y (2S, 1'S, 2'S, 3'S)
3'trifluorometil-2'-carboxiciclopropilglicina
hidrocloruro.

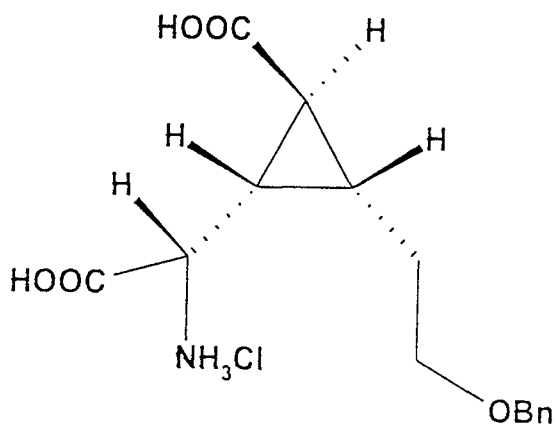
Tetracetato de plomo (35,7 mg, 0,08 mmol) fueron agregados a una solución de glicinonitrilo B de la etapa g) (25,1 mg, 0,073 mmol) en una mezcla 1:1 de metanol y diclorometano (0,6 ml) a 0°C . Después de 10 minutos, se agregó agua (0,3 ml) y la mezcla fue filtrada a través de celita. El disolvente fue removido bajo presión reducida y el residuo fue tomado en HCL al 4N (4 ml) y es puesto en reflujo durante la noche. Al siguiente día, el disolvente fue removido bajo vacío hasta el secado para lograr la correspondiente sal de hidrocloruro (aminoácido B).

Aminoácido B:

^1H -RMN (200 MHz, metanol $-d_4$): 3,83, (d, $j = 14$ Hz, 1H), 2,56-2,49 (m, 2H), 2,08-2,02 (m, 1H) ppm.

^{13}C -RMN (500MHz, metanol $-d_4$): 22,7, 24,1, 25,4, 25,7, 26,0, 26,3, 63,3, 121,9, 124,1, 126,3, 129,2, 168,8, 171,0, ppm.

EJEMPLO 25



(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-(2''-benziloxyetil)-2'-carboxyliciciclopropil]glicina hidrocloreto.

a) Glicinato de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(-2''-benziloxyetil)ciclopropil].

A una mezcla de glicinato de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-

(2"-hidroxietil)ciclopropil]. (0,84 mmol, 300 mg) y benzil 2,2,2,-tricloroacetamidsto (1,01 mmol, 0,19 ml) en una mezcla de 2:1 de ciclohexano y diclorometano (18 ml) a temperatura de cuarto bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó ácido trifluorometanosulfónico (cantidad catalítica). La mezcla se le permitió reaccionar a temperatura de cuarto durante 2 días y luego fue calmada con agua (5 ml). La fase acuosa fue extraída con diclorometano (2x5 ml) y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio y evaporadas en vacío. El residuo resultante fue purificado por cromatografía de columna usando un hexano y acetato de etilo 9:1 como eluyente para lograr 193 mg (51% de producto) de glicinato de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'SR) -N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(2"-benciloxietil)ciclopropil]. Glicinato.

^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 7,3-7,2, (5H, m) 5,3 (1H, broad s), 4,5 (2H, s), 4,3-4,0 (5H, m), 3,6-3,5 (2H, m), 2,1 (1H, m), 2,0-1,7 (5H, m), 1,4 (9H, s), 1,2-1,1 (6H).

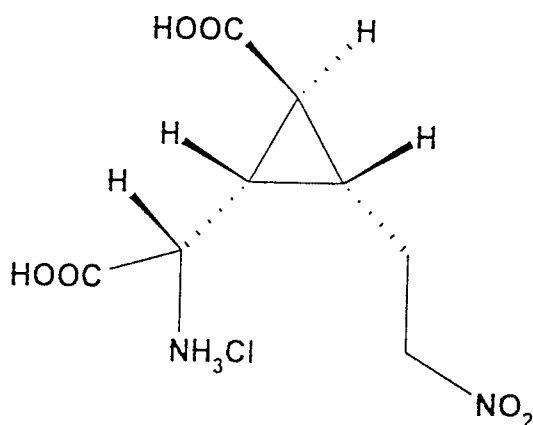
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 173,2, 171,3, 157,6, 138,2, 128,3, 127,5, 80,1, 72,9, 69,4, 61,6, 52,2, 29,6, 28,2, 27,4, 25,1, 24,7, 14,1.

b) Hidrocloruro de (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'SR)-2-[3'-(2''-benziloxietil)-2'-carboxiciclopropil]glicina.

A una solución de glicinato de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxycarbonil)-3'-(-2''-benziloxietil)ciclopropil] (174 mg, 0,39 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml), una solución al 2,5M de LiOH.H₂O en H₂O (6,12 ml, 15,5 mmol) fue agregada y la mezcla fue agitada a temperatura de cuarto durante la noche. Al siguiente día, se agregó dietil éter, la capa orgánica fue separada. La capa acuosa fue lavada con dietil éter (3 x 3 ml). La capa acuosa fue acidificada por un pH 1 con CHL al 1N y extraída en dietil éter (5 X 5ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y concentradas bajo vacío. El residuo fue disuelto en una solución al 1N de HCL en acetato de etilo (8 ml, 80 mmol) y la solución fue agitada durante la noche a temperatura de cuarto. Esta fue concentrada bajo vacío y el sólido fue lavado con ET₂O para dar 25 mg (19% de productos) del compuesto titulado. ¹³C-RMN (CDCL₃, 200 MHz) δ(ppm):

174,9, 169, 6, 137,7, 128,1, 127,5, 72,5, 68,8, 51,8,
27,6, 26,0, 25,1, 24,7.

EJEMPLO 26



Hidrocloreuro de (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-(2''-nitroetil)-2'-carboxiciclopropil]glicina.

a) Glicinato de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(-2''-difenoxifosforiloxietil)ciclopropil].

A una solución de glicinato de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(2''-hidroxietil)ciclopropil]. (100 mg, 0,28 mmol) en tolueno anhidroso (2 ml) a temperatura de cuarto bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó difenilfosforilazida (0,053 ml, 0,33 mmol). Después de 30

minutos, se agregó DBU (0,046 ml, 0,31 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada durante la noche. Al siguiente día la mezcla de reacción fue calmada con agua (2 ml) y la fase acuosa extraída con acetato de etilo (2 X 2 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y evaporadas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por cromatografía de columna usando hexano y acetato de etilo 7:3 como eluyente para lograr 132 mg (80% de producto) de glicinato de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(-2"-difenoxifosforiloxietil)ciclopropil].

^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 7,4-7,2, (10H, m) 5,2 (1H, broad s), 4,3 (2H, q, $j = 7$ Hz), 4,2 (2H, g, $j = 7,2$ Hz) 4,92H, dd, $j = 1,8$ Hz, 7Hz) 2,3-2,1 (1H, m) 1,8-1,6 (4H, m), 1,4 (9H, s), 1,2 (3H, t, $j = 7,2$ Hz), 1,1 (3h, t, $j = 7,2$ Hz).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 173,9, 127,4, 151,4, 129,7, 125,2, 120,0, 119,9, 80,7, 68,2, 61,7, 60,7, 52,1, 29,5, 28,8, 28,1, 24,5, 23,7, 14,0.

b) Glicinato de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxycarbonil)-3'-(-2''azidoetil)ciclopropil].

