2

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 830171052 0

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00049774 (00030000) Folios: 402
Fecha (AMD): 2000-06-08 17:22:46
Tramite : 022 PATENTES D : 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAD
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 71,660
FECHA : MAYO 16 DE 2000

***** C O N C E P T O S *****

SOLICITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	No. FOLIO
LLOREDA Y CIA S. A	RECIBO DE CAJA				71671	402,671

***** D E S C R I P C I O N *****

CANT.	MONTO/UNIDAD	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	80000.01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN 402,671.01
		TOTAL : $	402,671.01

SON: CUATROCIENTOS DOMO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

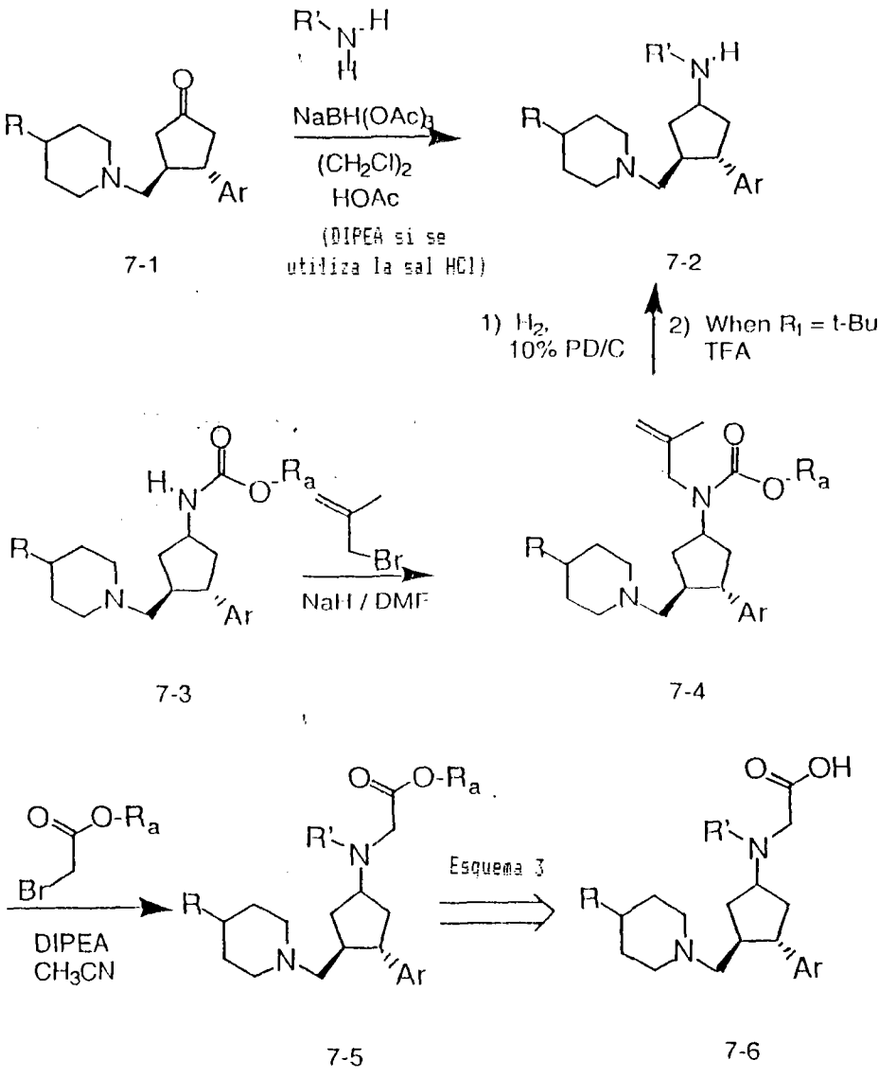
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

isómeros C-1 que se pueden separar. La oxidación hasta obtener los aldehidos 6-6 y 6-7 se lleva a cabo bajo condiciones de Swern o con N-metilmorfolina-TPAP. la estereoquímica relativa del C-1 al C-3 y C-4 sustitutos se determinó mediante los experimentos NMR Noe en los alcoholes 6-4 y 6-5 o aldehidos 6-6 y 6-7. La alquilación reductiva de un 4-piperidina sustituida 6-8 con los aldehidos 6-6 y 6-7 individuales, utilizando por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio en un solvente adecuado como el cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, THF, acetonitrilo o metanol, proporciona luego cada uno de los C-1 isoméricos amino protegidos 3-((4-piperidin sustituido-1-il)metil)ciclopentanos derivados 6-9 y 6-10. La desprotección del amino C-1 con TFA (para R_a = t-butil) o hidrogenación estándar (para R_a = Bn) según la estabilidad del grupo piperidina R proporciona los aminos 6-11 y 6-12. Estos aminos se pueden alquilatar reductivamente en forma individual como se indicó anteriormente con ácidos 2-oxo-acéticos, como los 2-oxovalerico (R" = n-Pr), 4-metil-2-oxovalerico (R" = iso-Bu), 2-oxofenilacetico (R" = Ph), hasta lograr los compuestos finales 6-13 y 6-14 y 6-15 y 6-16 como mezclas de los isómeros R". En el caso de R" = iso-Bu y la estructura ciclopentilica no racémica, la comparación del HPLC de estos productos con los obtenidos en el Esquema 5 permitió las asignaciones estereoquímicas de todos los productos finales e intermedios.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

ESQUEMA 7



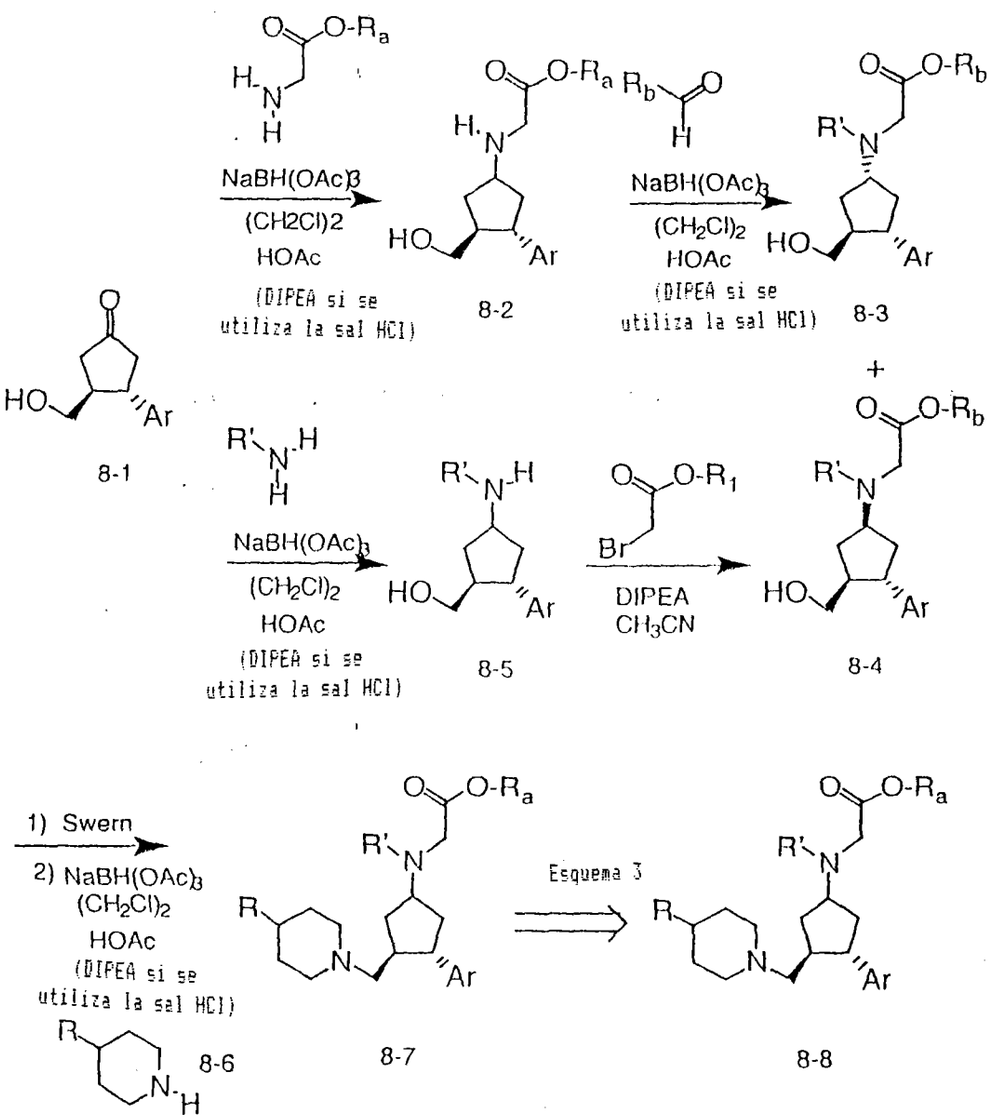
Una ruta alterna para la preparación de algunos ciclopentanos 1,3,4-trisustituidos dentro del alcance del invento instantáneo se presenta en el Esquema 7. La alquilación reductiva, utilizando por ejemplo el triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio de una alquilamina con las cetonas 7-1 (Esquemas 3 o 4) proporciona 7-2 en forma de mezclas de los isómeros C-1 que

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

se pueden separar. De manera alterna, el carbamato 7-3 (ver Esquema 6) se puede alquilatar como un alquilo o alilo halido, como el 1-bromo-2-metilprop-2-eno, y una base fuerte, como el hidruro de sodio en DMF, seguida por la hidrogenación bajo condiciones estándar para reducir el alilo. Cuando R_a es Bn, la remoción del CBZ puede ocurrir simultáneamente hasta obtener el mismo intermedio amino 7-2. Cuando R_a es t-butilo, se requiere de una reacción posterior con TFA hasta obtener 7-2. La alquilación de la amina con t-butil o bencil bromoacetato proporciona 7-5 que se puede transformar en el compuesto final deseado 7-6 según se describe en el Esquema 3.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

ESQUEMA 8



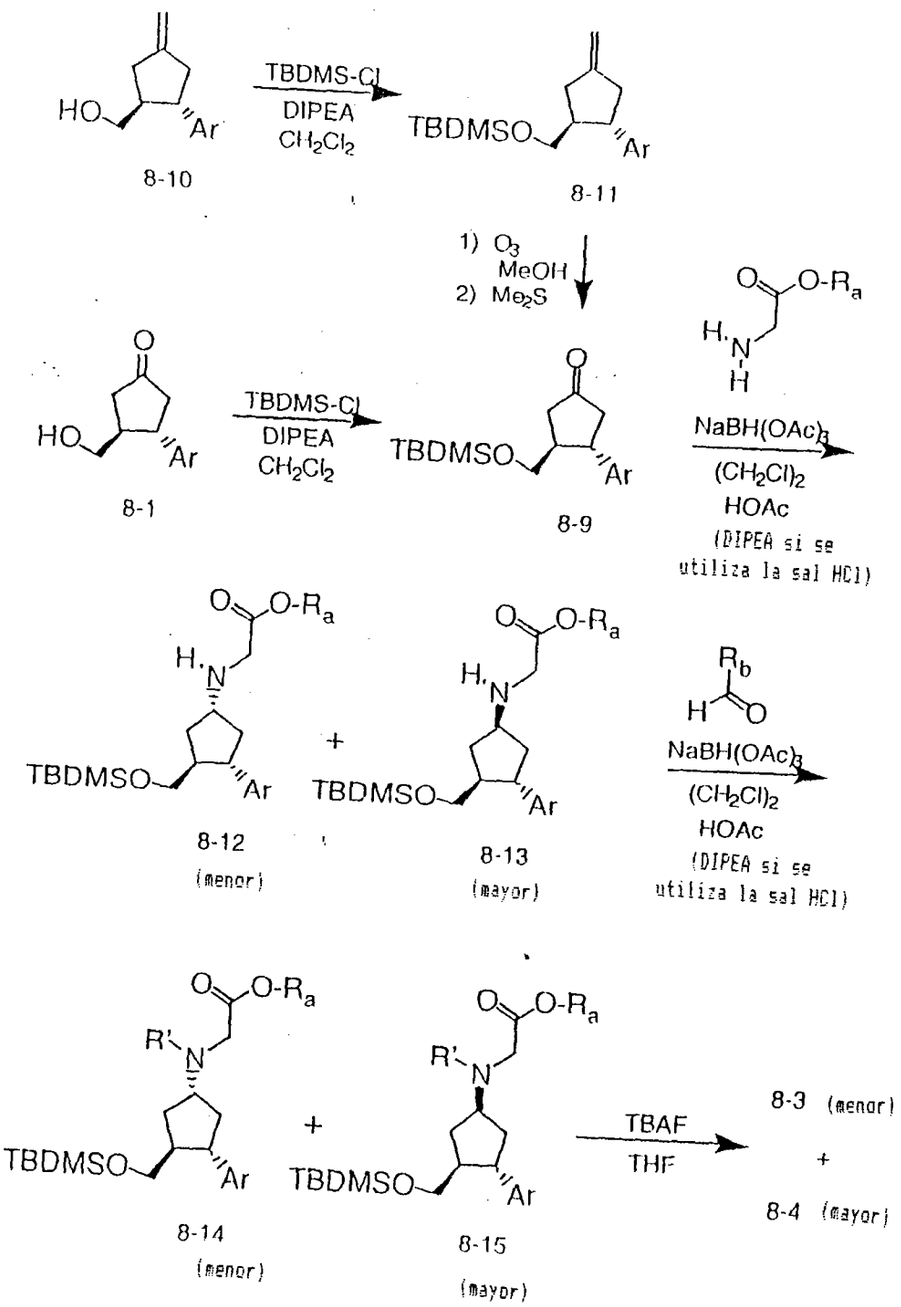
Una ruta alterna para la preparación de algunos ciclopentanos 1,3,4-trisustituidos dentro del alcance del invento instantáneo se encuentra en el Esquema 8. La alquilación reductiva, utilizando por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio de

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5936 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

glicina t-butil, bencilo o ester PMB con el alcohol cetona 8-1 (Esquema 4) proporciona 8-2 como mezcla de isómeros C-1. Una segunda alquilación reductiva con una cetona o aldehido proporciona los derivados de la glicina N-alquilo 8-3 y 8-4 que se pueden separar cromatográficamente ya sea antes y/o después de la segunda alquilación. Además, el orden de los pasos se puede invertir de tal manera que la alquilación reductiva de una amina con 8-1 primero produzca 8-5, seguida de una alquilación con un alquilo o bromo acetato de bencilo como se especifica en el Esquema 7, y que produzca 8-3 y 8-4. Estas reacciones por lo general producen 8-3 como producto predominante. La oxidación individual de los alcoholes 8-3 y 8-4 se puede realizar bien sea bajo condiciones Swern o utilizando el método N-metilmorfolina/TPAP hasta obtener los intermedios aldehidos seguidos por una segunda o tercera alquilación reductiva de un 4-piperidina sustituida 8-6, aplicando por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio en un solvente adecuado como el cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, THF, acetonitrilo o metanol, que a su vez proporciona el 3-((4-piperidin sustituido-1-il)metil)ciclopentano derivado 8-7. Este intermedio se puede transformar luego en el producto final 8-8 según se describe en el Esquema 3.

ABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

ESQUEMA 8A



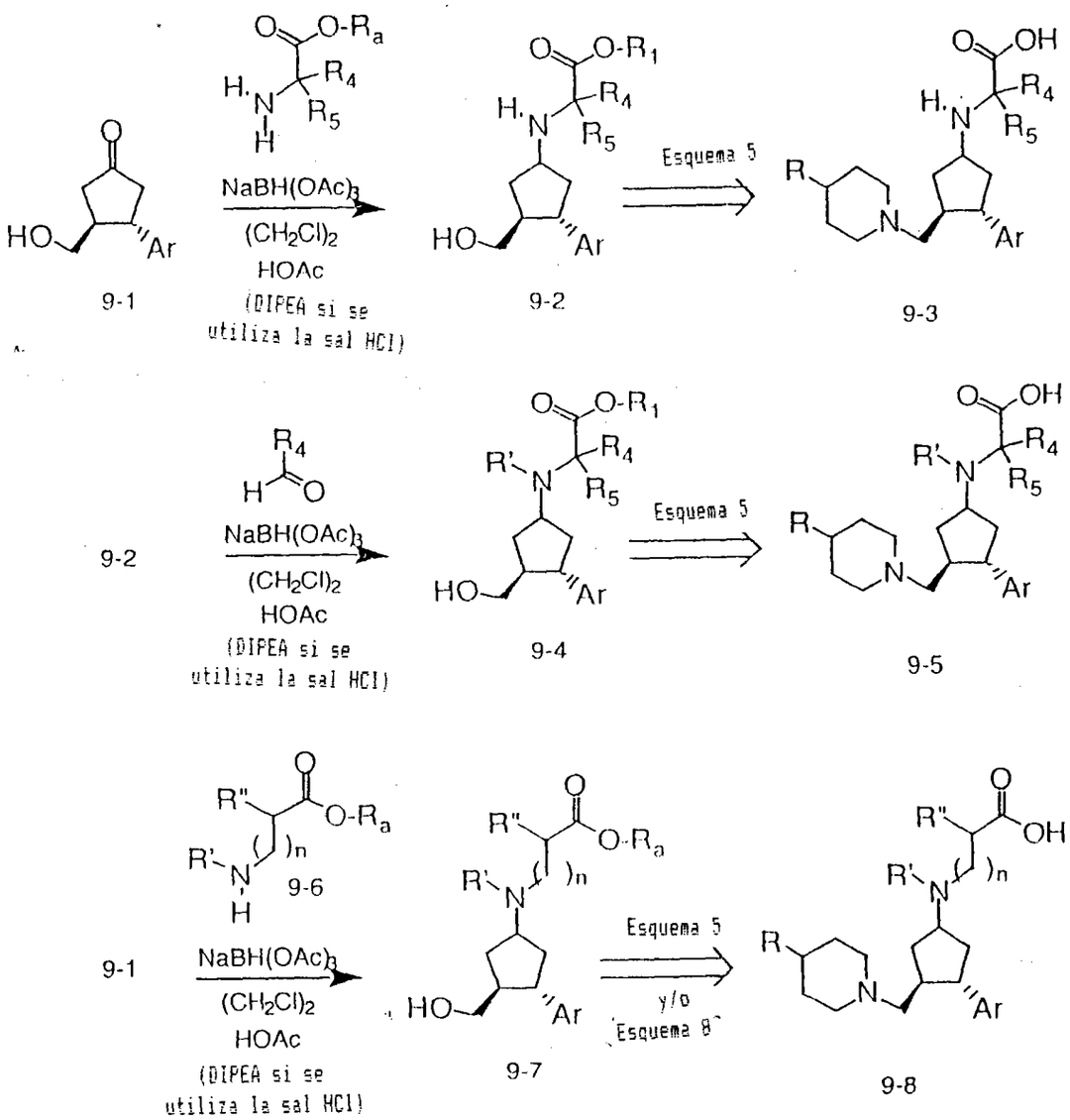
GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Una preparación alternativa de los intermedios 8-3 y 8-4 en el Esquema 8 que nuevamente invierte la selectividad isomérica C-1 se puede apreciar en el Esquema 8A.

La sililación de la mitad de alcohol de 8-1 (Esquema 4) produce el silil eter 8-9. Alternativamente, la sililación del alcohol 8-10 (Esquema 3) produce 8-11, que en la ozonolisis puede también producir el silil eter 8-9. la alquilación reductiva en este momento utilizando el silil eter 8-9 proporciona 8-12 y 8-13 seguido de una segunda alquilación reductiva con un aldehido o cetona proporcionando los productos 8-14 y 8-15 en una relación esencialmente opuesta a la que se obtuvo en el Esquema 8 para 8-3 y 8-4. La desililación TBAF proporciona luego 8-4 de manera esencial. La separación de los isómeros C-1 se puede lograr usualmente en uno o más de los pasos intermedio. De esta manera, la orientación preferida C-1 se puede seleccionar para basarse en los requerimientos de los compuestos finales deseados.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

ESQUEMA 9



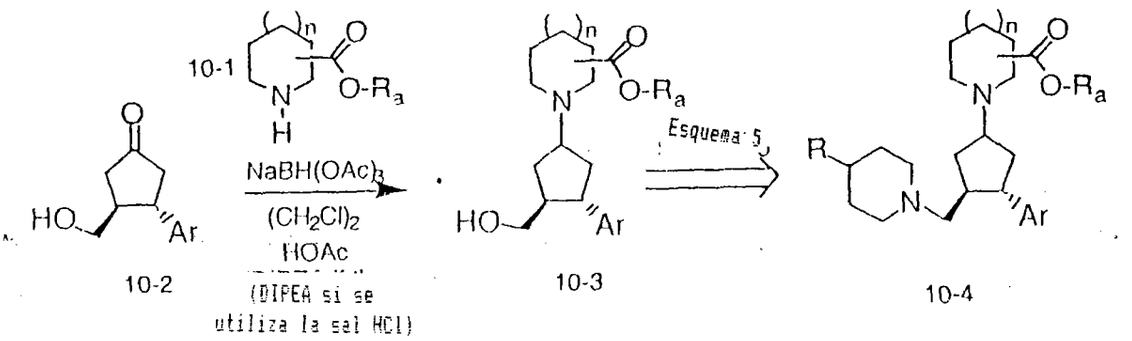
Se proporcionan varias alternativas de rutas para la preparación de algunos ciclopentanos 1,3,4-trisustituidos dentro del alcance del invento instantáneo según se muestra

RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

en el Esquema 9. La alquilación reductiva, utilizando por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio de un ester amino ácido que tenga sustitución dialquilo con el alcohol cetona 9-1 (Esquema 4) producirá 9-2 en forma de mezcla de los isómeros C-1 que se pueden separar y trasladarse hacia el producto final 9-3 de manera individual o en forma de mezcla según se específica en el Esquema 5. De manera alterna, una segunda alquilación reductiva de 9-2 como se muestra en el Esquema 8 produce 9-4 que puede ser separable o utilizarse como una mezcla hasta obtener los productos finales 9-5. Por otra parte, los esteres amino ácidos más extendidos, como el ester ß-alanina (9-6, n = 1) o 4-aminobutirato (9-6, n = 2), que se puede también sustituir en la cadena o en N, se podrán emplear para obtener 9-7. Estos intermedios se pueden transformar en el producto final 9-8 según se describe en el Esquema 5 y/o 8.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5096 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

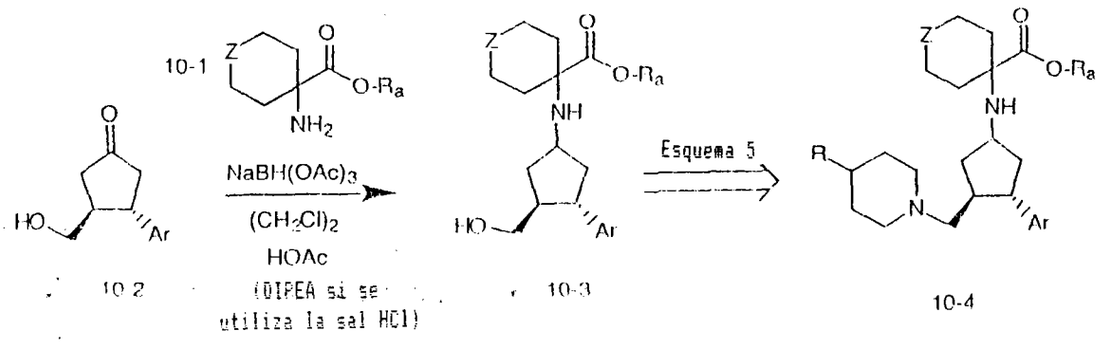
ESQUEMA 10



Una ruta alterna para la preparación de algunos ciclopentanos 1,3,4-trisustituidos dentro del alcance de la invención instantánea se observa en el Esquema 10. La alquilación reductiva, utilizando por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, de un amino ácido cíclico secundario 10-1, tal como el D- o L-prolina t-butil ester (n = 0), β-prolina t-butil ester (n = 0), 2-, 3-, y 4-t-butilcarboxipiperidina (n = 1), con el alcohol cetona 10-2 (Esquema 4) proporciona 10-3 y 10-4 en forma de mezcla de los isómeros C-1 que se [pueden separar. Estos intermedios se pueden luego transformar en el producto final según se describe en el Esquema 5.

ABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

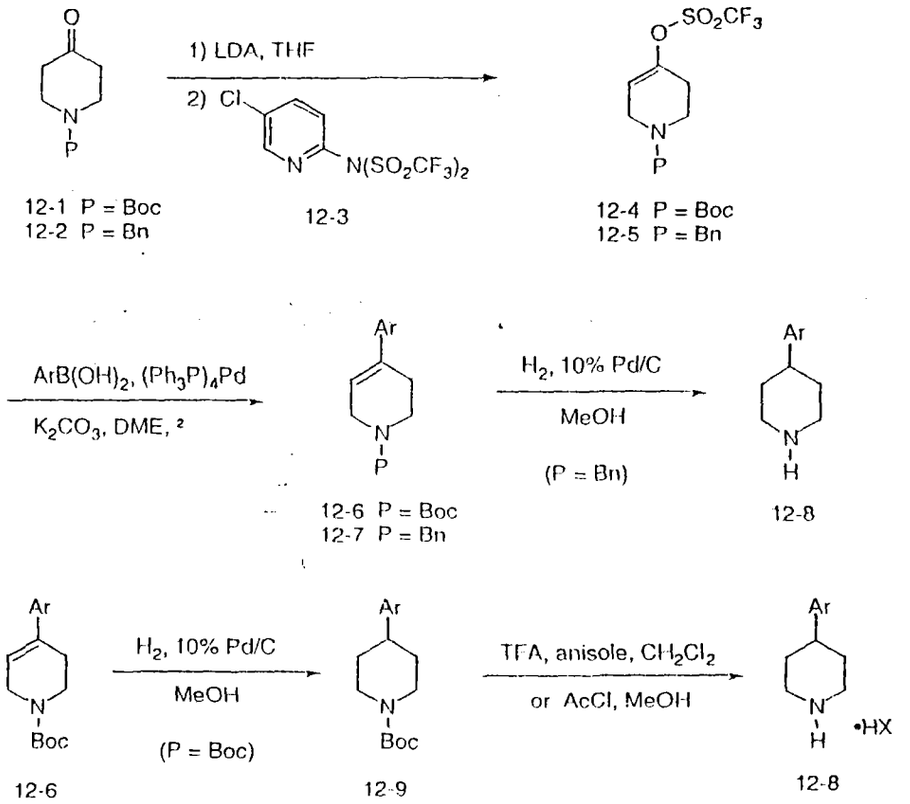
ESQUEMA 11



Una ruta alternativa para la preparación de algunos ciclopentanos 1,3,4-trisustituidos dentro del alcance de la invención instantánea se observa en el Esquema 11. La alquilación reductiva, utilizando por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, de un amino ácido cicloalquilo 11-1, tal como el ácido 1-aminociclopentano carboxilico t-butil ester (Z = un solo enlace) o un amino ácido heterocíclico, tal como el ácido 4-aminomorfolin-2-il carboxílico t-butil ester (Z = O) con el alcohol cetona 11-2 (Esquema 4) producirá 11-3 y 11-4 en forma de mezcla de los isómeros C-1 que se pueden separar. Estos intermedios se pueden luego transformar en el producto final según se describe en el Esquema 5.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5396 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

ESQUEMA 13

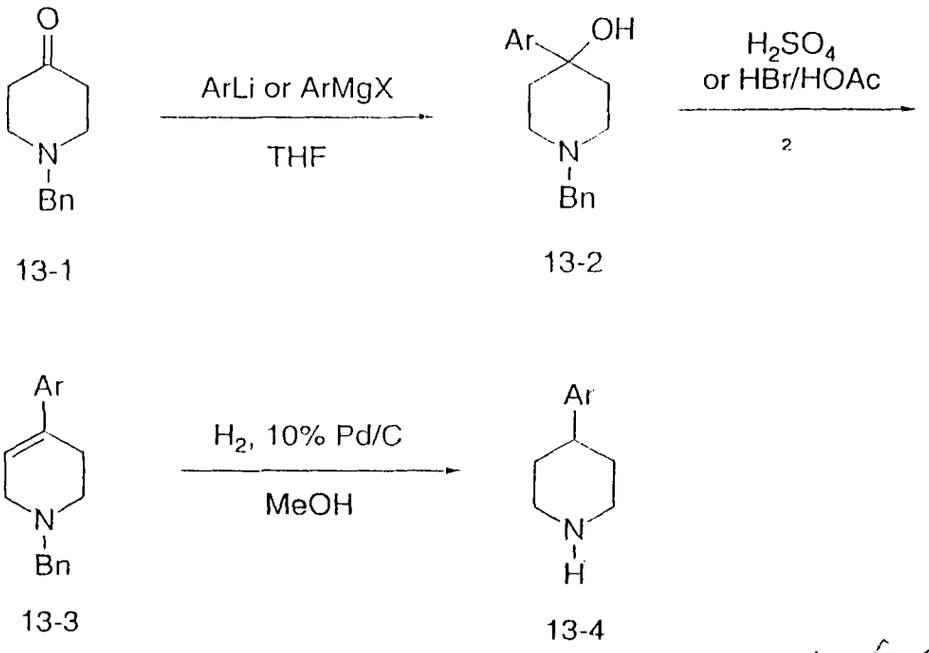


Un método para generar el 4-aril piperidinas como intermedios se observa en el Esquema 12. La reacción del 12-1 o 12-2 ofrecido por el comercio con base fuerte, tal como LDA,. LHDMS, NaHMDS, KHMDS, o NaH seguida del tratamiento con un agente adecuado de triflating, como el 5-cloropirid-2-il triflimida (12-3), N-fenil triflimida o anhidriro triflico, proporciona los triflatos enol 12-4 o 12-5. El calentamiento con ácidos aril boronicos disponibles comercialmente en presencia de jun catalizador de paladio adecuado (0) tal como

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

el paladio de tetraquis trifenolfosfina, una base (como la de carbonato de potasio o carbonato de sodio), en un solvente como el DME, THF, dioxano o tolueno/etanol, efectúa el acople hasta alcanzar los productos insaturados 12-6 o 12-7. En el caso del 12-7, el tratamiento con un catalizador heterogeno de paladio en metanol o etanol en una atmósfera de hidrógeno proporciona el intermedio deseado 12-8. Alternativamente, el derivado protegido Boc 12-6 se hidrógena bajo condiciones estándar hasta alcanzar la piperidina saturada 12-9, que luego se protege bajo condiciones acídicas (tales como el ácido trifluoroacetico y el anisol en cloruro de metileno o HCL en metanol), hasta alcanzar 12-8 en forma de sal, que se utiliza luego como el componente amino secundario cíclico como se puede observar anteriormente en los Esquemas 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, y 11.

ESQUEMA 13



13-1 13-2

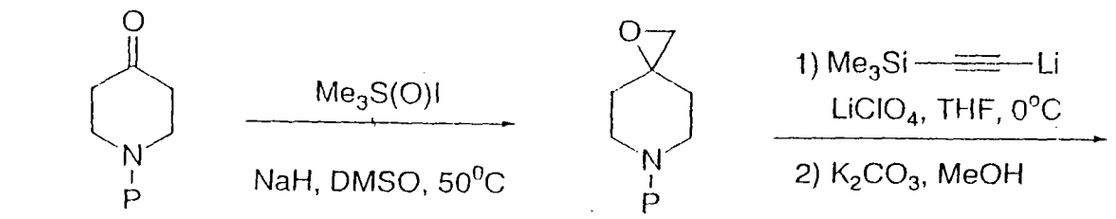
13-3 13-4

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Un método alternativo de generar las piperidinas 4-arilo como intermedios se puede observar en el Esquema 13. La reacción del 13-1 disponible comercialmente con un hálido de magnesio de arilo o con un arilitium (en presencia o en ausencia de tricloruro de cerium anhidro) proporciona alcohol terciario 13-2, que bajo tratamiento en condiciones acídicas (tal como ácido sulfúrico, HBr en ácido acético, HCl en ácido en acético) o bajo condiciones de deshidratación (como de cloruro de tionilo en piridina o con oxicloruro de fósforos) proporciona la olefina 13-3. La hidrogenación bajo condiciones estándar utilizando gas de hidrógeno o un donante de hidrógeno (como el formato de amonio o el ciclohexeno) efectúa la reducción del doble enlace y división del grupo N-bencilo hasta lograr el intermedio deseado 13-4. Bajo algunas circunstancias se puede preferir reducir el doble en lace bajo condiciones no hidrogenoliticas, por ejemplo con trietilsilano y ácido trifluoroacetico o bajo condiciones de disolución de metal (por ejemplo, metal de sodio o litio en amoníaco o en amina de alquilo de cadena corta). Si el grupo N-bencilo no se retira bajo estas condiciones, se puede dividir mediante tratamiento ya sea con cloroformato de vinilo y luego con cloruro de hidrógeno o aplicándose el tratamiento con cloroformato 2-cloroetilo seguido del calentamiento en metanol. El producto 13-4 se utiliza luego como componente cíclico secundario de amina según se puede apreciar en los Esquemas 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 y 11.