Una solución de glicinato de etil(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxycarbonil)-3'-(2''-difenoxifosforiloxietil)ciclopropil]. (445 mg, 0,75 mmol) y asida de sodio (98 mg, 1,5 mmol) en dimetil formamida anhidra (7 ml) fue agitada a temperatura de cuarto durante 2 días y luego calentada a 60° durante la noche. Entonces como la reacción fue calmada con agua (10 ml) y la fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 X 5 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (6 X 5 ml). La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y el disolvente evaporado en vacío. El residuo resultante fue purificado por cromatografía de columna usando hexano y acetato de etilo 8:2 como eluyente para lograr 216 mg (75% de producto) de glicinato de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxycarbonil)-3'-(2''-azidoetil)ciclopropil].

167

^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 5,2 (1H, broad s), 4,2 (2H, q, $j = 7,2$ Hz), 4,1 (2H, q, $j = 7,2$ Hz), 3,9 (1H, m), 3,4 (2H, t, $j = 6,6$ Hz), 2,0 (1H, m), 1,7-1,7 (3H, m), 1,4 (9H, s), 1,3 (3H, t, $j = 7,2$ Hz), 1,2 (3H, t, $j = 7,2$ Hz).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 172,5, 170,9, 153,9, 79,9, 61,5, 60,6, 52,0, 50,7, 29,5, 28,0, 27,5, 24,8, 13,9.

c) Glicinato de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(-2''nitroetil)ciclopropil].

A Una solución de glicinato de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(-2''-azidoetil)ciclopropil]. (167 mg, 0,43 mmol) en acetato de etilo (4 ml), óxido de platino (4) fue agregado. (19,5 mg, 0,086 mmol) y a la mezcla se le permitió reaccionar a temperatura de cuarto bajo una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. Entonces, la mezcla fue filtrada a través de celita y concentrada evaporada hasta secado. El residuo resultante fue disuelto en diclorometano (4 ml), enfriado a 0°C y

tratado en una porción con 80% de ácido 3-cloroperoxibenzoico (223 mg, 1,29 mmol) y agitado a temperatura de cuarto durante la noche. Al siguiente día, 2-propanol fue agregado a la mezcla de reacción y luego vertido en una mezcla de 1:1 de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo (10 ml). La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 X 10 ml), y las capas orgánicas combinadas lavadas con salmuera y secadas sobre sulfato de sodio. El disolvente fue evaporado bajo vacío, y el residuo resultante fue purificado por cromatografía de columna usando hexano y acetato de etilo 9:1 como eluyente para lograr 20 mg (12% de producto) de glicinato de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(-2"-nitroetil)ciclopropil].

^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 4,6 (2H, t, $j = 6,9$ Hz), 4,5-4,0 (5H, m) 2,4-2,0 (1H, m) 1,8-1,6 (4H, m) 1,4 (9H, s) 1,3 (3H, t, $j = 7,2$ Hz), 1,2 (3H, t, $j = 7,2$ Hz).

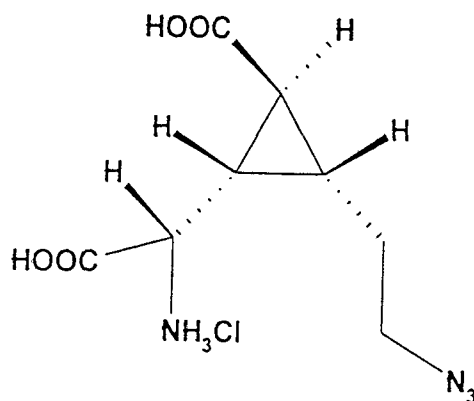
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 170,8, 170,0, 155,2, 80,4, 74,4, 62,0, 61,0, 51,8, 29,8, 28,1, 25,8, 24,3, 23,9, 14,0.

d) Hidrocloruro de (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-(2"-nitroetil)-2'-carboxiciclopropil]glicina.

Una solución al 2,5M de LiOH.H₂O en H₂O (1,5 ml, 3,6 mmol) fue agregada a una solución de glicinato de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(2"-nitroetil)ciclopropil]. (24,0 mg, 0,06 mmol) en THF (1 ml) y la mezcla fue agitada a temperatura de cuarto durante la noche. Se agregó Et₂O (1 ml), la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue lavada con Et₂O (3 X 1 ml). La capa acuosa fue acidificada a un pH de 1 con HCL al 1N y extraída con el Et₂O (5 x 2 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas y concentradas bajo vacío. El residuo fue disuelto en una solución al 2M de HCL en Et₂O (4 ml/mmol) y la solución fue agitada durante la noche a temperatura de cuarto. La mezcla fue concentrada bajo vacío y el sólido fue lavado con Et₂O para dar 3 mg (16% de producto) del compuesto titulado.

¹³C-RMN (CDCL₃, 200 MHz) δ(ppm): 173,3, 166,7, 74,1, 51,6, 29,2, 25,3, 24,4, 23,9.

170

EJEMPLO 27

Hidrocloruro de (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-(2''-ácidoetil)-2'-carboxiciclopropil]glicina.

a) Hidrocloruro de (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-(2''-nitroetil)-2'-carboxiciclopropil]glicina.

Una solución 2,5M de LiOH.H₂O en H₂O (7,7 ml, 19,2 ml) fue agregada a una solución de glicinato de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(2''-azidoetil)ciclopropil]. (185 mg, 0,48 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla fue agitada a temperatura de cuarto durante la noche. Se agregó Et₂O (5 ml), la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue lavada con Et₂O (3 X 5 ml). La capa acuosa fue acidificada a un pH de 1 con HCL al 1N y extraída en

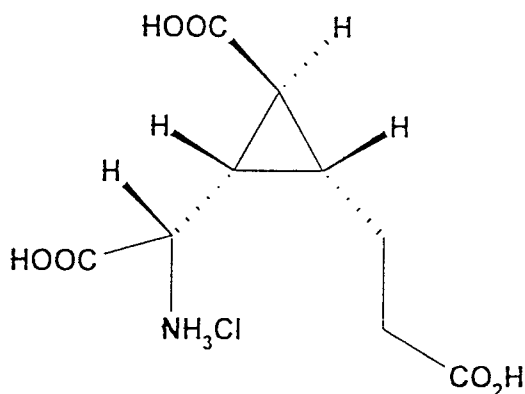
171

Et₂O (5 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas y concentradas bajo vacío. El residuo fue disuelto en una solución al 2M de HCL en Et₂O (4 ml) y la solución fue agitada durante la noche a temperatura de cuarto. La mezcla fue concentrada bajo vacío y el sólido fue lavado con Et₂O para dar 117 mg (90% de producto) del compuesto titulado.

¹H-RMN (CDCL₃, 200 MHz) δ(ppm): 3,81, (1H, d, j = 10,4 Hz), 3,4 (2Ht, j = 6,9 Hz), 2,1 (1H, m), 1,9-1,5 (5H, m)

¹³C-RMN (CDCL₃, 200 MHz) δ(ppm): 173,9, 169,1, 51,7, 50,5, 27,0, 26,0, 25,0, 24,6.

EJEMPLO 28



Hidrocloruro (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-(2''-carboxietil)-2'-carboxiciclopropil]glicina.

a) Glicinato de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(-2"-p-toluensulfoniloxietil)ciclopropil].

A una solución de glicinato de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(2"-hidroxietil)ciclopropil]. (200 mg, 0,56 mmol) en Piridina (10 ml) 2 equivalentes de cloruro de p-toluenosulfonilo (0,21 g, 1,11 mmol) fueron agregados a temperatura de cuarto y la reacción fue agitada durante 40 horas. Luego, H₂O y EtOAc fueron agregados y la capa orgánica fue separada. La capa acuosa fue extraída con EtOAc (3X) y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H₂O (5X), secadas sobre MgSO₄, filtrada y concentrada bajo vacío. El residuo fue purificado por cromatografía de columna usando una mezcla 2:1 de Hexano /EtOAc como eluyente para lograr 110 mg (38% de producto) de glicinato de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(2"-p-toluensulfoniloxietil)-ciclopropil].

^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 7,7 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,2 (2H, d, $J = 8$ Hz), 5,5 (1H, d, $J = 8$ Hz), 4,2-3,7 (7H, m), 2,3 (1H, s), 2,2-1,5 (5H, m), 1,5 (9H, s), 1,3-1,1 (6H, m)

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 50 MHz) δ (ppm): 172,4, 170,9, 155,3, 144,7, 132,8, 129,8, 127,8, 80,0, 69,2, 61,7, 60,7, 52,0, 29,5, 28,1, 27,6, 24,4, 23,6, 21,5, 14,0.

b) etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tertbutoxicarbonil)-2-[2'-etoxicarbonil)-3'-(2''-cianoetil)ciclopropil]glicinato

A una solución de glicinato de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tertbutoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(2''-p-toluenosulfoniloxietil)ciclopropil] (500 mg, 0,97 mmol) en DMSO (10 ml) cinco equivalentes de cianuro de potasio (0,31 g, 4,85 mmol) fueron agregados a temperatura de cuarto y la reacción fue agitada durante cinco días. Entonces, se agregaron H_2O y EtOAc y la capa orgánica fue separada. La capa acuosa fue extraída con EtOAc (3x) y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H_2O (5x), secada sobre MgSO_4 , filtrada y

174

concentrada bajo vacío. El residuo fue purificado por cromatografía de columna usando una mezcla 2:1 de hexano/EtOAc como eluyente para lograr 180 mg (50% de producto) de glicinato de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tertbutoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(2''-cianoetil)ciclopropil].

^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 5,3 (1H, d, $J = 8$ Hz), 4,2-3,8 (5H, m), 2,5 (2H, t, $J = 7$ Hz), 2,3-1,5 (5H, m), 1,4 (9H, s), 1,3-1,1 (6H, m).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 50 MHz) δ (ppm): 172,4, 170,9, 155,3, 118,9, 80,2, 61,6, 60,9, 52,0, 29,9, 28,1, 26,1, 24,5, 22,2, 16,9, 14,0.

c) hidrocioruro (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-2''-carboxietil)-2'-carboxiciclopropil)glicina(3).

Una solución de glicinato de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tertbutoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(2''-cianoetil)ciclopropil] (50 mg, 0,14 mmol) en HCl al 1N (4 ml) fue puesto bajo reflujo durante la noche. El residuo fue concentrado bajo vacío, lavado con EtOAc y

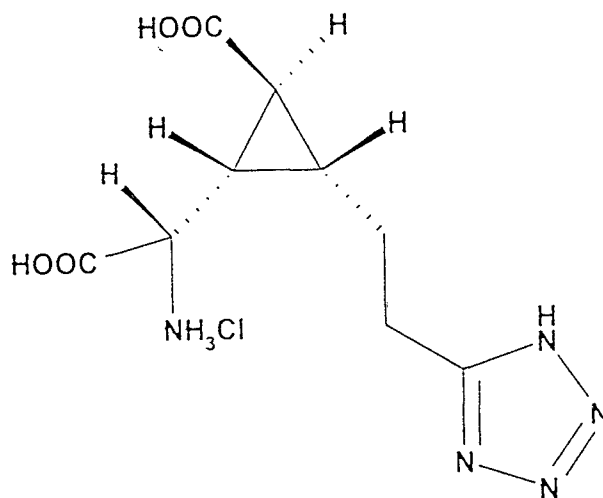
175

secado bajo vacío dando lugar a 40 mg (68% de producto) del compuesto titulado.

^1H -RMN (D_2O , 200 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 3,8 (1H, d, $J = 11$ Hz), 2,7-1,5 (7H, m).

^{13}C -RMN ($\text{D}_2\text{O}/\text{MeOH-d}_4$, 50 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 178,7, 177,2, 171,5, 53,2, 34,2, 28,5, 27,7, 26,0, 23,9.

Ejemplo 29



Hidrocloruro de (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-2''-(1H-tetrazol)-5-il)etil)-2'-carboxiciclopropil)glicina.

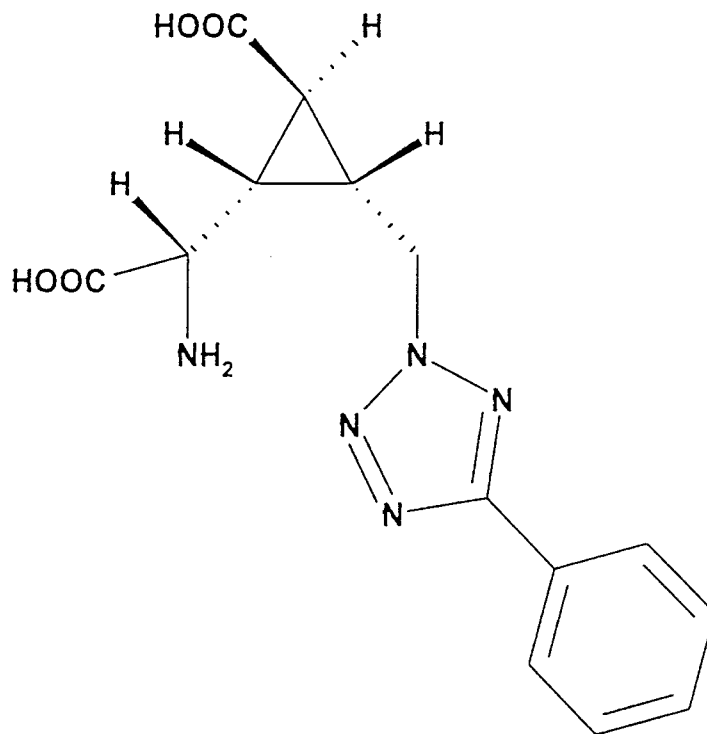
a) Hidrocloruro de (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-2''-(1H-tetrazol)-5-il)etil)-2'-carboxiciclopropil)glicina.

176

A una solución de glicinato de etil(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(2"-cianoetil)ciclopropil] (50 mg, 0,14 mmol) en tolueno (0,3 ml) dos equivalentes de azido de tributilestaño (0,28 mmoles, 92 mg) fueron agregados bajo nitrógeno a temperatura de cuarto y la mezcla fue calentada a 60° C durante 3 días. Después de enfriamiento, se agregó HCl al 1N (4 ml) y la mezcla de reacción resultante fue puesta bajo reflujo durante la noche. Después de enfriamiento, se agregó EtOAc y la capa orgánica fue separada. La capa acuosa fue lavada con EtOAc (3x) y luego concentrada bajo vacío. El residuo sólido fue lavado con dietiléter y secado bajo vacío dando lugar a 36 mg (64% de producto) del compuesto titulado.