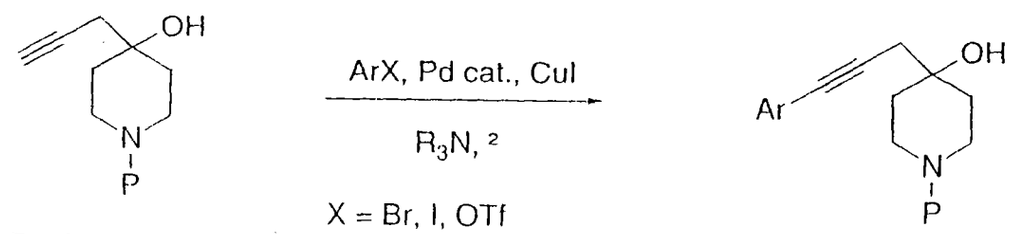
ABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

ESQUEMA 14



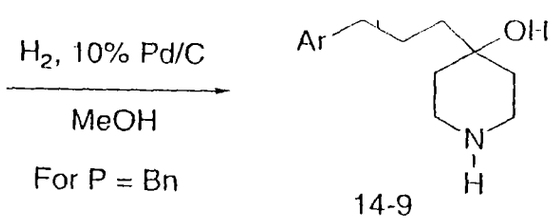
P = Boc 14-1
P = Bn 14-2

P = Boc 14-3
P = Bn 14-4

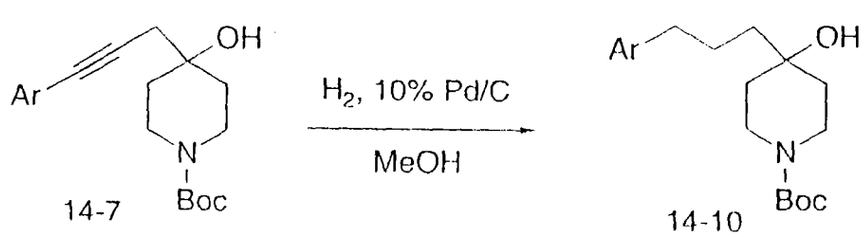


P = Boc 14-5
P = Bn 14-6

P = Boc 14-7
P = Bn 14-8

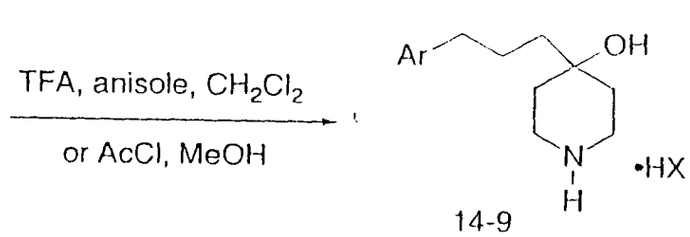


14-9



14-7

14-10



14-9

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

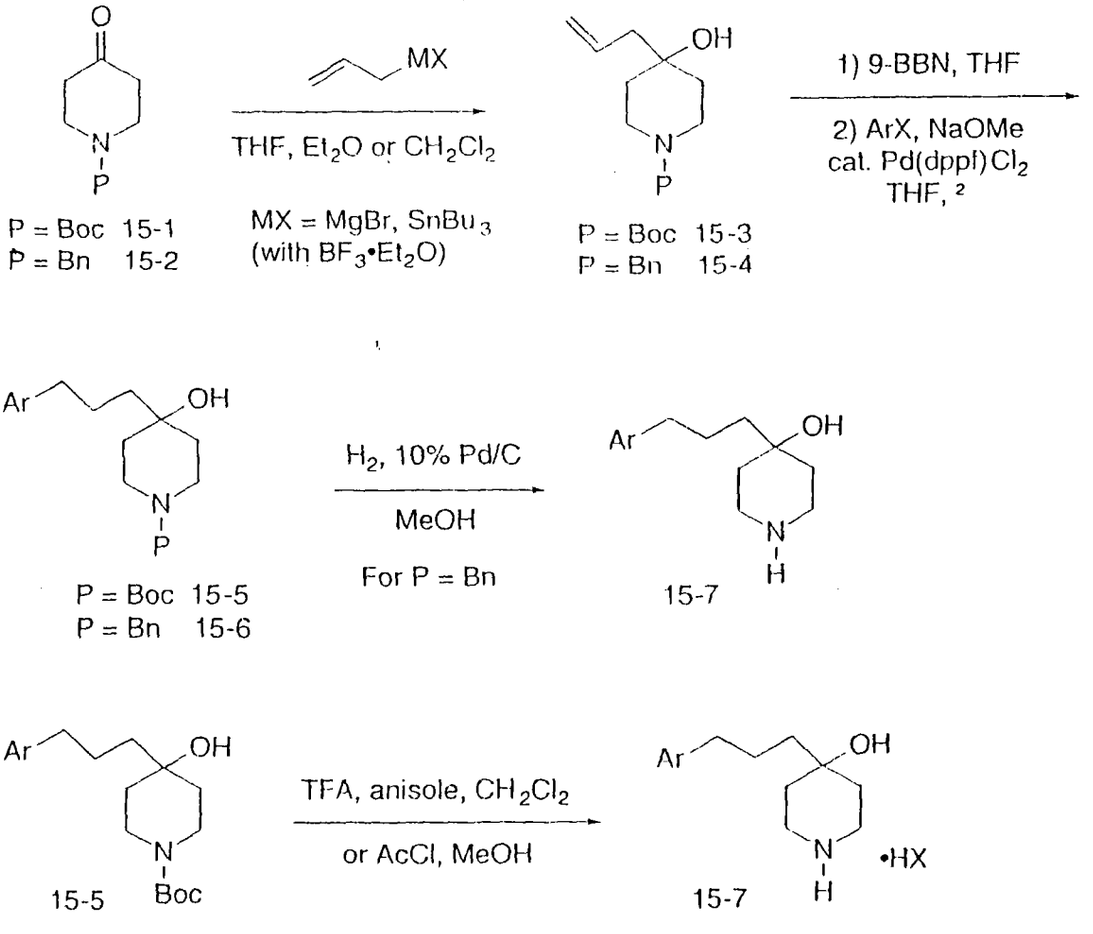
Una ruta para la preparación de las piperidinas 4-hidroxi-4-(3-arilpropilo) se aprecia en el Esquema 14. El tratamiento de las 4-piperidonas 14-1 ofrecidas por el comercio o 14-2 con yoduro de trimetilsulfonium e hidruro de sodio y sulfoxido de dimetilo a temperatura ambiente o por encima de ésta proporciona espiro epóxidos 14-3 o 14-4. La adición de sal de litium o trimetilsililacetileno a estos epóxidos en presencia del perclorato de litio en THF a 0 grados C, luego de un tratamiento de intermedio crudo con carbonato de potasio en metanol, proporciona los alcoholes acetilénicos 14-5 o 14-6. El calentamiento de estos alquinos con halido aromático o triflato en presencia de yoduro de cobre(I), catalizador de paladio como el bis(trifenilfosfina) dicloruro de paladio o diacetato bis(trifenilfosfina) en presencia de una base amino terciaria como la trietilamina o tributilamiona, proporciona posteriormente productos de acople 14-7 o 14-8. En el caso del intermedio protegido N-bencilo 14-8, la hidrogenación/hidrogenolisis bajo condiciones estándar (por ejemplo 10% Pd/C en una atmósfera de hidrógeno) proporciona el intermedio deseado 14-9. Para las especies protegidas Boc 14-7, la hidrogenación como se describió anteriormente proporciona la piperidina 14-10 satura, y el tratamiento de este compuesto bajo condiciones acídicas anhidras (por ejemplo, ácido trifluoroacetico y anisol en cloruro de metileno, o cloruro de acetil en metanol) produce luego la sal del intermedio 14-9. Este compuesto se utiliza luego como componente cíclico amino secundario como se aprecia en los Esquemas 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 y 11. Alternativamente, si una 4-piperidona se adhiere directamente a la estructura funcionalizada del

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

alquilciclopentano descrita anteriormente y si no se afecta ninguna funcionalidad en alquilciclopentano, entonces la química descrita en la presente documentación se puede llevar a cabo tratando el segmento alquilciclopentano antes mencionado como "P" como se proporciona en el Esquema 14.

ADRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

ESQUEMA 15



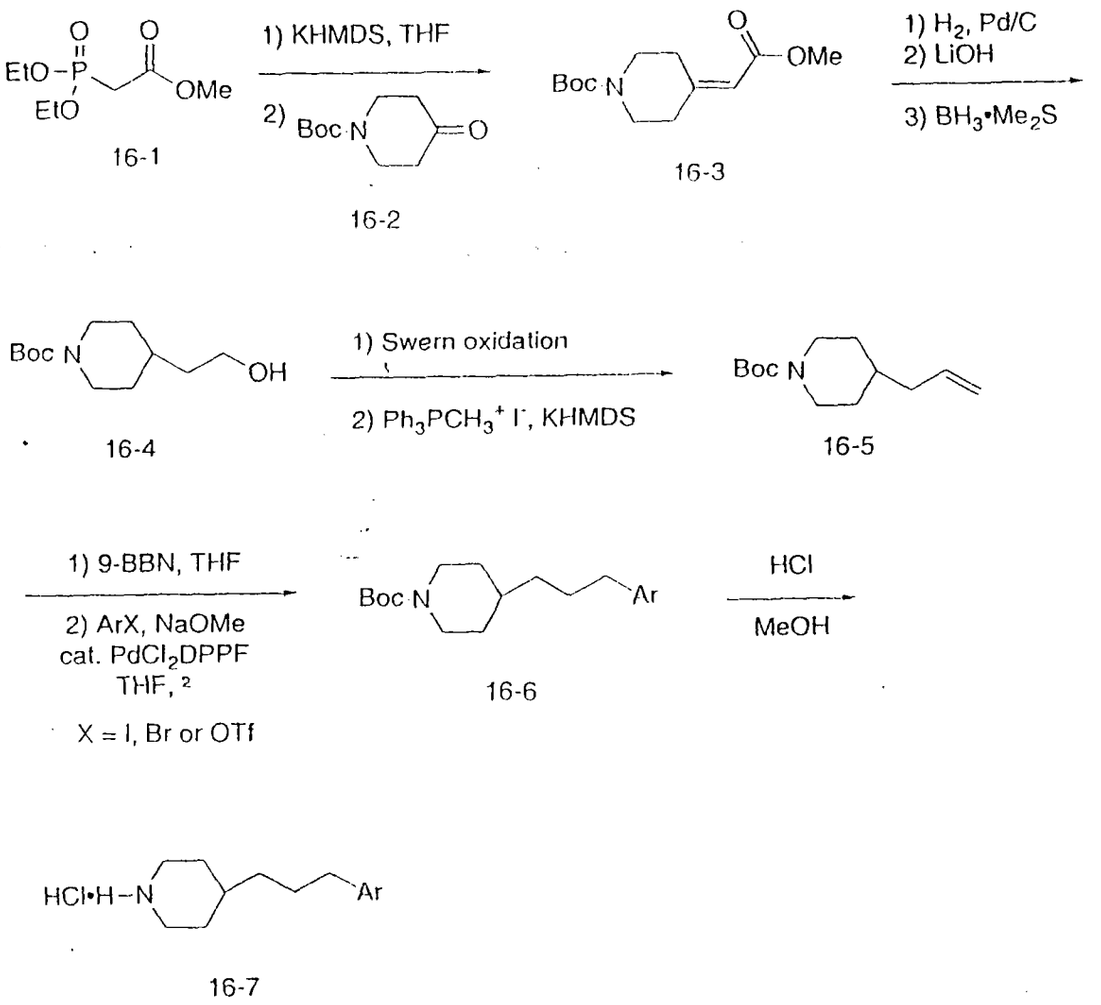
Una ruta alternativa para la preparación de las piperidinas 4-hidroxi-4-(3-arilpropil) se aprecia en el Esquema 15. El tratamiento de las 4-piperidonas 15-1 o 15-2 ofrecidas por el comercio con un compuesto adecuado de metal alilo (tal como el bromuro de alilmagnesio o aliltributilestannamina (en presencia de esterato de trifluoro de boro) en THF, eter o diclorometano, proporciona productos 15-3 o 15-4. la hidroboración con un

ABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

dialquilborano, como el 9-borabiciclo[3.3.1]nonano (9-BBN) seguida del tratamiento halido aril (los hálidos serán preferiblemente bromuro o yoduro) o triflato de arilo y metóxido de sodio en presencia de un catalizador adecuado de paladio soluble, por ejemplo $Pd(dppf)Cl_2$, en caliente hasta lograr el reflujo del THF, proporcionará los derivados 15-5 y 15-6 del 3-arilpropil. Para la bencilamina 15-6, la hidrogenólisis bajo condiciones estándar proporciona el intermedio deseado 15-7. Para la piperidina 15-5 sustituida Boc, expuesta a condiciones adecuadas del ácido anhidro (por ejemplo ácido trifluoroacetico y anisol en cloruro de metileno o HCl en metanol a temperaturas de 0-25 grados C) proporciona la sal de 15-7. Este compuesto luego se utiliza como el componente cíclico secundario de la amanina como se puede apreciar anteriormente en los Esquemas 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 y 11. Alternativamente, si no hay ninguna funcionalidad presente en la estructura alquilciclopentano que pudiere afectarse por la química anteriormente mencionada, entonces la 4-piperidona se podrá adherir directamente a la estructura alquilciclopentano descrita anteriormente, y la química descrita en este párrafo se puede realizar igualando el segmento del alquilciclopentano al grupo "P" que aparece en el Esquema 145, estructuras 1 hasta 6.

ADRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

ESQUEMA 16



16-1 16-2 16-3 16-4 16-5 16-6 16-7

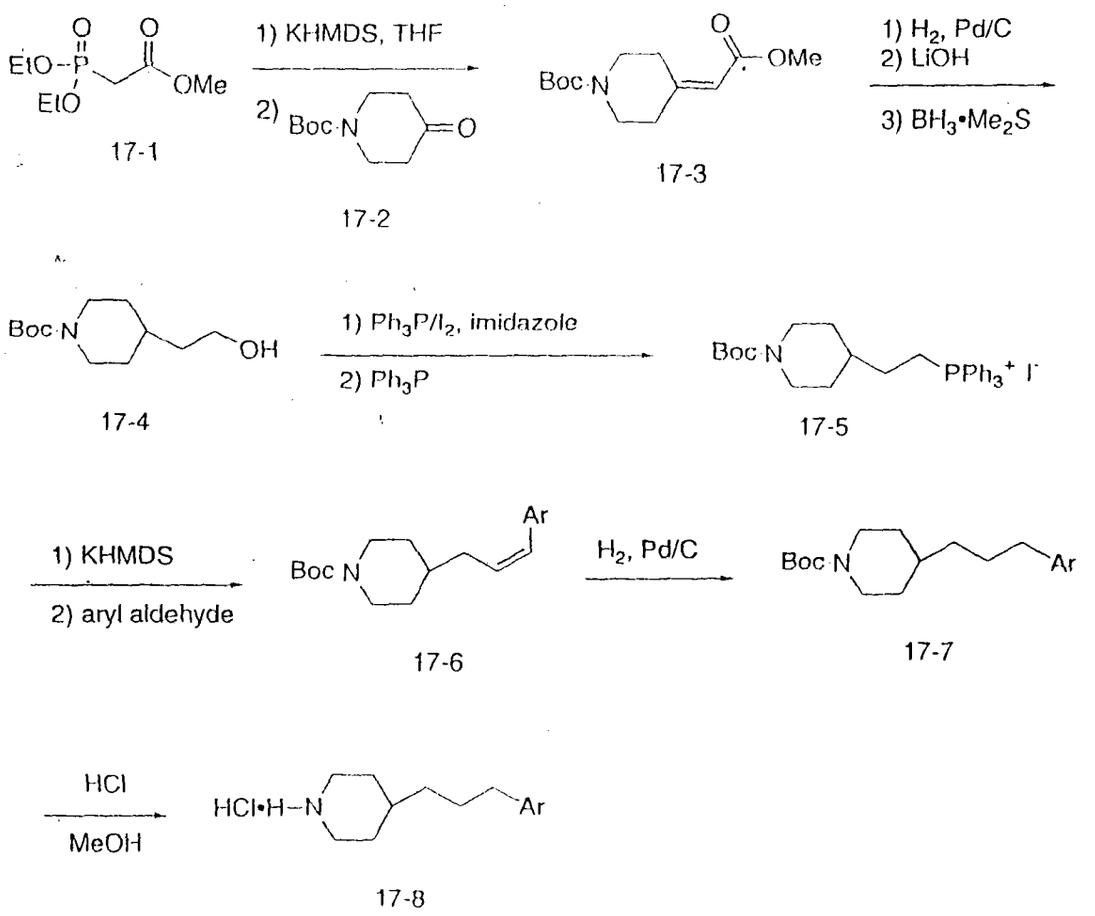
Una ruta para la preparación de las piperidinas 4-hidroxi-4-(3-arilpropil) se aprecia en el Esquema 16. El tratamiento del fosfonoacetato 16-1 con KHMDS seguida por la adición de la N-Boc -4-piperidona 16-2 ofrecida por el comercio proporciona ester insaturado 16-3. La hidrogenación de 16-3 seguida por hidrólisis al ácido y luego reducción con

[illegible] CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

metilsulfuro de borano proporciona alcohol primario 16-4. La oxidación leve de 16-4 bajo condiciones Swern proporciona el aldehido correspondiente, que mediante el tratamiento con el reactivo Wittig preparado a partir del; yoduro de metiltrifenilfosfonium y KHMDS proporciona la olefina 16-5. La hidroboración con un dialquilborano, como el 9-borabiciclo [3.3.1]nonano (9-BBN), seguida por el tratamiento con un halido arilo (los hálidos principalmente son bromuros o yoduros) o con un aril triflato en presencia de un catalizador soluble adecuado de paladio, por ejemplo $PdCl_2DPPF$, en calor hasta lograr un reflujo de THF, proporcionará el derivado 16-6 del 3-arilpropilo. La remoción del grupo Boc bajo condiciones acídicas, por ejemplo con HCl en metanol o con ácido trifluoroacetico en fluoruro de metileno, proporcionará luego la piperidina 16-7 que es 1-insustituida, y que puede luego utilizarse como componentes secundario amino en la síntesis descrita anteriormente en los Esquema 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 y 11.