¹H-RMN (D₂O/MeOH-d₄, 200 MHz) δ(ppm): 3,7 (2H, d, J = 11 Hz), 3,0 (2H, m), 2,3-1,4 (5H, m).

¹³C-RMN (D₂O/MeOH-d₄, 50 MHz) δ(ppm): 176,5, 171,2, 157,3, 53,2, 28,1, 27,4, 26,6, 26,2, 23,4.

Ejemplo 30

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-(5-feniltetrazol-2-il)-metil)-2'-carboxixixlopropil]glicina

- a) etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(5-feniltetrazol-2-il)-metilciclopropil].

Azodicarboxilato de dietil (2,16 moles, 0,34 ml) fueron agregados a una solución de trifenilfosfina (2,16 mmoles, 0,57 g) en THF anhidroso (40 ml) bajo nitrógeno a temperatura de cuarto. Entonces una solución de glicinato de etil (2SR, 1'SR, 2'RS, 3'RS)-N-tert-butozicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-hidroximetil-ciclopropil] (1,74

128

mmoles, 600 mg) en THF y (10 ml) y 5-fenil-1H-tetrazol (1,13 mmoles, 0,15 g) fueron agregados subsecuentemente y la mezcla de reacción fue agitada durante 7 días a temperatura de cuarto. La mezcla de reacción fue calmada con agua, extraída con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y concentradas bajo vacío. El residuo fue purificado por cromatografía de columna usando una mezcla 2:1 de hexano/EtOAc como diluyente para lograr 500 mg (61% del producto) de glicinato de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(5-feniltetrazol-2-il)-metilciclopropil].

^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 8,1 (2H, m) 7,4 (3H, m), 5,6 (1H, d, $J = 8$ Hz), 5,1 (1H, dd, $J = 6, 14$ Hz), 4,7 (1H, dd, $J = 8, 14$ Hz), 4,3-3,9 (5H, m), 2,3-1,9 (3H, m), 1,4 (9H, s), 1,2-1,1 (6H, m).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 50 MHz) δ (ppm): 171,5, 170,5, 165,0, 155,3, 130,2, 128,3, 127,3, 126,7, 80,2, 61,7, 60,9, 51,7, 29,4, 28,1, 25,1, 24,3, 13,9.

179

- b) (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-(5-fenil-tetrazol-2-il)metil-2'-carboxiciclopropil]glicina.

Una solución al 2,5M de LiOH.H₂O en H₂O (16,8 ml, 42 mmoles) fue agregada a una solución de glicinato de etil (2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-N-(tert-butoxicarbonil)-2-[2'-(etoxicarbonil)-3'-(5-feniltetrazol-2-il)-metilciclopropil] (0,5 g, 1,05 mmoles) en THF (10 ml) y la mezcla fue agitada a temperatura de cuarto durante la noche. Se agregó EtOAc, la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue lavada con EtOAc (3x). La capa acuosa fue acidificada a un pH de 1 con HCl 11 1N y extraída con EtOAc (5x). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas y concentradas bajo vacío. El residuo fue disuelto en una solución al 1N de HCl en EtOAc (8 ml) y la solución fue agitada durante la noche a temperatura de cuarto. Esta fue concentrada bajo vacío y el sólido fue lavado con Et₂O. El aminoácido final fue aislado por cromatografía de intercambio de ion (150 mg, 50% de producto).

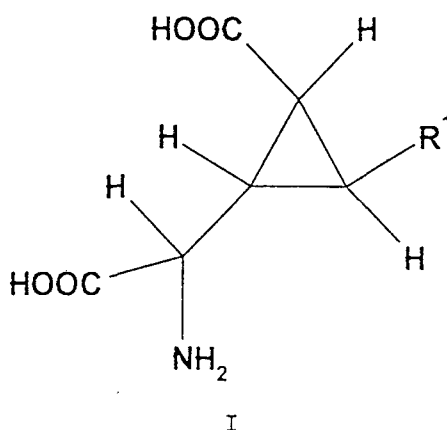
180

^1H -RMN ($\text{D}_2\text{O}/\text{Py-d}_5$, 200 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 7,5 (2H, m) 7,0 (3H, m), 5,1 (1H, dd, $J = 6, 14$ Hz), 4,3 (1H, dd, $J = 10, 14$ Hz), 3,5 (1H, d, $J = 10$ Hz), 2,1-1,8 (3H, m)

^{13}C -RMN ($\text{D}_2\text{O}/\text{Py-d}_5$, 50 MHz $\delta(\text{ppm})$: 178,4, 172,9, 164,5, 130,8, 129,1, 126,7, 126,2, 54,9, 53,2, 28,5, 26,5, 24,5.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:

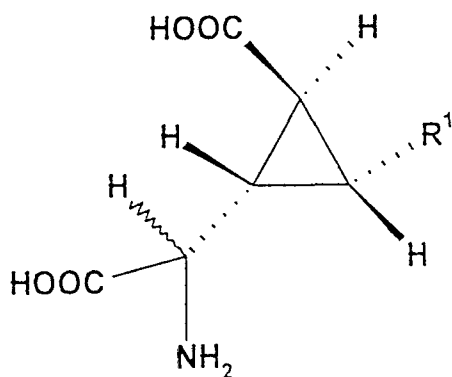


En el cual:

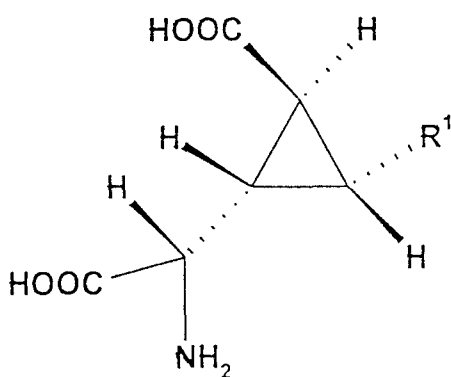
R^1 es halo- C_{1-10} alquilo; halo C_{2-10} alquenilo; o $(CH_2)_nY$ en el cual n es 1 o 2 y Y es OH, CN, N_3 , OR_3 , SH, $S(O)_pR^4$, $S(O)_3H$, NH^2 , NHR^5 , NR^6R^7 , $NHCOR^8$, NO_2 , CO_2H , $CONHR^9$, 1H-tetrazol-5-ilo, 5-feniltetrazol-2-ilo, o PO_3H_2 ; R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son cada uno seleccionados independientemente de alquilo C_{1-4} , arilo y arilo C_{1-4} alquilo; R^4 se selecciona de alquilo C_{1-4} , arilo, aril C_{1-4} alquilo, 1H-tetrazol-5-ilo, carboxi- C_{1-4} alquilo y 1H-tetrazol-5-il- C_{1-4} alquilo; y p es 0, 1, 2 o 3;

O una sal o éster de este, siempre y cuando R^1 no sea metoximetilo.

2. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, el cual tiene la configuración



3. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, el cual tiene la configuración



4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual R^1 se selecciona a partir de alquilo con 1 a 4 átomos

de carbono, arilo, arilo-C₁₋₄ alquilo, y 1H-tetrazol-5-il-alquilo-C₁₋₄.

5. Un compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, el la cual R¹ es seleccionado de fluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, clorometilo, 2-cloroetilo, triclorometilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-fluorovinilo, 2,2-difluorovinilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-benziloxietilo, cianometilo, 2-cianoetilo, azidometilo, 2-azidoetilo, 2-metoxietilo, mercaptometilo, 2-mercaptoetilo, metanoiometilo, 2-metanotioetilo, 1H-tetrazol-5-iltiometilo, carboximetiltiometilo, feniltiometilo, metanosulfinilmetilo, 2-metanosulfiniletilo, metanosulfonilmetilo, fenilsulfinilmetilo, fenilsulfonilmetilo, 2-metanosulfoniletilo, 2-feniltioetilo, 2-benziltioetilo, aminometilo, acetilaminometilo, benzoilaminometilo, 3-clorobanzoilaminometilo, benzilaminometilo, metilaminometilo, nitrometilo, 2-nitroetilo, 1H-tetrazol-5-ilmetilo, 2-(1H-tetrazol-5-il)etilo, 5-feniltetrazol-2-ilmetilo, carboximetilo, 2-carboxietilo,

/DY

aminocarbonilmetilo, fosfonometilo,
acetamidometilo, benzamidometilo, y 2-
benzamidoetilo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en la cual R^1 se selecciona a partir de fluorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, triclorometilo, tricloroetilo, 2-tricloroetilo, 2-fluorovinilo, 2,2-difluorovinilo, hidroximetilo, cianometilo, 2-cianoetilo, azidometilo, 2-azidoetilo, 2-metoxietilo, mercaptometilo, metanotiomietilo, 2-metanotioetilo, 1H-tetrazol-5-iltiomietilo, metanosulfinilmetilo, 2-metanosulfiniletilo, metanosulfonilmetilo, 2-metanosulfoniletilo, aminometilo, acetilaminometilo, nitrometilo, 1H-tetrazol-5-ilmetilo, carboximetilo, 2-carboxietilo, metilcarboxamida, fosfonometilo, acetamidometilo, y benzamidometilo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en la cual R_1 es hidroximetilo.

185

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es seleccionado a partir de:

(2SR, 1'SR, 2'RS, 3'RS)-2-(3'-hidroximetil-2'-carboxi-ciclopropil)glicina;

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[(3'-(2''-hidroxietil)-2'-carboxi)ciclopropil]glicina;

(2SR, 1'RS, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-mercaptometil-2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'RS, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-carboximetiltiometil-2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'RS, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-(1H-tetrazol-5-iltiometil)-2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-(2''-mercaptoetil)-2'-carboxi)ciclopropil]glicina;

(2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS)-2-[3'-metiltiometil-2'-carboxiciclopropil]glicina;

186

(2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS)-2-[3'-feniltiometil-2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[(3'-(2''-feniltioetil-2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[(3'-(2''-benziltioetil)-2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS)-2-[3'-metilsulfonilmetil-2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS)-2-[3'-fenilsulfonilmetil-2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-azidometil-2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[(3'-(2''-fluoroetil-2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[(3'-(2''-cloroetil-2'-carboxiciclopropil]glicina;

127

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-acetilaminometil-2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-benzoilaminometil-2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-aminometil-2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-banzilcarbonilaminometil-2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-(m-clorobenzoil)aminometil-2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-metilaminometil-2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'RS, 2'RS, 3'RS)-2-[3'-trifluorometil-2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[3'-carboximetil-2'-carboxiciclopropil]glicina;

188

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[(3'-(2''-(1H-tetrazol-5-il)etil)-2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[(3'-(2''-carboxietil)-2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[(3'-(2''-azidoetil)-2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[(3'-(2''-nitroetil)-2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[(3'-(2''-benziloxietil)-2'-carboxiciclopropil]glicina;

(2SR, 1'SR, 2'SR, 3'RS)-2-[(3'-(5-feniltetrazol-2-il)etil)-2'-carboxiciclopropil]glicina;

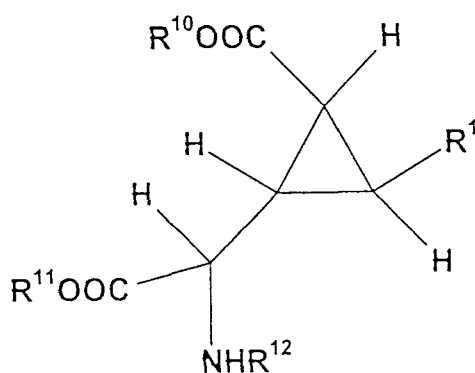
y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de estos.

9. (2S, 1'S, 2'R, 3'R)-2-(3'-hidroximetil-2'-carboxiciclopropil)glicina, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

10. Una formulación farmacéutica comprende un compuesto de fórmula I como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o un éter labil farmacéuticamente aceptable metabólicamente de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, junto con un portador farmacéuticamente aceptable, diluyente o excipiente.

11. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una al o éster del mismo, que comprende:

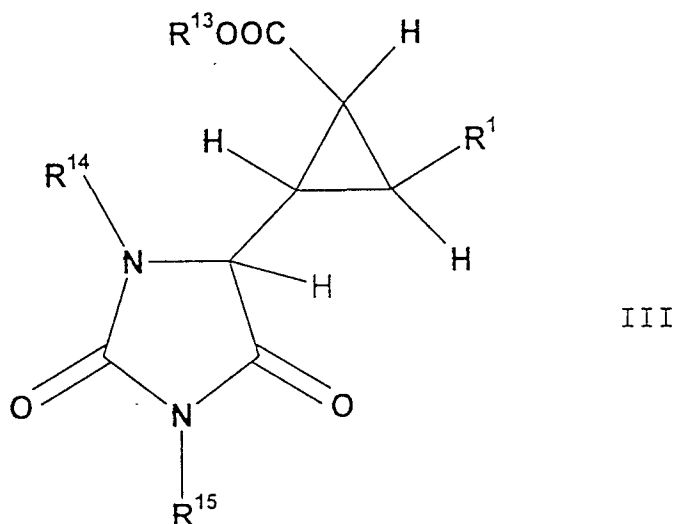
a) desproteger un compuesto de fórmula



II

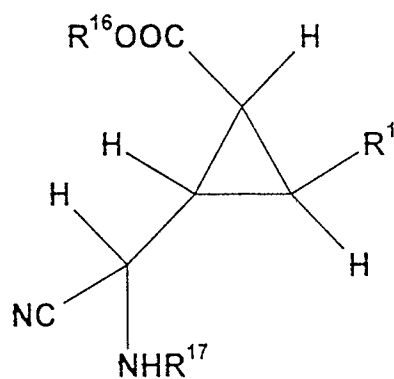
En el cual R^{10} y R^{11} cada uno independientemente representan hidrógeno o un grupo protector carboxilo, y R^{12} representa hidrógeno o un grupo protector amina;

b) hidrolizar un compuesto de fórmula



En el cual R^{13} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector carboxilo, y R^{14} y R^{15} cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono o un grupo fenilalquilo con 1 a 4 átomos de carbono en el cual el grupo fenilo no está sustituido o puede estar sustituido por halo, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono o alquenilo con 3 a 4 átomos de carbono; o

c) hidrolizar un compuesto de fórmula



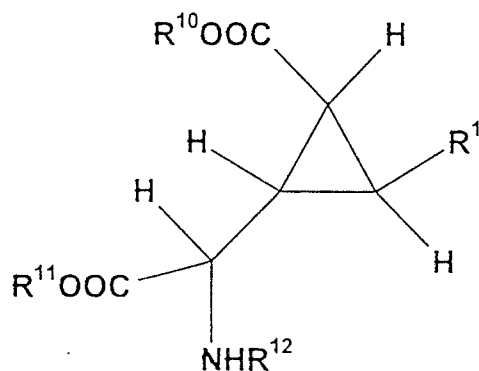
IV

En el cual R^{16} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector carboxi, y R^{17} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector amina;

Seguido cuando sea necesario por la recuperación de diastereómeros o isómeros del compuesto, o

formar una sal o éster de los anteriores.