RODRIGO RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5896 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

ESQUEMA 17



17-1 17-2 17-3 17-4 17-5 17-6 17-7 17-8

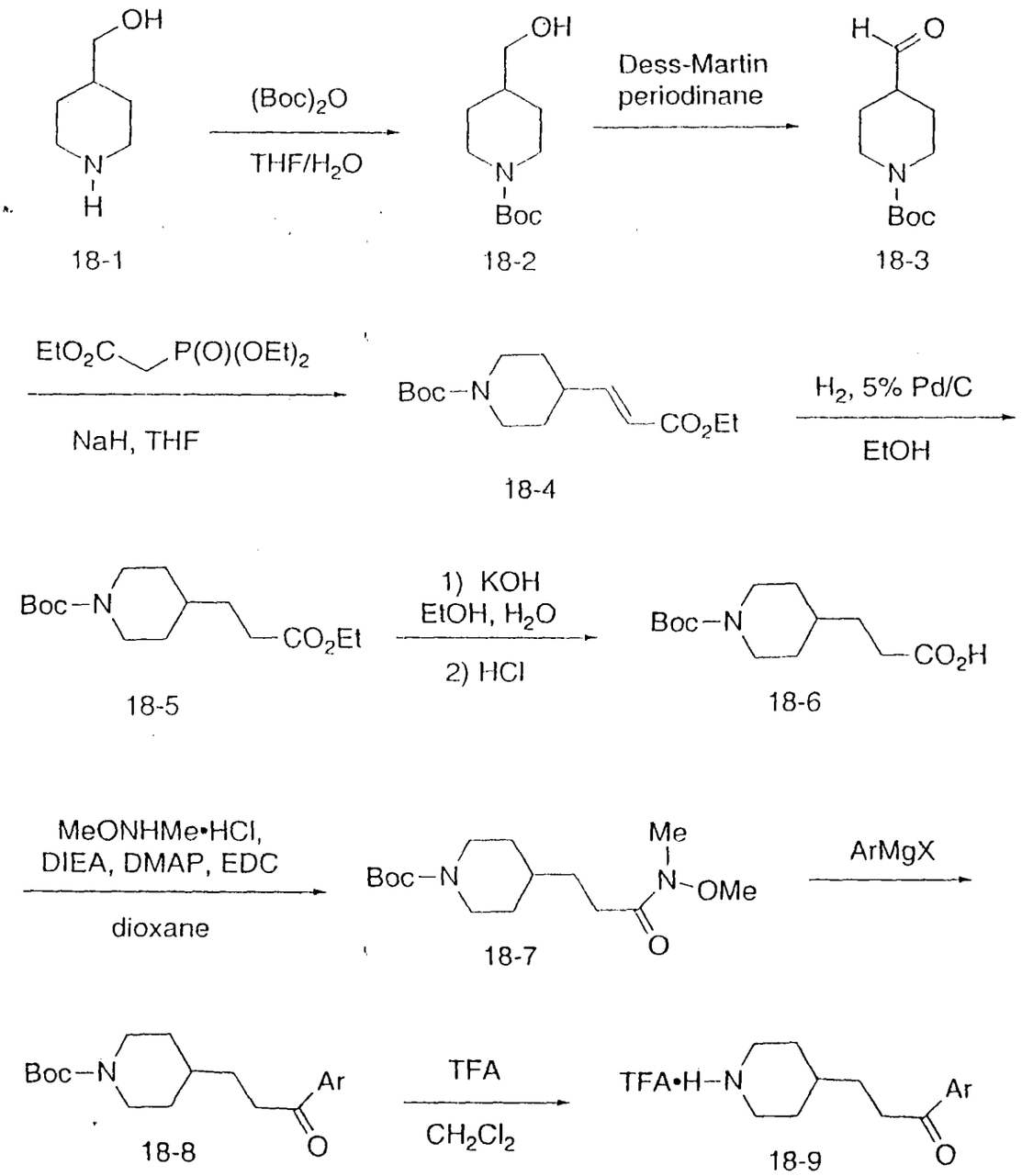
Otra ruta para la preparación de 4-(3-arilpropil) piperidinas se aprecia en el Esquema 17. El tratamiento de la fosfonoacetato 17-1 con KHMDS seguida por la adición del N-Boc - 4-piperidona 17-2 suministrada por el comercio proporciona ester insaturado 17-3. La hidrogenación de 17-3 seguida por hidrólisis al ácido y luego reducción con sulfuro de metilborano proporciona alcohol primario 17-4. La

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

formación del yoduro de alquilo con la trifenil fosfina y el yodo en presencia de la imidazol seguida por el tratamiento con trifenilfosfina proporciona la sal de fosfonio 17-5. La deprotonación con una base adecuada, por ejemplo, KHMDS, LiHMDS, NaHMDS, NaH, LDA, o KA proporciona el agente Wittig in situ, que mediante tratamiento con un aldehido aromático adecuado proporciona el derivado insaturado 17-6. La hidrogenación bajo condiciones estándar proporciona 17-7, y la remoción del grupo Boc con HCl en metanol o con otras condiciones acídicas permite obtener la piperidina 1-insustituida 17-8, la cual se puede utilizar como componente de amina secundaria en las síntesis descritas anteriormente en los Esquemas 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 y 11.

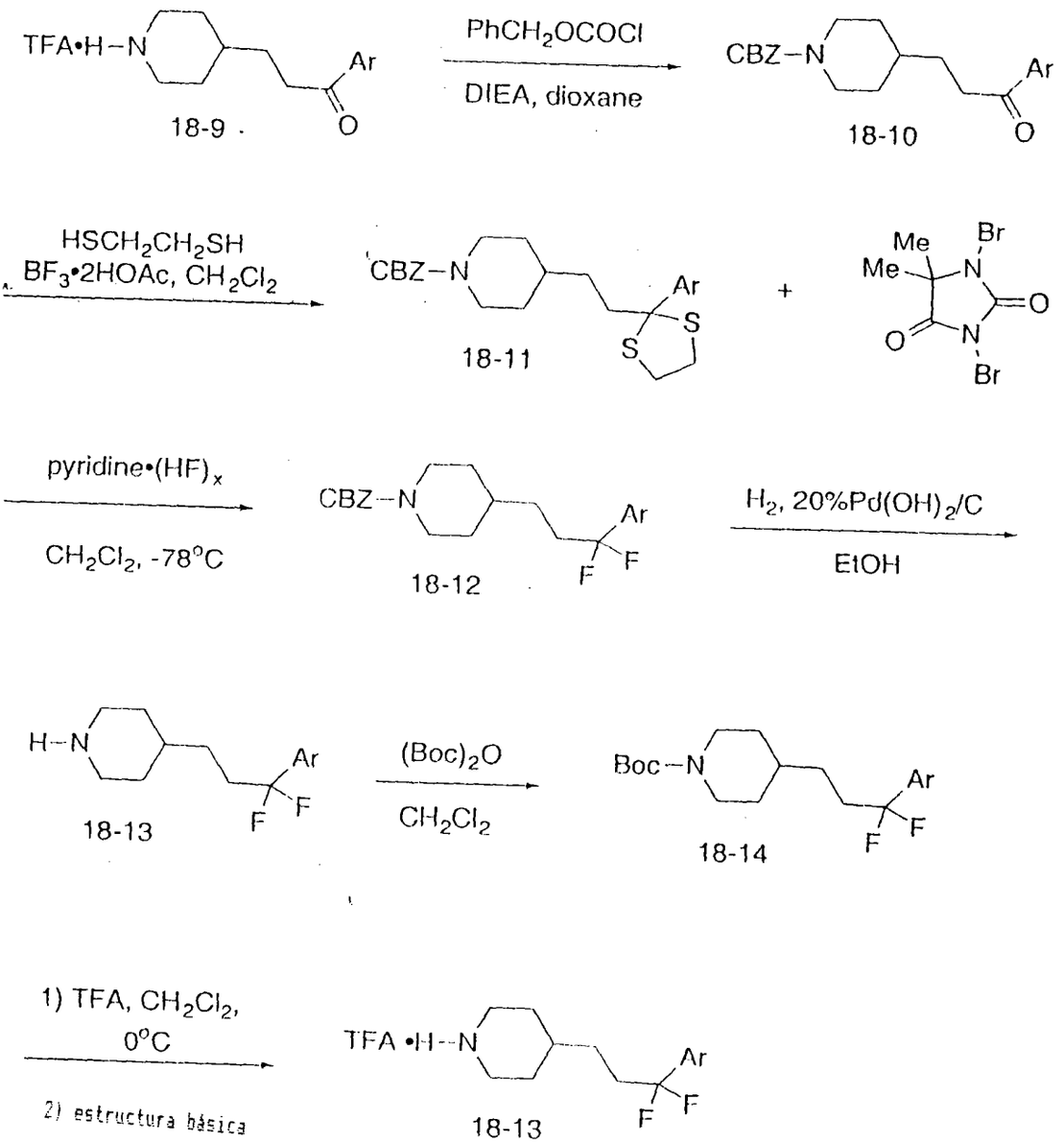
GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

ESQUEMA 18



GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

ESQUEMA 18, continuación



ABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

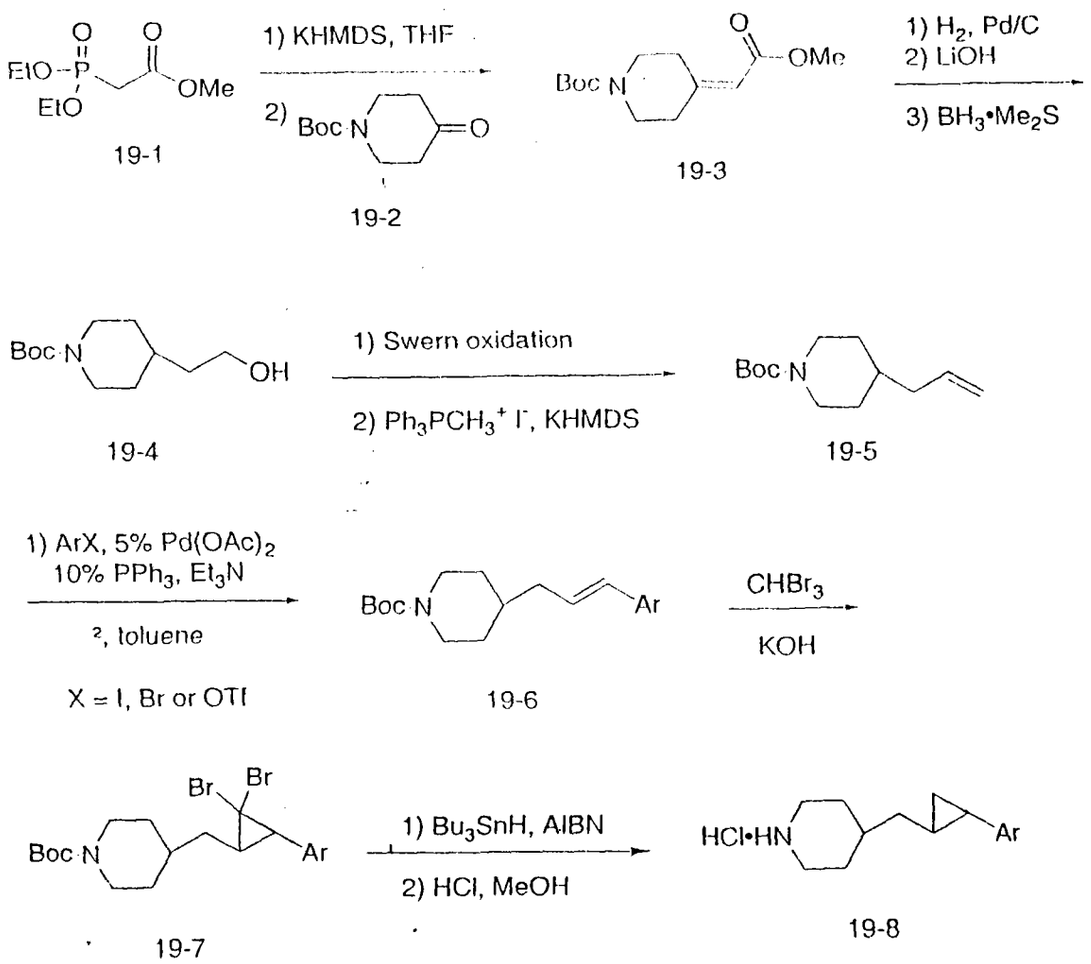
La preparación de la espiperidinas con la cadena lateral 4-(3-aril-3,3,-difluoropropil) se aprecia en el Esquema 18. El tratamiento del 18-1 disponible en el mercado con anhidrido de Boc proporciona piperidina protegida 18-2. La oxidación, por ejemplo con el reactivo Dess-martin, por medio de una oxidación Swern, u otros métodos conocidos permite obtener el aldehido 18-3. La condensación bajo condiciones Horner-Wadsworth-Emmons ofrece el ester insaturado 18-4, el cual se hidrogena hasta obtener el ester 18-5 y luego se hidroliza hasta obtener el ácido 18-6. La formación de la amida N-metil-N-metoxi 18-7 se lleva a cabo utilizando agentes estándar de activación como el EDC. La amida Weinreb 18-7 se deja reaccionar con un reactivo arilmetal, como el halido de magnesio arilo o como un arililitio, hasta lograr la cetona 18-8. La división del grupo protector Boc bajo condiciones acídicas permite obtener 18-9, que se reprotege con un grupo carbobenciloxi bajo condiciones estándar, hasta obtener el 18-10. La formación del ditiolano 18-11 con taneditiol y trifluoro de boro se sigue por tratamiento con 1,3-dibromo-3,3-dimetilhidantoina y complejo de flúor piridina-hidrógeno a -78 grados C o temperatura aproximada a este valor, hasta lograr el derivado gem-difluoro 18-12. La remoción del grupo CBZ bajo condiciones reductivas permite obtener la piperidina 18-13, la cual se puede utilizar directamente como amina secundaria en la química descrita anteriormente.

Alternativamente, si se desea obtener una purificación adicional, se puede proteger el 18-13 como un grupo Boc hasta lograr el 18-14. Después de la purificación adecuada, el

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

grupo Boc se remueve bajo condiciones acídicas a una temperatura de 0 grados C o cercana a esta. La estructuración básica controlada permite obtener el 18-13, adecuado para utilizarlo según se describió anteriormente en los Esquemas 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 y 11.

ESQUEMA 19



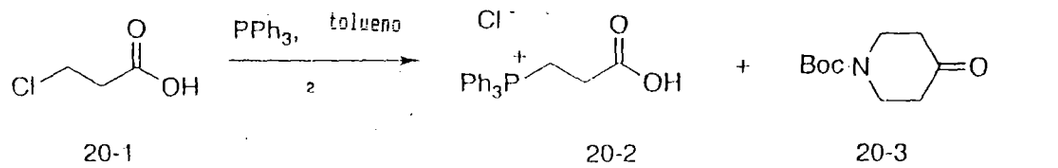
Una ruta para la preparación de las 4-(3-arilpropil) piperidinas se aprecia en el Esquema 19. El tratamiento del

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

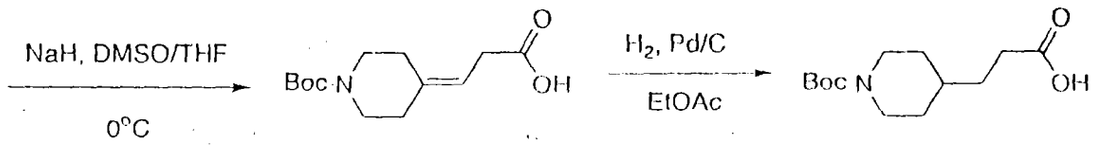
fosfonoacetato 19-1 con KHMDS seguida por adición de N-Boc-4-piperidona 19-2 ofrecida por el mercado proporciona ester insaturado 19-3. La hidrogenación de 19-3 seguida por hidrólisis al ácido y luego reducción con sulfuro de metil-borano permite obtener alcohol primario 19-4. La oxidación leve de 19-4 bajo condiciones Swern permite obtener el correspondiente aldehido, que mediante tratamiento con el reactivo Wittig preparado a partir del yoduro de metiltrifenilfosfonio y KHMDS permite obtener la olefina 19-5. La arilación del 19-5 catalizada por paladio permite obtener el derivado insaturado 19-6. La adición del dibromocarbono (generado in situ a partir del bromoformo e hidróxido de potasio) proporciona el derivado 19-7 ciclopropilo. Ladebrominación se lleva a cabo mediante una adición lenta de hidruro de tributiltino en presencia del radical iniciador AIBN. La remoción del grupo nitrógeno protector bajo condiciones acídicas, por ejemplo, ácido clorhídrico en metanol, permite obtener piperidina de ciclopropilo 19-8, que se puede luego utilizar como el componente secundario de la amina en la síntesis descrita anteriormente en los Esquemas 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 y 11.