12. Un compuesto de fórmula

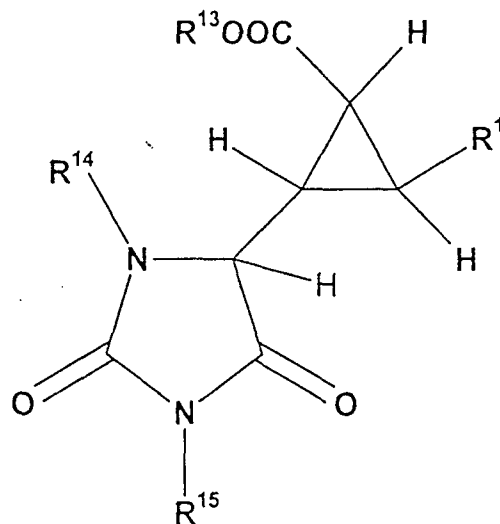


II

En el cual R^{10} y R^{11} cada uno independientemente representa hidrógeno o un grupo protector carboxilo, y R^{12}

representa hidrogeno o un grupo protector amina, o una sal del mismo.

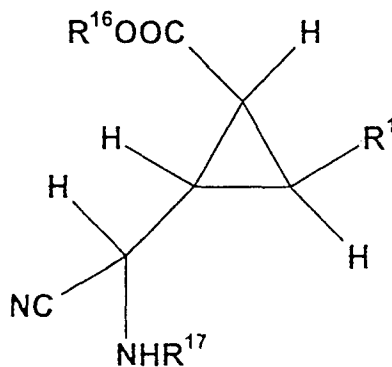
13. Un compuesto de fórmula



III

En el cual R^{13} representa un átomo de hidrogeno o un grupo protector carboxilo, y R^{14} y R^{15} cada una independientemente representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquil con 1 a 4 átomos de carbono o un grupo fenil alquil con 1 a 4 átomos de carbono en el cual el grupo fenilo no esta sustituido o sustituido por halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi o C_{3-4} alquenil o una sal del mismo.

14. Un compuesto de formula



IV

En el cual R^{16} representa un átomo de hidrogeno o un grupo protector carboxi, y R^{17} representa un átomo de hidrogeno o un grupo protector a mina; o una sal del mismo.

15. Un compuesto de la formula I según se reivindicó en una cualquiera (de las reivindicaciones) de las reivindicaciones 1 a 9, o un éster del mismo lábil aceptable metabólicamente farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como farmacéutico.

16. El uso de un compuesto de fórmula I según se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o un éster lábil metabólicamente farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar un desorden del sistema nervioso central.

17. Un método de tratamiento de un paciente que sufre de o es susceptible a un desorden del sistema nervioso central, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la

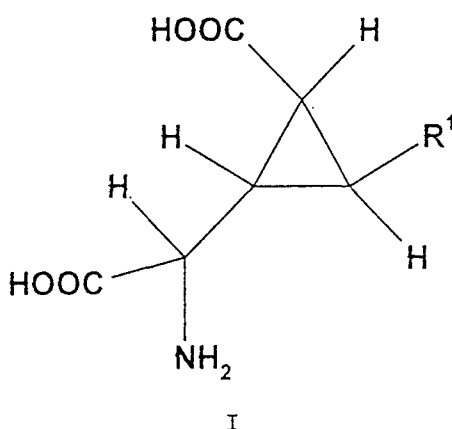
*

reivindicación 1 o un éster metabólicamente lábil
farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo.

195

RESUMEN

Compuestos de la fórmula



En los cuales R^1 es halo- C_{1-10} alquilo; halo C_{2-10} alqueno; o $(CH_2)_nY$ en el cual n es 1 o 2 y Y es OH, CN, N_3 , OR_3 , SH, $S(O)_pR^4$, $S(O)_3H$, NH_2 , NHR^5 , NR^6R^7 , $NHCOR^8$, NO_2 , CO_2H , $CONHR^9$, 1H-tetrazol-5-ilo, 5-feniltetrazol-2-ilo, o PO_3H_2 ; R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son cada uno seleccionados independientemente de alquilo C_{1-4} , arilo y arilo C_{1-4} alquilo; R^4 se selecciona de alquilo C_{1-4} , arilo, aril C_{1-4} alquilo, 1H-tetrazol-5-ilo, carboxi- C_{1-4} alquilo y 1H-tetrazol-5-il- C_{1-4} alquilo; y p es 0, 1, 2 o 3; o una sal o éster de los anteriores, siempre y cuando R^1 no sea metoximetilo, una función receptor de glutamato metabotrópico modulado y son útiles en el tratamiento de desórdenes del sistema nervioso central.

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

Para patentes de invención; modelos y dibujos industriales; marcas de productos y de servicios; nombres comerciales y enseññas.

REPRESENTACION Y PODER

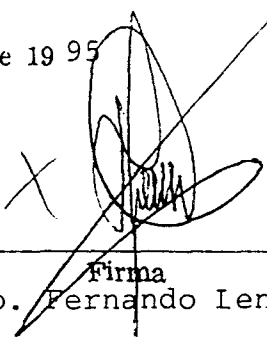
La que suscribe ILLIY, S.A.

sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de ESPAÑA domiciliada en Avda. de la Industria, 30 ALCOBENDAS (MADRID) (ESPAÑA), designa a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; ERNESTO CAVELIER, tpa. 11519; y EMILIO FERRERO, tpa. 31929; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el Parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como nuestros representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de su ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero o segundo suplente en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero, segundo o tercer suplente en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros, según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplentes en su caso.

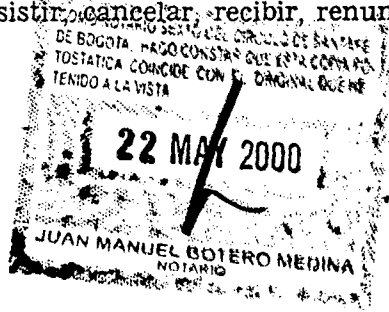
Además, y bajo las mismas reglas, conferimos poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de nuestra propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizamos a los dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas y de servicios; el depósito de nombres comerciales y enseññas; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y juicios que promovamos o se nos promuevan; c) Para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Firmado en la ciudad de MADRID

el 15 de SEPTIEMBRE de 1995
ILLIY, S.A.