[illegible] CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

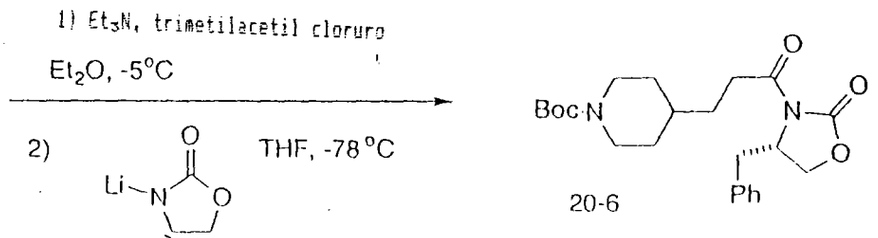
ESQUEMA 20



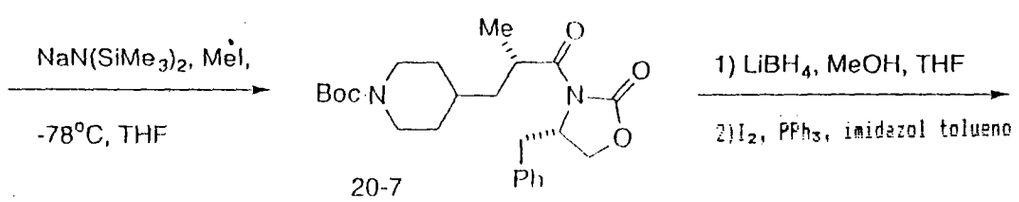
20-1 20-2 20-3



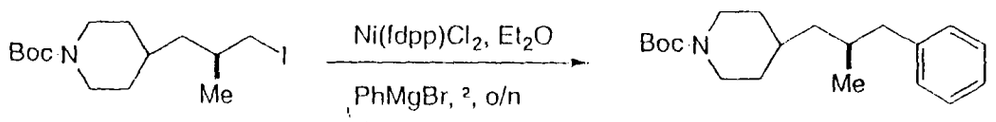
20-4 20-5



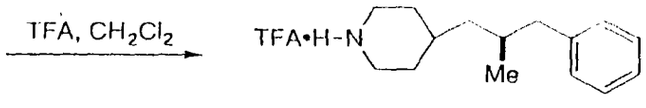
20-6



20-7



20-8 20-9



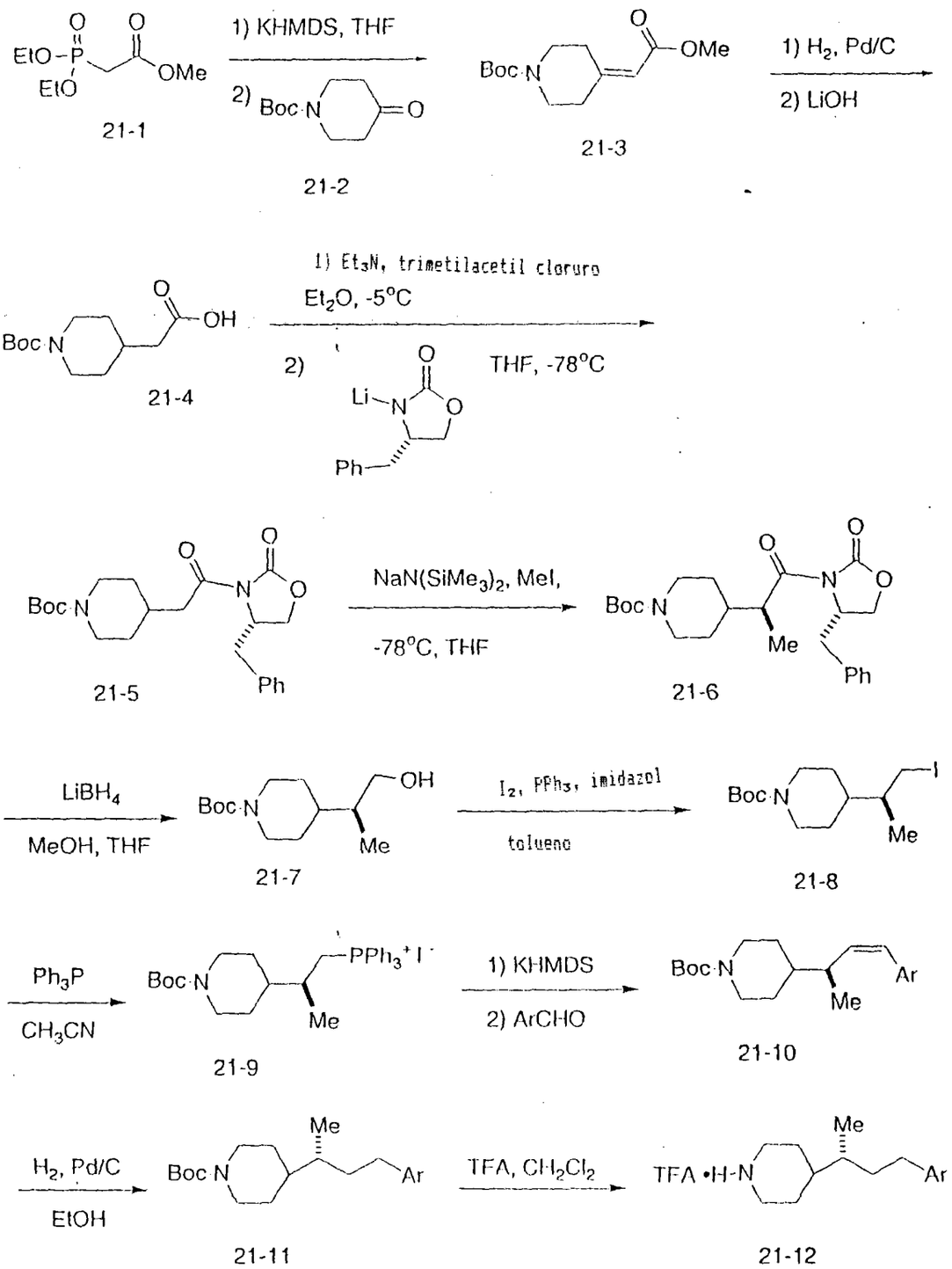
20-10

ADRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Una ruta para la preparación de 4-(3-aril-2-metilpropil) piperidinas se aprecia en el Esquema 20. El tratamiento del ácido 3-cloropropionico ofrecido por el mercado (20-1) con trifenilfosfina en tolueno al reflujo proporciona sal de fosfonio 20-2. El tratamiento con hidruro de sodio en DMSO/THF permite obtener el ilide in situ, que mediante la adición de la piperidona 20-3 permite obtener el aducto 20-4. La reducción del doble enlace, por ejemplo con gas hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio, proporciona el ácido 20-5. El tratamiento del 20-5 con cloruro de trimetilacetilo y trietilamina generará el anhidrido mezclado in situ, que mediante tratamiento con la sal de litio de 4-(S)-bencil-2-oxazolidona producirá 20-6. La deprotonación de 20-6 con hexametildisilazida de sodio, seguida por adición de yoduro de metilo, proporcionará el derivado alfa-metilo 20-7. La reducción del acil-oxazolidona 20-7 con borohidruro de litio produce el alcohol primario correspondiente, que se transforma en yoduro primario 20-8 con yodo, trifenilfosfina e imidazol en tolueno. El acople con bromuro de fenil magnesio en presencia de Ni(fdpp)Cl2 permite obtener el derivado aralquilo 20-9, el cual se desprotege luego bajo condiciones acídicas hasta obtener la piperidina 20-10, la cual se puede utilizar como un componente secundario de amina en la síntesis descrita en los Esquemas anteriores 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 y 11.

TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

ESQUEMA 21

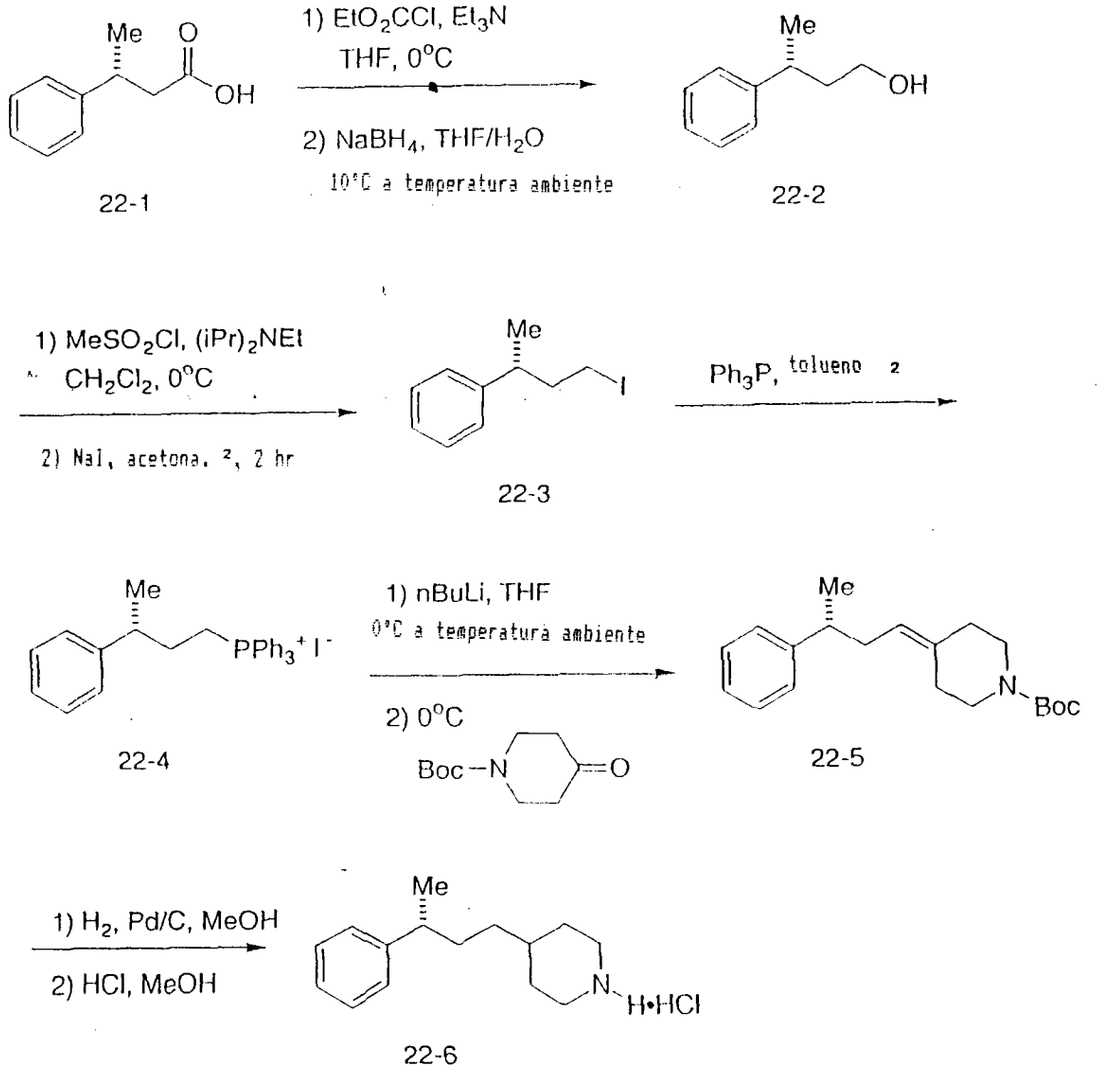


CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Una ruta para la preparación de 4-(3-aril-1-metipropil) piperidinas se aprecia en el Esquema 21. La adición del anion de fosfonoester 21-1 a la piperidona 21-2 proporciona un ester insaturado 21-3. La reducción del doble enlace y la hidrólisis del ester permite obtener el ácido 21-4. El tratamiento de este último con trietilamina y cloruro de trimetilacetilo proporciona el anhidrido mezclado in situ, que se acopla luego con la sal de litio de 4-(S)-bencil-2-oxazolidona, hasta obtener la oxazolidona acila 21-5. La deprotonación con hexametildisilazida de sodio seguida por la adición del yoduro de metilo proporciona 21-6. La reducción de este último con borohidruro de litio permite obtener el alcohol 21-7, que mediante el tratamiento con yodo, trimetilfosfina e imidazol en tolueno se transforma en yoduro 21-8. El tratamiento con trifenil fosfina permite obtener la sal de fosfonio 21-9, que se transforma en el ilide con hexametildisilazida de potasio. La adición de un aldehido de arilo genera el derivado arilo insaturado 21-10. La hidrogenación permite obtener la piperidina saturado 21-11, que se desprotege bajo condiciones acídicas hasta lograr 21-12, que puede luego emplearse como el componente amino secundario en las síntesis descritas en los Esquemas 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 y 11.

GABRIEL ROSSA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

ESQUEMA 22



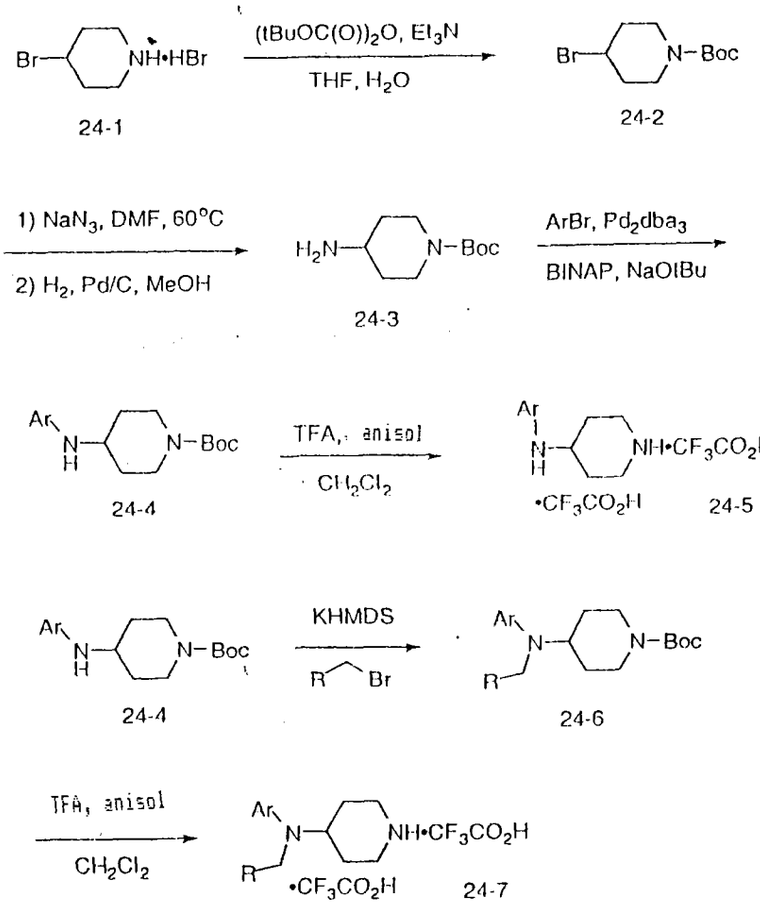
Una ruta para la preparación de 4-(3-aril-3-metilpropil) piperidinas se aprecia en el Esquema 22. El tratamiento del ácido 4-(R)-fenilbutirico de consecución en el mercado (22-1) con el cloroformato de etilo y trietilamina forma el anhidrido asimétrico in situ, que mediante tratamiento con

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

borohidruro de sodio proporciona el alcohol primario 22-1. Alternativamente, esta conversión se puede llevar a cabo mediante el tratamiento de 22-1 con borano-THF. La activación de un grupo hidroxi de 22-2 con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base obstaculizada como la N,N-(diisopropil)etilamina, seguida por el desplazamiento con yoduro de sodio en acetona al reflujo permite obtener el yoduro 22-3. El calentamiento con trifenilfosfina en tolueno permite obtener la sal de fosfonio 22-4. La deprotonación de esta sal con una base fuerte, por ejemplo n-butil litio genera el reactivo Wittig in situ, que luego se deja reaccionar con N-Boc-4-piperidona, hasta obtener olefina 22-5. La hidrogenación del doble enlace seguida por tratamiento con ácido, por ejemplo HCl en metanol proporciona la sal amino secundaria 22-6 que se puede emplear como un componente amino secundario en las síntesis descritas en los Esquemas 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 y 11.

CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

ESQUEMA 24



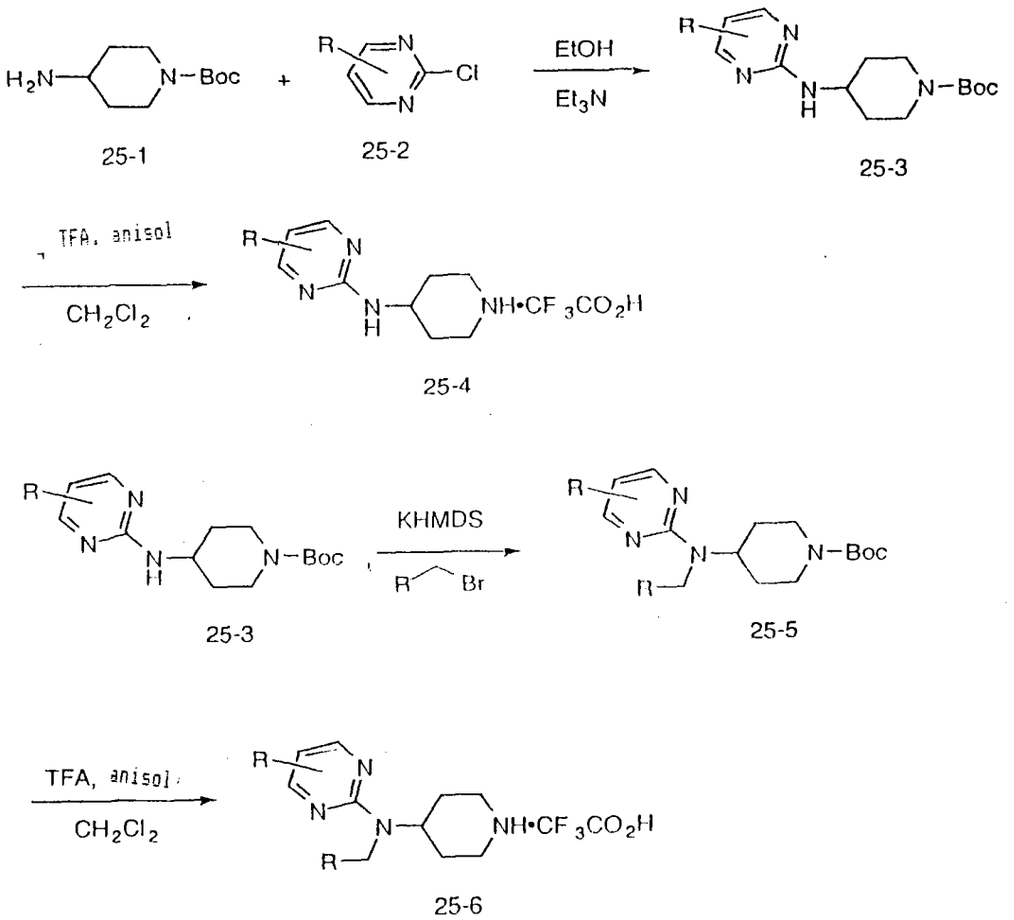
Los procedimientos para sintetizar ciertos moduladores receptores del CCR5 que contienen la funcionalidad 4-(heteroarilamino)piperidina se aprecian en el Esquema 24. después de proteger el 4-bromopiperidina de consecución en el mercado, el bromuro se desplaza con el azida de sodio, y ese azida se reduce por ejemplo mediante reducción catalítica hasta obtener la aminopiperidina 24-3. El tratamiento de esta

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

última con un arilo o halido heteroarilo (el halido será preferiblemente bromuro) en presencia de un catalizador de paladio, t-butoxido de sodio y un ligando bidentato adecuado (como el BINAP), de acuerdo con las condiciones establecidas en Buchwald et al, proporcionará la arilamida 24-4. La desprotección acídica directa de 24-4 se puede llevar a cabo hasta obtener la amina secundaria 24-5. Alternativamente, esta amina 24-4 se puede alquilatar con un alquilo adecuado, alquenilo o halido alquinilo (donde el halido es bromo o yod en el caso de un grupo alquilo y cloro o bromo para el caso de una funcionalidad alilica o propargílica) en presencia de una base fuerte, como la hexametildisilacida de potasio, hasta obtener la amina trisustituida 24-6. La desprotección acídica, por ejemplo, del ácido trifluoroacetico y del anisol en diclorometano, o ácido clorhídrico metanólico proporcionará la sal bis amonio, que para el caso de la desprotección del ácido trifluoroacetico es el compuesto 24-7. Las piperidinas secundarias 24-5 y 24-7 se utilizan luego como componentes cíclicos secundarios de amina según se aprecia en los Esquemas 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 y 11.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

ESQUEMA 25

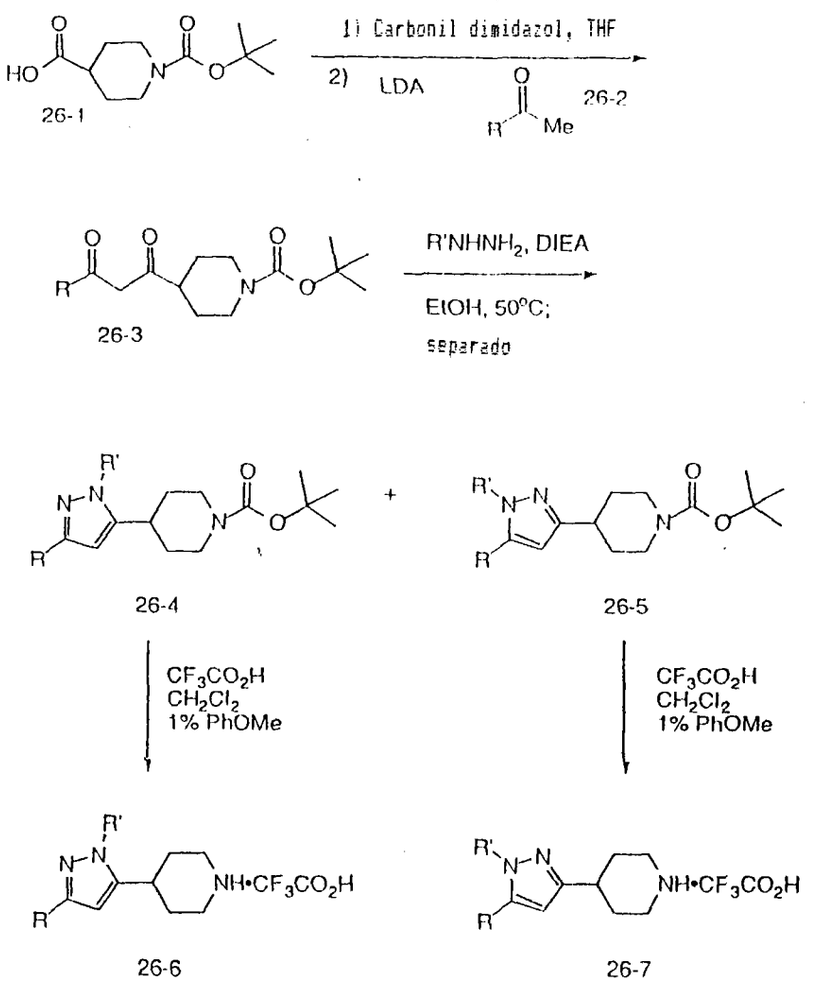


Para algunos aminoheterociclos, el desplazamiento directo de un halógeno puede proporcionar un mejor acceso a los intermedios deseados. Por ejemplo, según se aprecia en el Esquema 25, el 2-cloropirimidinas 25-2 insustituidos y sustituidos se pueden acoplar directamente con la amina 25-1 en presencia de una base adecuada, como la trietilamina, hasta lograr la amino pirimidina 25-3. La desprotección acídica permite obtener luego el 25-4. Alternativamente, el

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 8806 de Nov. 23/82
Ministerio de Justicia

25-3 puede alquilatarse en presencia de una base fuerte hasta obtener 25-5, que mediante la desprotección proporciona el intermedio 25-6. Las piperidinas secundarias 25-4 y 25-6 se utilizan luego como componentes cíclicos secundarios de las aminas como se puede apreciar en los Esquemas 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 y 11.

ESQUEMA 26



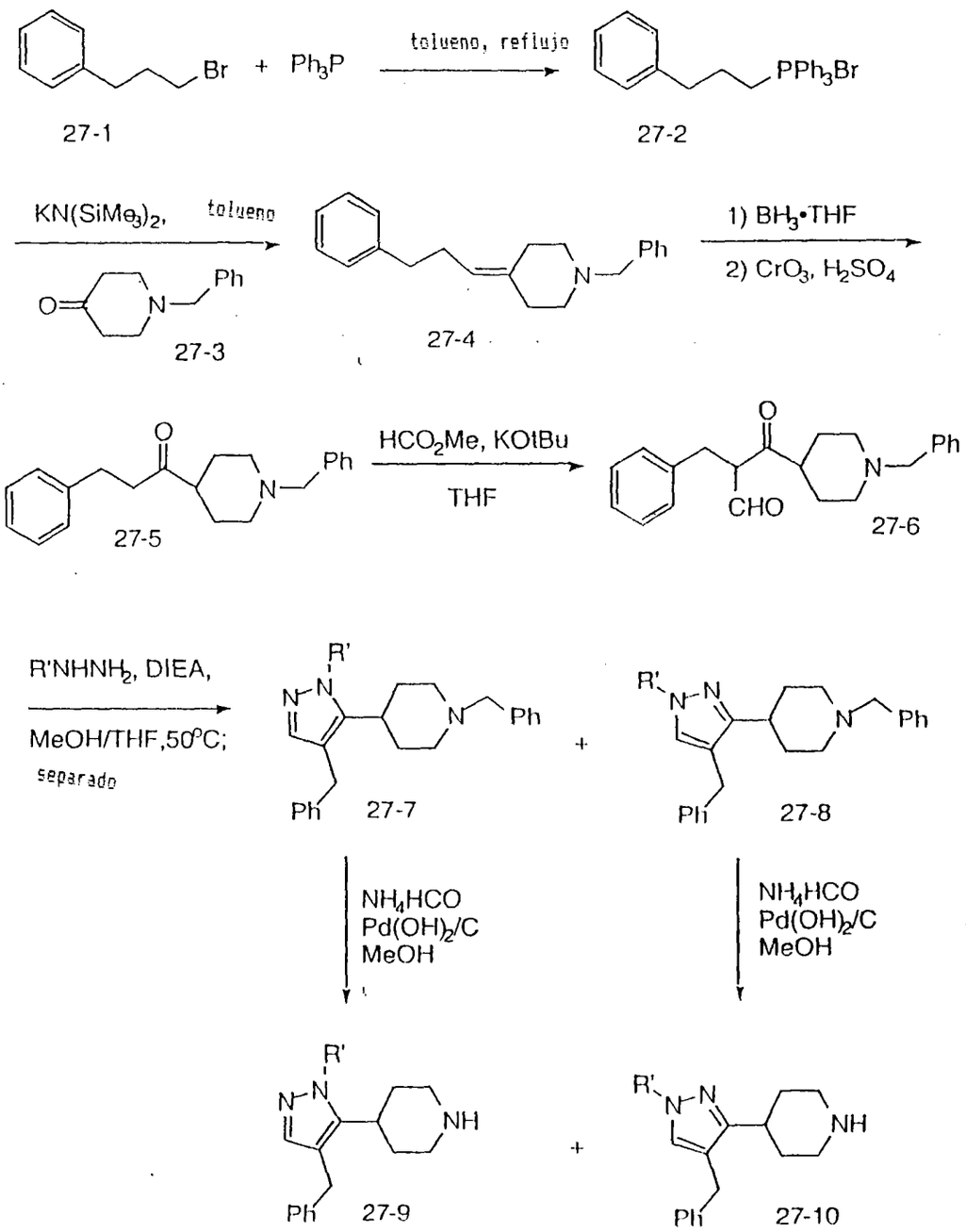
Una preparación de las subunidades de piperidina que contienen pirazoles funcionalizados en C4 de la piperdina se

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

aprecia en el Esquema 26. El tratamiento de la piperidina 26-1 con carbonildiimidazol hasta formar el acil imidazol, seguida por la adición de un dialquil o alquil-aril cetona (26-2) en presencia del diidopropilamida de litio (LDA) hasta obtener la dicetona 26-3. El tratamiento con una monoalquihidrazina en un solvente de alcohol a temperaturas entre 0 y 100 grados C (preferiblemente unos 50 grados C) en presencia de una base retardada como la DIPEA permite tener una mezcla de las pirazoles isoméricas 26-4 y 26-5. Después de la separación de estos compuestos por cromatografía o cristalización, los productos individuales se desbloquean bajo condiciones acídicas (por ejemplo ácido trifluoroacetico y anisol con o sin cloruro de metileno como co-solvente) hasta obtener las sales de piperidina 26-6 y 26-7, que se utilizan luego como el componente cíclico amino secundario según se puede apreciar en el Esquema 2 y en los Esquemas 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 y 11.

TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5936 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

ESQUEMA 27



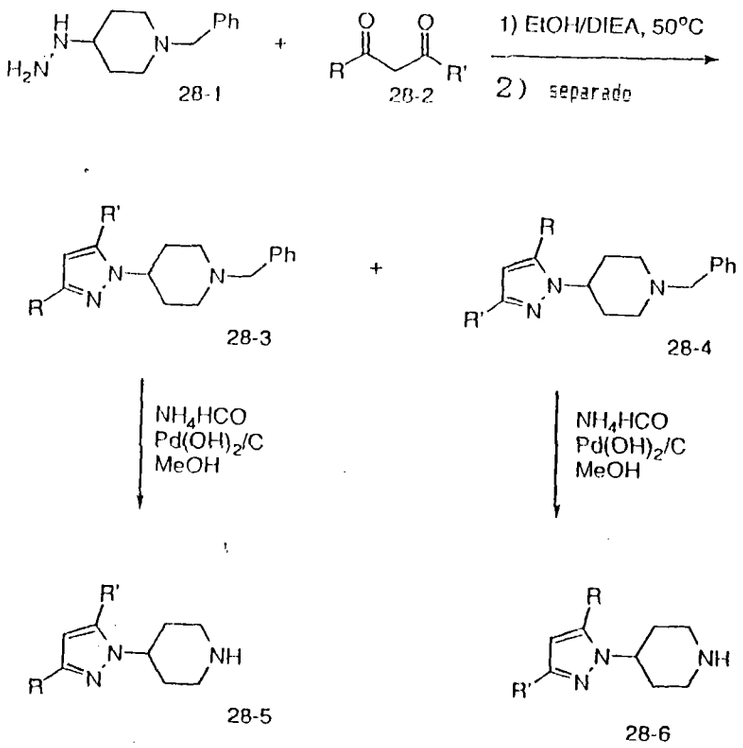
Otra preparación de las subunidades de piperdina que contienen pirazolas funcionalizadas en C4 de la piperdina se

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5396 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

aprecia en el Esquema 27. El tratamiento del bromuro 27-1 disponible en el mercado con trifenilfosfina en tolueno al reflujo proporciona la sal de fosfonio 27-2, que después del tratamiento con una base anhidra fuerte como la hexametildisilazida de potasio en tolueno y la cetona de piperidina 27-3 proporciona la olefina 27-4. La hidroboración seguida por una estructuración oxidativa con ácidocrómico permite luego obtener la cetona 27-5. La formulación selectiva de 27-5 con metilformato en presencia del t-butoxido de potasio selectivamente permite obtener el quetoaldehido 27-6. El calentamiento de este último con una monoalquilhidrazina en metanol en presencia de una base retardada (o insoluble) como la DIPEA permite obtener una mezcla del 1,4-pirazoles disustituidos 27-7 y 27-8. Después de la separación por cromatografía, la cristalización o destilación fraccional, los isómeros purificados se desprotegen bajo condiciones de hidrogenación de transferencia hasta lograr las piperidinas 27-9 y 27-10, que son luego utilizadas como el componente cíclico amino secundario como se puede observar en los Esquemas 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 y 11.

RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5396 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

ESQUEMA 28



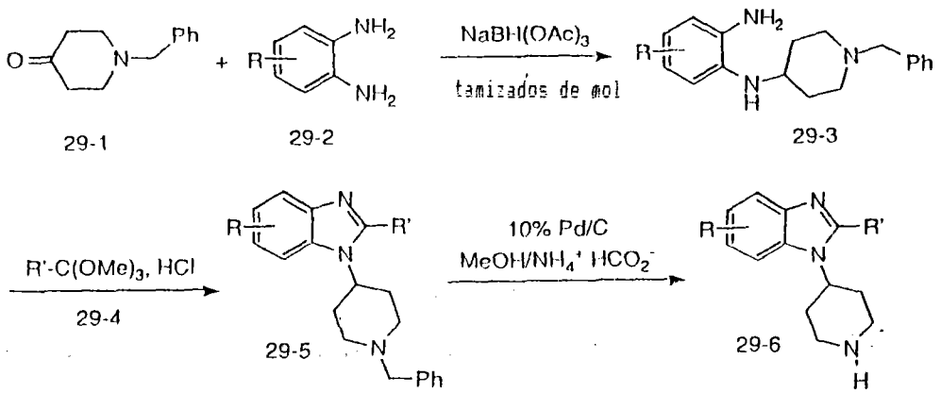
Una preparación de subunidades de piperdina que contienen pirazoles 3,5-disfuncionalizados enlazados a través de N-1 a C-4 de la piperidina se puede observar en el Esquema 28. El tratamiento de la hidracina 28-1 obtenible en el comercio con dicetona 28-2 en etanol a 0 a 90 grados C (preferiblemente 50 grados C) en presencia de DIPEA permite obtener una mezcla de pirazoles 28-3 y 28-4, que se separan

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5396 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

bajo condiciones estándar, por ejemplo HPLC. La remoción de los grupos bencilo por hidrogenación de transferencia permite obtener las piperidinas secundarias 28-5 y 28-6, que son luego utilizadas como el componente cíclico amino secundario según se puede apreciar en los Esquemas anteriores 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 y 11.