Firma

Fdo. Fernando Leniz Martínez



SIGUE LA--

Para los países que no son parte del Protocolo Interamericano de 1940 sobre Uniformidad del Régimen Legal de los Poderes, el Cónsul Colombiano debe certificar como sigue *:

Fecha:

Nº

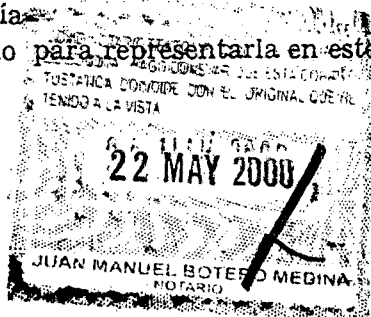
El suscrito CONSUL DE COLOMBIA en

CERTIFICA:

1º Que el señor
quien autoriza el documento anterior, ejercía legalmente en la fecha allí indicada, las funciones de
de la Compañía
y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus
actos oficiales.

2º Que tuvo a la vista las pruebas de que la Compañía
existe legalmente, y
que actualmente ejerce su objeto social y;

3º Que el señor
quien firmó el poder que precede en su carácter de
de la Compañía
está autorizado para representarla en este acto, y otorgar el poder.



Cónsul de Colombia

* Son parte del Protocolo: Colombia, El Salvador, México, Venezuela y los Estados Unidos. En los demás países el Señor Cónsul de Colombia debe otorgar el certificado según el modelo de esta página.

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de de 19
ante mí, Notario Público, de
compareció(cieron) personalmente

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que
es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del poder
que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad
legal para otorgarlo.

Ciudad,

Estado,

Hoy

de 19

Notario Público

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de de 19
ante mí, Notario Público de
compareció(eron) personalmente

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que
es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del poder
que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad
legal para otorgarlo.

Ciudad,

Estado,

Hoy

de 19

Notario Público

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy, de de 19
compareció(cieron) ante mí

199

a quien(e)s conozco personalmente, y que fir-
ma(n) este documento en representación de la
Sociedad/Compañía denominada

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos: *

2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1. Que

es una Sociedad/Compañía legalmente consti-
tuida y existente de acuerdo con las leyes de

2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Com-
pañía es

2.3. Que el objeto u objetos para los cuales se
otorga el presente poder están comprendidos
dentro del objeto social de la mencionada Socie-
dad/Compañía, los cuales ejerce actualmente.

2.4. Que el(los) Sr.(s).

está(n) autorizado para otorgar el presente
poder.

Ciudad

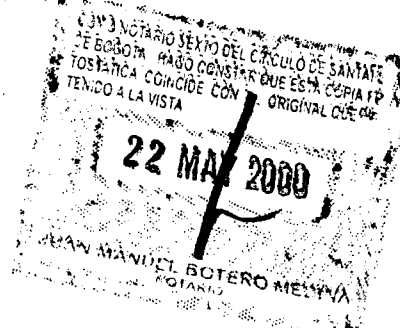
Estado

Hoy

de 19

Notario Público

* Los documentos deben identificarse con fecha y
origen.



NOTA: Para los poderes otorgados en El Salvador, México, Venezuela y los Estados Unidos, el Notario debe otorgar el anterior certificado y el Señor Cónsul de Colombia autenticará solamente la firma del Notario.

LEGITIMACION:

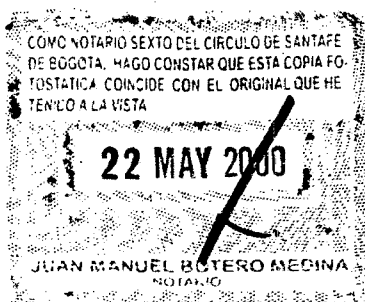
Yo, MIGUEL MESTANZA FRAGERO, Notario del Ilustre Colegio de Madrid, con residencia en esta Capital, ...

DOY FE: Que considero legítima la firma de -- Don FERNANDO LENIZ MARTINEZ, según consta en el Acta por -- mi autorizada en el día de hoy con el número 3739 de mi -- protocolo, manifestando en ella, que el Sr. Léniz Martínez conoce el contenido del presente documento y que, libre y voluntariamente, quiere que produzca los efectos que sean aplicables conforme a lo previsto por las Leyes extranjeras.

Y además, en dicho documento aparece que la Entidad "LILLY; S.A.", con C.I.F. número A-28-58386, existe de acuerdo con las Leyes españolas, que está domiciliada en Alcobendas (Madrid), Avda. de la Industria, 30; y que fue constituida por tiempo indefinido, mediante escritura autorizada por el Notario de Madrid, Don Luis Sierra Bermejo, el día 24 de Enero de 1.953. Consta inscrita en el Registro Mercantil de Madrid, al tomo 1505 general, 941 de la Sección 3ª del Libro de Sociedades, folio 230, hoja 2602, inscripción 1ª.

El Sr. Léniz ha hecho uso del poder, que me asegura vigente, que le fué conferido por la citada Sociedad en escritura otorgada por mí autorizada el día 10 de Marzo de 1.989, con el número 1.335 de protocolo.-

En Madrid a quince de Septiembre de mil novecientos noventa y cinco.-



198

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Zurbano, 34 - 28010 MADRID

Tel.3100239 Fax 3100239

No.264

El suscrito, Cónsul General de Colombia en Madrid, vistos los documentos presentados por los interesados,

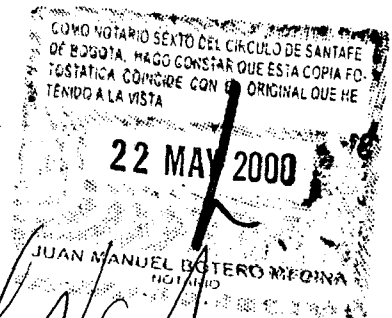
CERTIFICA:

Que el señor D. Miguel Mestanza Fragero, que autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente en la fecha allí expresada las funciones de Notario de Madrid y su firma corresponde a la registrada en este Consulado, que la Sociedad "LILLY, S.A.", existe legalmente constituida por escritura N°.219, otorgada ante el Notario de Madrid, D. Luis Sierra Bermejo, con fecha 24 de Enero de 1953; con el nombre de INDIANA, S.A." cambiada su denominación por otra y finalmente por la que ostenta, mediante escritura N°.2.400 otorgada ante el Notario de Madrid, D. Miguel Mestanza Fragero el 12 de Junio de 1986; que ejerce su objeto social de acuerdo con la nota informativa del Registro Mercantil de Madrid, de fecha 29 de Septiembre de 1995 y que el señor D. Fernando Leniz Martínez, tiene facultad para obligar a la Sociedad en este acto, de acuerdo con la escritura N°.1.335 otorgada ante el Notario de Madrid, D. Miguel Mestanza Fragero con fecha 10 de Marzo de 1989.

El suscrito Cónsul General no asume responsabilidad por el contenido del citado documento.

"Se pagarán en Colombia, los impuestos de timbre que se ocasionen al ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el Artículo 519 del Estatuto Tributario"

Madrid, 6 de Noviembre de 1995.



Luis Enrique Nieto Arango
LUIS ENRIQUE NIETO ARANGO
Cónsul General

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
(us\$6) Seis dólares + us\$100 F.R.