GABRIEL PUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

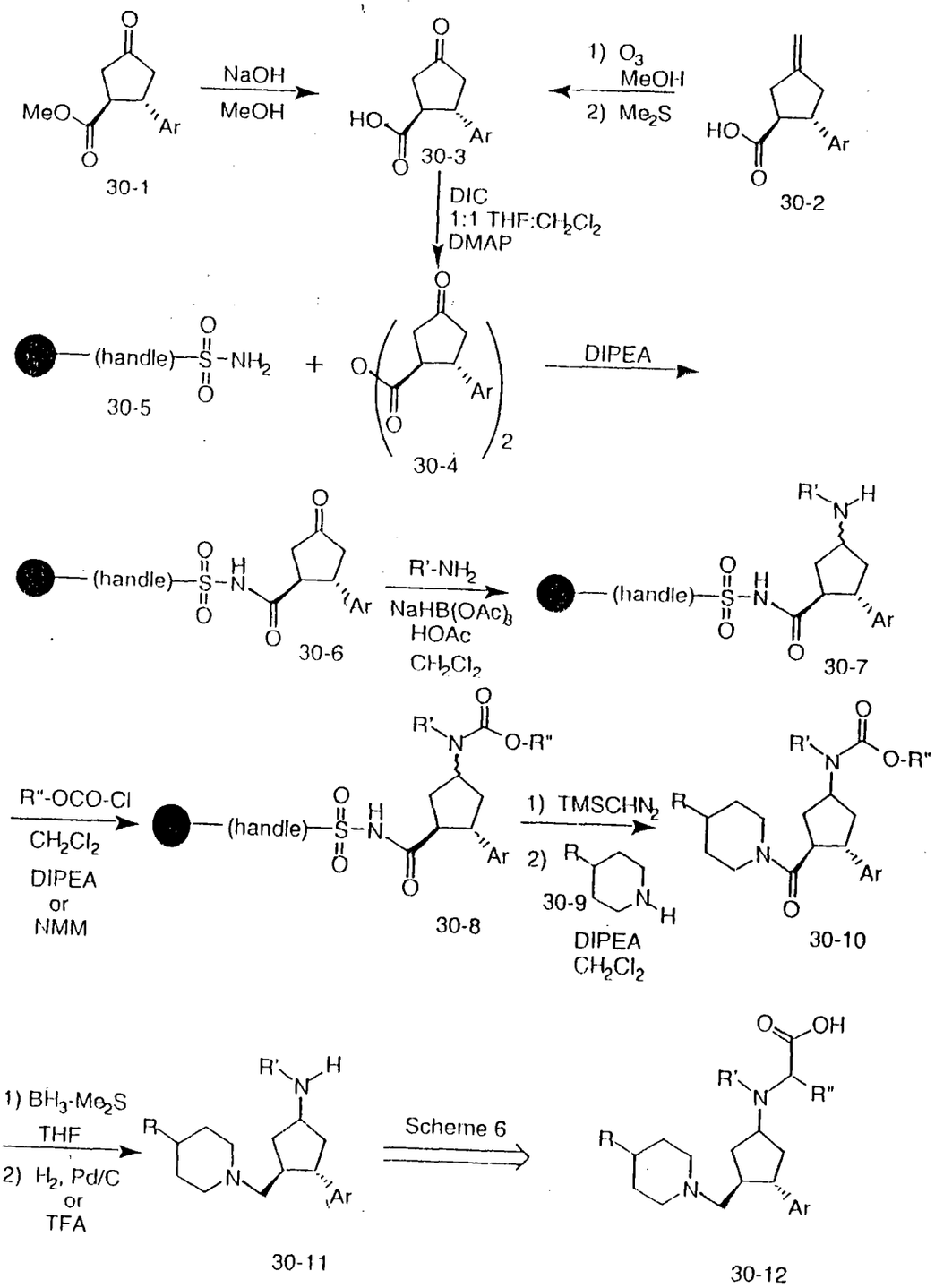
ESQUEMA 29



Una preparación de piperdina 4-(benzimidazol-1-il) en subunidades se aprecia en el Esquema 29. la combinación de la piperidona 29-1 y diamina 29-2 en presencia del triacetoxiborohidruro de sodio bajo condiciones de deshidratación permite obtener el producto 29-3 de aminación reductiva. La adición de un sustituto adecuado orto ester 29-4 en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo ácido clorhídrico concentrado, permite obtener el intermedio benzimidazol 29-5. La desprotección bajo condiciones reductivas, por ejemplo con paladio o carbono bajo condiciones de hidrogenación de transferencia, proporciona luego la amina secundaria 29-6, que es luego utilizada como el componente cíclico amino secundario según se pude apreciar en los Esquemas 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 y 11.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5096 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

ESQUEMA 30



GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5906 de Nov 29/82
Ministerio de Justicia

Otro método para preparar compuestos dentro del alcance del invento instantáneo se aprecia en el Esquema 30 en el cual la mayor parte de la química se realiza en una resina y así se simplifican los aislamientos. De esta manera, el ácido ceto 30-3, preparado bien sea mediante hidrólisis estándar del ester 30-1 u oxidación del oxometileno de 30-2 con ozono en metanol a -70°C luego de un tratamiento con sulfuro de dimetilo se activa en primer término en forma de su anhidrido 30-4 por tratamiento con un agente deshidratador, como es la diciclohexilcarbodiimida o diisopropilcarbodiimida en un solvente adecuado, como el THF o cloruro de metileno o una mezcla de estos dos, con una cantidad catalítica de DMAP. La reacción de 30-4 con un enlace de sulfonamida adecuado 30-5 permite obtener la ciclopentanona 30-6 enlazada a una resina. La aminación reductiva de diversas aminas con 30-6 permite obtener los derivados 30-7 aminos unidos a resina. La acilación se puede lograr bajo condiciones estándar, como cloroformatos, usualmente en presencia de una amino base, como la trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, o piridina, hasta lograr el amino derivado 30-8 enlazado a una resina. La activación del enlace de sulfonamida en resina con trimetilsilidiazometano y desplazamiento con amina, como piperidina 30-9 (ver Esquemas 12-29) donde R debe ser estable a la reducción de sulfuro borano-dimetil, proporciona la amina correspondiente 30-10. La reducción posterior de la amida 30-10 con sulfuro borano-dimetilo y la remoción del carbamato, como sucede con TFA con un derivado Boc o hidrogenación estándar para un derivado CBZ, permite obtener la amina 30-11, la cual se pude transformar en el compuesto final deseado como se detalla en el Esquema 6.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

En algunos casos el orden de realización de los esquemas de las reacciones que anteceden se puede variar para facilitar la reacción o para evitar productos no deseados de la reacción. Se suministran los siguientes ejemplos con el propósito de ilustras aún más lo aquí expuesto únicamente son la intención de que estos ejemplos constituyan limitaciones del invento que se describe.

GENERALIDADES

La concentración de soluciones se llevo a cabo sobre un evaporador rotatorio bajo presión reducida. Se realizó la cromatografía de flash en silica gel (malla 230-400). Se obtuvieron los espectros NMR en solución $CDCl_3$ a no ser que se hubiese impartido instrucción distinta. Las constantes de acople (J) se encuentran en el hertz (Hz). Abreviaturas: dietil eter (eter), trietilamina (TEA), N,N-diisopropiletilamina (DIEA) saturado acuoso (sat'd), temperatura ambiente (rt), hora(s) (h), minuto(s) (min).

CONDICIONES HPLC

HPLC A. El tiempo de retención bajo las siguientes condiciones: Columna: YMC ODS A, 5µ, 4.6 x 50 mm; Eluyente del Gradiente: 10:90 a 90:10 v/v CH_3CN/H_2O + 0.5% TFA en 4.5 min, retención 30 segundos; Detección: PDA, 210-400 nm; Tasa de Flujo: 2.5 mL/min.

HPLC B. El tiempo de retención bajo las siguientes condiciones: Columna: Ventajas Analíticas en Ventas y

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5096 de Nov. 23/82
Ministerio de Justicia

Servicios HLC18 5µ 4.6 x 100 mm en columna; Eluyente del Gradiente: 10:90 a 90:10 v/v CH_3CN/H_2O + 0.5% TFA en 10 min, retención 2 min; Detección: PDA, 200-400 nm; Tasa de Flujo: 2.25 mL/min.

Los siguientes son procedimientos representativos para la preparación de las piperidinas utilizadas en los siguientes Ejemplos, o que se pueden sustituir por las piperidinas utilizadas en los Ejemplos a continuación que no pueden ser ofrecidas por el mercado.

CONDICIONES HPLC

HPLC A. Tiempo de retención aplicando las siguientes condiciones: Columna: YMC ODS A, 5µ, 4.6 x 50 mm; Eluyente del Gradiente: 10:90 a 90:10 v/v acetonitrilo/agua + 0.5% TFA sobre 4.5 min, retención 30 segundos; Detección: PDA, 210-400 nm; Tasa de Flujo: 2.5 mL/min.

HPLC B. Tiempo de retención utilizando estas condiciones: Columna: Columna HLC18 5µ 4.6 x 100 mm de Analytical Sales & Services Advantage; Eluyente del Gradiente: 10:90 a 90:10 v/v acetonitrilo/agua + 0.5% TFA sobre 10 min, retención 2 min; Detección: PDA, 200-400 nm; Tasa de Flujo: 2.25 mL/min.

Los siguientes son procedimientos representativos para la preparación de las piperidinas utilizadas en los siguientes Ejemplos, o que se pueden sustituir por las piperidinas utilizadas en los Ejemplos a continuación que no

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

pueden ser ofrecidas por el mercado.

PROCEDIMIENTO 1

Sal del ácido 4-(3-Bencil-1-etil-(1H)-pirazol-5-il) piperidina di-trifluoroacetico.

Paso A: 1-(1-(t-Butoxicarbonil)piperidin-4-il)-4-fenilbutano-1,3-dinona.

Método A:

El n-Butil litio (100 mL, 0.16 mole) se adicionó a una solución agitada de diisopropilamina (16.16 g, 22.4 mL, 0.16 mole, destilada) en THF (450 mL) a 0°C durante 45 minutos bajo condiciones de nitrógeno. La agitación se continúo durante 10 minutos a 0°C después de que la adición quedo completa. Después de enfriar a -78°C, se adicionó fenilacetona (21.45 g, 21.13 mL, 0.16 mole) en THF (100 mL) gota o gato durante 15 minutos con agitación. Esta solución se agito a -78°C durante 1 hora. Entre tanto, se preparó una solución ácido N-Boc isonipecótico (18.32 g, 0.080 mole) y carbonil diimidazola (12.98 g, 0.080 mole) en THF (150 mL). Después de agitar durante 15 minutos, esta solución fue canulada dentro de la solución de enolato gota a gota durante 15 minutos. La reacción se agito a <-70°C durante 1 hora y luego se dejo calentar a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se neutralizó con ácido cítrico 1M (250 mL) y se agito durante 16 horas. La capa orgánica fue separada y lavada con 250 mL cada uno de solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y sal muera. Después de secar con

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5596 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

sulfato de sodio, la capa orgánica se concentro hasta obtener un aceite. El residuo fue purificado por FC sobre silica gel (10% etil acetato en 60-80°C eter petróleo) hasta obtener la separación en dos isómeros. Las primeras fracciones R_f más elevadas permitieron obtener un compuesto puro de la titulación como producto menor (3.5 g) en forma de aceite.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.34-7.37 (m, 2H), 7.25-7.31 (m, 3H), 5.46 (s, 1H), 4.11-4.17 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.70-2.76 (m, 2H), 2.29 (tt, J=11.7 y 3.7 Hz, 1 H), 1.75-1.80 (m, 2H), 1.47-1.61 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).
MS (ESI): m/z 346 (M + 1).

Las fracciones inferiores de R_f contenían fenilacetona y el producto principal 1-(1-(t-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-fenilbutano-1,3-diona a partir de este último se hizo la cristalización en reposo hasta obtener 7 g de sólido blanco (m.p. 105-106°C).

^{1}H NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ 15.23 (s, 1H), 7.3-7.45 (m, 3H), 7.15-7.2 (m, 2H), 4-4.1 (m, 2H), 2.35-2.50 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.5-1.758 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).
MS (ESI): m/z 346 (M + 1).

Método B:

Paso B1: 1-(t-Butoxicarbonil)piperidina-4-N-metil-N-metoxicarboxamida

Acido isonipecotico N-Boc (13.56 g, 59.2 mmol), hidrocloruro de N,O-dimetil hidroxilamina (8.56 g, 88.7 mmol), e hidrato 1-hidroxibenzotriazol (15.9 g, 118 mmol) que

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5506 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

se disolvieron en DMF (225) mL en un matraz de 500 mL y se adicionó diisopropiletilamina (15.3 g, 20.6 mL, 118.3 mmol) agitándose a temperatura ambiente. Se adicionó 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (17.01 g, 88.74 mmol) en varias porciones durante 10 minutos agitándose. Después de 22 horas, la mezcla de reacción se virtió en una mezcla de agua y hielo (600 mL) y se extrajo con etil acetato (5 x 125 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1N HCl (2 x 200 mL), bicarbonato de sodio 5% (2 x 200 mL), agua y sal muera, secándose con sulfato de sodio y se concentraron hasta obtener el compuesto de la titulación (15.58 g) en forma de aceite amarillento.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 4.11-4.20 (m, 2H), 3.72 (br s, 3H), 2.75-2.86 (m, 3H), 1.63-1.76 (m, 4H), 1.47 (s, 9H).

Paso B2: Piperidina 4-Acetil-1-(t-butoxicarbonil)

Después de disolver la amida Weinred a partir del paso B1 en eter anhidro (400 mL) bajo condiciones de nitrógeno y enfriando la solución en un bajo de hielo, se adicionó 1.4M metil bromuro de magnesio (55 mL) en 3:1 tolueno y THF agitándose y luego dejándose enfriar durante 30 minutos. Después de agitar a 0°C durante 1 h, la reacción se virtió en una mezcla de agua y hielo (400 mL) y ácido acético (8 mL, 150 mmol). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con dos veces con eter. las capas orgánicas combinadas se lavaron con 0.1N HCl (200 mL), 3% bicarbonato de sodio (200 mL) agua (200 mL) y sal muera (200 mL), se seco con sulfato de sodio y se concentro hasta obtener el producto crudo (14.322 g). FC (20-80% etil acetato en hexano) que produjeron

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

el compuesto de la titulación (9.440 g) en forma de aceite amarillento. R_f: 0.27 (25% etil acetato en hexano). Se recupero ciertas amidas de partida de Weinreb (3.212 g). R_f:0.10 (25% etil acetato en hexano).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 4.07-4.14 (m, 2H), 2.75-2.83 (m, 2H), 2.46 (tt, J=11.3 y 3.8 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.82-1.87 (m, 2H), 1.48-1.57 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

Paso B3: 1-(1-(t-Butoxicarbonil)piperidin-4-il)-4-fenilbutano-1,3-diona.

A una suspensión de 60% hidruro de sodio (1.07 g) en THF (15 mL) a 0°C se le adicionó una solución de 4-acetil-1-(t-butoxicarbonil)piperidina tomada del Paso B2 (3.03 g, 13.3 mmol) y metil fenilacetato (6.01 g, 39.9 mmol) en THF (6 mL) durante 20 minutos. La reacción se agito durante otras 4 horas mientras se le permitía calentarse a temperatura ambiente. La mezcla se diluyo con eter (30 mL) y se virtió en 1N HCl. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con eter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con sal muera (150 mL), se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. El producto crudo fue luego purificado por FC (20% etil acetato en hexano) hasta obtener el compuesto de la titulación (3.02 g). R_f: 0.30 (20% etil acetato en hexanos). Los datos ^{1}H NMR fueron los mismos que los obtenidos para el producto según el Método A.

Paso B: 4-(5-benzil-1-etil-(1H)-pirazol-3-il)-1-(t-butoxicarbonil)piperidina (isómero R_f mas elevado)

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5896 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

y 4-(3-benzil-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)-1-(t-butoxicarbonil)piperidina (isómero Inferior R_f).