CAVELIER

ABOGADOS

199

SITE: www.cavelier-abogados.com
MAIL: cavelier@colomsat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señor Jefe de la

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

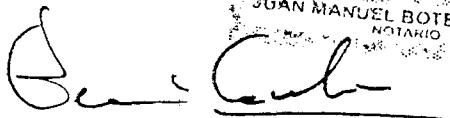
Poderdante: LILLY, S.A.

Poder conferido el: 15-09-95

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos fallaron en este momento.

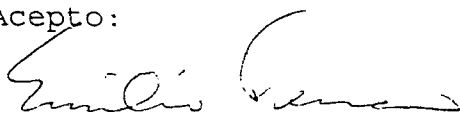
Señor Jefe,


GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

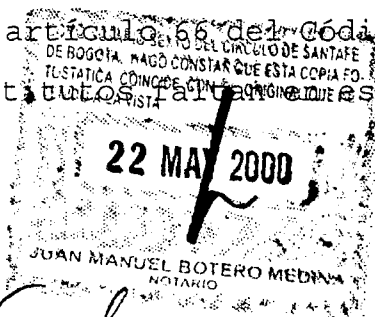
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:


EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



Nota :

los folios

200 Tarpeta archivo propietarios

201 " " temático,

fueron retirados para archivar.

Julio 14 del 2000

NOTARIA SEXTA DE SANTIAGUE DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACIÓN PERSONAL

Santiago de Bogotá D. C. 23 DIC. 1999
VIZO MI, PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE SANTIAGUE
DE BOGOTÁ.

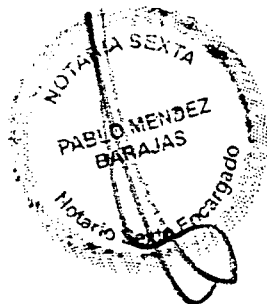
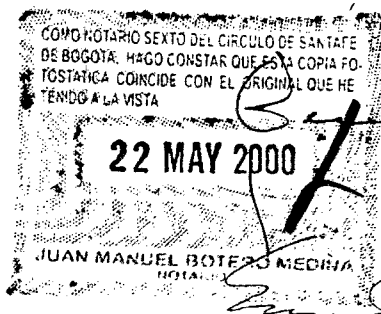
Compareció(eron) German Cavalier
x Emilio Ferrero

quien(es) exhibió(eron) la(s) C. C. 2.877.924 Bta
CC 438.019.2150.9

y la(s) Libreta(s) Militar(es) TP 832
TP 31.929

domiciliado(s) en Santiago de Bogotá, y declaró(aron) que la(s) firma(s)
que aparece(n) en el presente documento es (son) la(s) suya(s) y que
el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma y se imprime huella dactilar.



**EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION**

(21) No.SOLICITUD:	(51) INT.CL: C07C 101/006
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN:	(71) SOLICITANTE: LILLY, S.A.
(30) PRIORIDAD: SI	
(31) No.DE SOLICITUD: 99500090.8	(72) INVENTOR(ES): 1- Concepcion PEDREGAL TERCERO 2- Ivan COLLADO CANO 3- Maria Rosario GONZALEZ GARCIA 4- Alicia MARCOS LLORENTE (*)
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 03-VI- 1999	
(33) PAÍS: EP.	(74) APODERADO: EMILIO FERRERO

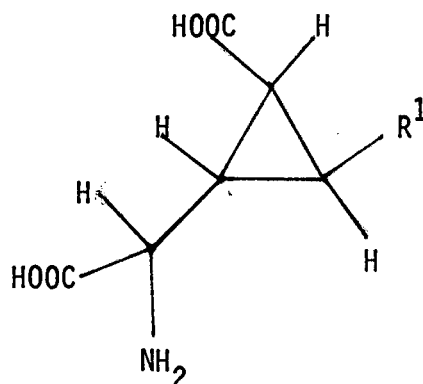
(54) TÍTULO: **MODULADORES EXCITATIVOS RECEPTORES DE AMINOACIDO**

(57) RESUMEN:

REIVINDICACION:

(*) 5- Beatriz LOPEZ DE URALDE GARMENDIA, 6- Ana Belen BUENO MELENDO

1. Un compuesto de fórmula:



En el cual:

R¹ es halo-C₁₋₁₀ alquilo; halo C₂₋₁₀ alquenilo; o (CH₂)_nY en el cual n es 1 o 2 y Y es OH, CN, N₃, OR₃, SH, S(O)_pR⁴, S(O)₃H, NH², NHR⁵, NR⁶R⁷, NHCOR⁸, NO₂, CO₂H, CONHR⁹, 1H-tetrazol-5-ilo, 5-feniltetrazol-2-ilo, o PO₃H₂; R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son cada uno seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, arilo y arilo C₁₋₄ alquilo; R⁴ se selecciona de alquilo C₁₋₄, arilo, aril C₁₋₄ alquilo, 1H-tetrazol-5-ilo, carboxi-C₁₋₄ alquilo y 1H-tetrazol-5-il-C₁₋₄ alquilo; y p es 0, 1, 2 o 3;

O una sal o éster de este, siempre y cuando R¹ no sea metoximetilo.

NOTA: FAVOR NO PUBLICAR ANTES DE LOS 18 MESES A PARTIR DE LA FECHA DE PRESENTACIÓN DE LA SOLICITUD.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion: 00041548 00000000

Folios: 203

Fecha (AMD): 2000-06-02 16:54:08

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 31,665
FECHA : MAYO 22 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PAGO	Vr. PAGO
VELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050 00024-9	960468	22,152,000.00

***** CONCEPTO *****

NT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005 01 01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	608,000.00

MON: 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

204
202



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISIÓN

Radicación : 00041548 00000000 Folios: 203
Fecha (AMD): 2000-06-02 16:54:08
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION [✓]

MODELO DE UTILIDAD []

• Nombre e identificación del Solicitante

[]

• Nombre e identificación del Inventor

[]

• Título o nombre de la Invención

[]

• Descripción

[]

• Reivindicaciones

186

[]

• Resumen

195

[]

• Comprobante de Pago

203

[]

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

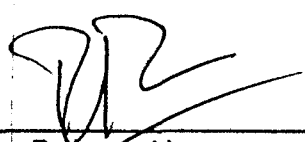
[]

• 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

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-41548

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 Paris.

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 JURÍDICAS 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., 6 de Junio del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1097
0004.548
A61K 31/025 II 31/185

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 o 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 /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 y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 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.,
Julio 14, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

Folio 208

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 1097
EXPEDIENTE 00 041.548
IPC A 61 K 31/025 // 31/185

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. El título debe mencionar el tipo químico que caracteriza a los moduladores excitativos inventados. Hacer la aclaración necesaria.
2. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Julio 14 del 2000
--	------------------------------------	---

2000-08-03
430.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-41548

AUTO 1989

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor EMILIO FERRERO, como apoderado de la Sociedad 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, requiérsele 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 01 AGO 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 03 AGO 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ☐ NO ☐

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 1097
EXPEDIENTE 00 041.548
IPC A 61 K 31/025 // 31/185

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. El título debe mencionar el tipo químico que caracteriza a los moduladores excitativos inventados. Hacer la aclaración necesaria.
2. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Julio 14 del 2000
--	------------------------------------	---

Copia para el solicitante