Método A:

1-(1-(t-Butoxicarbonil)piperidin-4-il)-4-fenilbutano-1,3-diona proveniente del Paso A, del Método A o Método B, Paso B3 (0.851 g, 2.46 mmol) en metanol (25 mL) se adicionó durante 10 minutos a una suspensión de oxalato de etilhidrazina (0.444 g, 2.96 mmol) en metanol (5 mL) en un baño de aceite a 60°C. Luego de 15 horas, la reacción se concentro al vacío y el residuo se purifico mediante FC repetida utilizando un gradiente de 50-100% etil acetato en hexanos hasta obtener la primera 4-(5-benzil-1-etil-(1H)-pirazol-3-il)-1-(t-butoxicarbonil)piperidina (0.148 g total) como el isómero del producto más elevado R_f y luego el compuesto de la titulación (0.373 g total) como el R_f inferior.

R_f de isómero superior:
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.2-7.3 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 1H), 7.17 (d, J=7.5 Hz, 2H), 5.77 (s, 1H), 4.0-4.25 (m, 2H), 3.97 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.7-2.9 (m, 2H), 2.76 (tt, J=11.3 y 3.8 Hz, 1H), 1.92 (br d, J=13 Hz, 1H), 1.5-1.65 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.29 (t, J=7.3 Hz, 3H).

R_f de isómero inferior:
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.25-7.4 (m, 3H), 7.2 (m, 2H), 5.72 (a, 1H), 4.1-4.3 (m, 2H), 4.08 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.7-2.9 (m, 2H), 2.66 (tt, J=11.3 y 3.8 Hz, 1H), 1.82 (br d, J=12.8 Hz, 1H), 1.4-1.6 (m, 2H), 1.48 (s, 9H),

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5596 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

1.47 (t, J=7.1 Hz, 3H).

Método B:

Paso B1: 1-(t-Butoxicarbonil)-4-hidroximetilpiperidina

Una solución de 25.03 g (109.2 mmole) de ácido N-Boc isonipecotico se disolvió en 200 mL THF y se trato con 200 mL 1M complejo borano-tetrahidrofurano en THF, y la mezcla se agito durante la noche. Esta mezcla se concentro al vacío, se diluyó con 750 mL etil acetato y se lavo con 150 mL 1N HCl (6x) y luego se saturo a la sal muera. La capa orgánica se seco con sulfato de sodio y se concentro hasta obtener 24.3 g del producto crudo en forma de sólido blanco. El producto se utilizó tal y como se encontraba para el siguiente paso.

^{1}H NMR (500 MHz): δ 4.15 (br d, J=13.7 Hz, 2H), 3.52 (d, J=6.2 Hz, 2H), 2.69-2.75 (m, 2H), 1.71-1.75 (m, 2H), 1.62-1.70 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.12-1.21 (m, 2H).

Paso B2: 1-(t-Butoxicarbonil)-4-formilpiperidina

Se tomo una mezcla de 17.62 g (135.6 mmole) de cloruro de oxalilo y 250 mL de cloruro de metileno en un baño de acetona de hielo seco, se trato con una solución de 21.19 g (271.2 mmole) DMSO en 150 mL cloruro de metileno durante 20 minutos. Después de agitar durante 20 minutos, una solución de 24.327 g 1-(t-butoxicarbonil)-4-hidroximetilpiperidina (del Paso b1 anterior) en 150 mL de cloruro de metileno se adicionó durante 1 hora. Luego de 15 minutos adicionales, 57.17 (565 mmole) trietilamina en 150 mL cloruro de metileno se adicionó durante media hora. La mezcla de reacción se dejo calentar durante la noche en un baño de enfriamiento. La

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

mezcla de reacción se concentró al vacío para remover aproximadamente 400 mL de cloruro de metileno, y el residuo se dividió entre 1 L eter y 300 mL agua. A esta solución se le adicionó 200 mL 1 N NaOH, las capas fueron separadas y la capa orgánica se lavo con 150 mL 1 N NaOH (2x), agua (3x) y sal muera saturada, con secado en sulfato de sodio y concentrado hasta obtener 22.562 g del producto crudo. FC (10-60% etil acetato en hexanos) produjeron 20.58 g del compuesto de la titulación en forma de aceite ligeramente amarillento.

R_F: 0.29 (3:1 v/v hexanos/etil acetato).

^1H NMR (500 MHz): δ 9.68 (d, J=0.7 Hz, 1H), 3.96-4.02 (m, 2H), 2.92-2.97 (m, 2H), 2.40-2.45 (m, 1H), 1.88-1.94 (m, 2H), 1.53-1.64 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

Paso B3: 1-(t-Butoxicarbonil)-4-(2,2-dibromoeten-1-il) piperidina

Una solución de 48.615 g (146.6 mmole) tetrabromuro de carbono en 150 mL cloruro de metileno se adicionó gota a gota agitándose a una solución de 76.895 g (293.2 mmole) trifenilfosfina en 150 mL de cloruro de metileno en frasco de 1-L a rb con baño de hielo para enfriado durante 1.75 horas. Después de 40 minutos, una solución de 15.631 g (73.29 mmole) 1-(t-butoxicarbonil)-4-formilpiperidina (del Paso B2 anterior) en 100 mL cloruro de metileno se adicionó a la suspensión resultante color café agitándose y enfriando durante 40 minutos. Después de 1 hora, 200 mL eter y 400 mL hexanos se adicionaron. La suspensión superior se filtro por medio de Celita, y el residuo se volvió a suspender en 150 mL

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5990 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

cloruro de metileno y se trato con 300 mL eter. La mezcla se filtro y el sólido se lavo con hexanos hasta cuando se logro un filtrado total de 2L. El filtrado se paso nuevamente por el Celite y se lavo con hexanos. Este filtrado se lavo con 100 mL 5% bicarbonato de sodio, 300 mL agua (2x), y 150 mL sal muera. La capa orgánica se seco con sulfato de sodio y se concentro al vacío hasta obtener 53.5 g del producto crudo en forma de sólido amarillento. La cromatografia de flash (FC) sobre 250 g silica gel (0-15% etil acetato en hexanos) produjo 21.595 g del compuesto de la titulación en forma de sólido blanco.

R_F: 0.57 (15% etil acetato en hexanos).

^{1}H NMR (500 MHz) δ 6.25 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.04-4.12 (m, 2H), 2.75-2.83 (m, 2H), 2.42-2.50 (m, 1H), 1.69-1.75 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.29-1.37 (m, 2H).

Paso B4: 1-(t-Butoxicarbonil)-4-(2-tributilstaniletin-1-il) piperidina

Una mezcla de 23.199 g (62.85 mmole) 1-(t-butoxicarbonil)-4-(2,2-dibromoetan-1-il)piperidina (preparada como en el Paso B3 anterior) y 600 mL de THF anhidro se enfrío con acetona en hielo seco bajo condiciones de nitrógeno. A esta mezcla se le adicionaron 88 mL de una solución 1.6 M butil litio en hexano gota a gota agitándose y enfriándose durante 50 minutos. Después de 1 hora, el frasco fue colocado en un baño con hielo. Después de otra hora, se tomo una solución de 28.64 g (87.99 mmole) de cloruro de tributiltino en 100 mL THF y se adicionó agitándose y enfriándose durante 35 minutos. Después de 3 horas, la mezcla

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5096 de Nov 29/82
Ministerio de Justicia

se concentro al vacío para retirar una parte del THF, y el residuo se dividió entre 600 mL de agua helada y 800 mL eter. La capa orgánica se lavo con 200 mL de agua (1x), 2% bicarbonato de sodio (1x), agua (2x) y sal muera saturada (1x), secándose con sulfato de sodio y concentrándose al vacío hasta obtener 30.104 g del producto crudo en forma de líquido verde amarillento. La FC sobre 275 g silica gel utilizando 2.5-15% etil acetato en frío en hexanos con la mayor rapidez logró producir 27.115 g del compuesto de la titulación en forma de líquido incoloro.

R_F: 0.45 (10% etil acetato en hexanos).

^1H NMR (500 MHz) δ 3.63-3.67 (m, 2H), 3.25-3.30 (m, 2H), 2.64-2.69 (m, 1H), 1.74-1.79 (m, 2H), 1.54-1.64 (m, 8H), 1.47 (s, 9H), 1.32-1.39 (m, 6H), 0.96-0.99 (m, 6H), 0.92 (t, J=7.3 Hz, 9H).

Paso B5: 4-(1-(t-Butoxicarbonil)piperidin-4-il)-1-fenilbutan-2-on-3-ina

A una mezcla de 1.727 g (3.466 mmole) 1-(t-butoxicarbonil)-4-(2-tributil-stanniletin-1-il)piperidina (preparada en el Paso B4 anterior) en 18 mL 1,2-dicloroetano se le adicionó 0.536 g (3.466 mmole) cloruro de fenilacetil y 50 mg diclorobis-(trifenilfosfina)paladio (II). La mezcla se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante 2 horas, luego se concentro al vacío. La purificación del residuo sobre silica gel (5-35% etil acetato en hexanos) produjo 0.784 g compuesto de la titulación en forma de aceite amarillo.

R_F: 0.27 (20% etil acetato en hexanos).

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5[illegible] de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

^{1}H NMR (500 MHz) δ 7.34-7.38 (m, 2H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.24-7.27 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.49-3.54 (m, 2H), 3.17-3.23 (m, 2H), 2.68-2.73 (m, 1H), 1.72-1.77 (m, 2H), 1.51-1.57 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

Tetraquis(trifenilfosfina)paladio produjo resultados análogos.

Paso B6: 4-(3-Benzil-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)-1-(tert-butoxicarbonil)piperidina

Calentando 1.204 g (3.677 mmole) 4-(1-(t-butoxicarbonil) piperidina-4-il)-1-fenilbutan-2-on-3-ina (preparado en el Paso B5 anterior) con 0.662 g (4.413 mmole) oxalato de etilhidrazina y 1.252 g (9.687 mmole) DIEA en 20 mL de etanol durante la noche produjo una relación 8:1 del compuesto de la titulación y su isómero 4-(5-benzil-1-etil-(1H)-pirazol-3-il)-1-(tert-butoxicarbonil)piperidina. El uso de la base libre de etilhidrazina produjo promedios aún más favorables del compuesto deseado de la titulación. El isómero deseado se puede aislar por recristalización utilizando hexanos o por medio de cromatografía de silica gel utilizando 5-10% acetonitrilo en cloruro de metileno además del procedimiento descrito en el Método A anterior.

Paso C: Sal de 4-(3-Benzil-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidina di-TFA

A una solución de 4-(3-benzil-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)-1-(t-butoxicarbonil)piperidina del Paso B (isómero inferior R_f) (0.373 g, 1.01 mmole) y anisol (0.219 mL, 2.02 mmol) en cloruro de metileno (15 mL) se le adicionó ácido

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Dic. 23/82
Ministerio de Justicia

trifluoroacetico (1.555 mL, 20.2 mmol). La reacción se agito a temperatura ambiente durante 2.5 horas y luego concentro. El residuo se purifico en HPLC de fase reversiva preparativa utilizando 9.4 x 250 mm de columna Semi-preparativa Zorbax SB-C18 con 17.5-35% gradiente de acetonitrilo en agua con 0.5% (v/v) TFA durante 15 minutos a 6.05 mL por minuto hasta obtener el compuesto de sal di-TFA en forma de aceite. Cuando se utilizó una mezcla de isómeros del Paso B, la separación también fue posible en este paso con las condiciones anteriores Prep HPLC en las cuales el isómero de la titulación se eluye antes de la 4-(5-benzil-1-etil-(1H)-pirazol-3-il)piperidina.

PROCEDIMIENTO 2

Sal del ácido 4-(3-Benzil-(1H)-pirazol-5-il)piperidina di-trifluoroacetico.

Paso A: Sal 4-(3-benzil-(1H)-pirazol-5-il)-1-(t-butoxicarbonil)piperidina TFA

Una solución de 1-(1-(t-butoxicarbonil)piperidina-4-il)-4-fenil-butano-1,3-diona del Procedimiento 1, Paso A (30 mg, 0.087 mmol), hidracina di-hidrocloruro (10.9 mg, 0.1 mmol) y DIPEA (0.045 mL, 0.25 mmol) en metanol (1 mL) se calentó a 50°C durante 16 horas. Las materias volátiles se retiraron luego bajo presión reducida. La purificación del residuo se hizo en la fase reversiva preparativa HPLC utilizando una columna de 9.4 x 250 mm Semi-preparativa Zorbax SB-C18 con 35-50% de gradiente acetonitrilo en agua que tenía 0.5% (v/v) TFA durante 15 minutos hasta obtener el compuesto de la

ABDIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 0396 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

titulación (45.2 mg) en forma de gel.

Paso B: Sal de 4-(3-benzil-(1H)-pirazol-5-il)piperidina di-TFA

A una solución de sal de 4-(3-benzil-(1H-pirazol-5-il))-1-(t-butoxicarbonil)piperidina TFA (del Paso A) en cloruro de metileno (1.5 mL) se le adicionó anisol (0.017 mL) y TFA (0.230 mL). Después de varias horas a temperatura ambiente, las materias volátiles se removieron bajo presión reducida. La purificación del residuo se hizo por medio de la HPLC preparativa de fase reversiva utilizando una columna de 9.4 x 250 mm Semi-preparativa Zorbax SB-C18 con un gradiente acetonitrilo 15-25% en agua que tenía 0.5% (v/v) TFA durante 15 minutos a 6.0 mL por minuto hasta obtener el compuesto de la titulación (40.7 mg) en forma de gel.

PROCEDIMIENTO 3

Sal de 4-(4-(2-fenilet-1-il)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il) piperidina di-TFA.

Paso A: Bromuro 4-fenilbutilo

A una solución de 4-fenil-1-butanol (21.75 g) en acetonitrilo (300 mL) se le adicionó dibromuro trifenilfosfina (67.23 g) en porciones agitándose durante 10 minutos. Después de agitar durante la noche bajo nitrógeno, se adicionó metanol (4 mL) y luego de 1.5 horas, se retiro el solvente bajo presión reducida. Se adicionaron los hexanos (200 mL) y -75 g silica gel al residuo y la mezcla se filtro y luego la torta de filtrado se eluyo con hexanos. El

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5596 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

filtrado claro se concentro hasta obtener 32.8 g de líquido transparente incoloro. Este producto se eluyo nuevamente a través de silica gel utilizando 1.5 L hexanos hasta obtener el compuesto de la titulación (24.7 g) en forma de líquido incoloro.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28-7.32 (m, 2H), 7.20-7.23 (m, 3H), 3.44 (t, J=6.8 hz, 2H), 2.67 (t, J=7.6 hz, 2H), 1.93-1.89 (m, 2H), 1.77-1.84 (m, 2H)

Paso B: Bromuro (4-fenilbut-1-il)trifenilfosfonio. Una solución de bromuro 4-pentilbutilo tomada del Paso A (24.7 g) y trifenilfosfina (19.00 g) en tolueno (100 mL) se calentó a 120-130°C durante 3 días. La reacción se dejo enfriar a temperatura ambiente y el precipitado sólido se recolecto por medio de filtración, luego se lavo con tolueno y seco por aire. El sólido se disolvió en una mezcla de 2:1 de agua y acetonitrilo y produjo el compuesto de la titulación (30.6 g) en forma de sólido blanco después de la liofilización.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.84-7.89 (m, 2H), 7.71-7.81 (m, 15H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.11-7.15 (m, 2H), 3.37-3.43 (m, 2H), 2.66 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.87 (tt, J=7.5 y 7.3 hz, 2h), 1.63-1.70 (m, 2H).

Paso C: 1-benzil-4-(4-fenilbutilideno)piperidina

Una solución de 0.62M de potasio bis(trimetilsili)amida en THF (180 mL, 112 mmol) en tolueno (250 mL) se adicionó a una mezcla de bromuro de (4-fenilbut-1-il)trifenilfosfonio del Paso B (53 g) en tolueno (250 mL) en un baño de hielo

MIGUEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

durante 15 minutos agitándose bajo nitrógeno. Después de agitar durante otros 15 minutos, se adicionó una solución de 1-benzil-4-piperidona (16.9 g) en tolueno (100 mL) durante 30 minutos agitándose. La mezcla de reacción se dejo calentar a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se virtió luego en frío 1N HCl (400 mL) y las capas fueron separadas. La capa orgánica se extrajo con dos porciones más de 1N HCl. La solución HCl nublosa y combinada y una capa aceitosa de la mitad se lavaron con tolueno (200 mL) antes de que la capa acuosa fuera basificada por la adición de hidróxido de potasio (30 g). La capa acuosa se extrajo con eter (3x150 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y sal muera, se secaron con sulfato de sodio y concentraron. El producto crudo fue purificado por FC (10-15% etil acetato en hexanos que tenían 4% (v/v) TEA) hasta obtener el compuesto de la titulación (16 g) en forma de aceite incoloro.

R_f: 0.47 (20% etil acetato en hexanos que tenían 4% (v/v) TEA).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.26-7.38 (m, 7H), 7.18-7.21 (m, 3H), 5.18 (t, J=7.4 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.61-2.64 (m, 2H), 2.42-2.49 (m, 4H), 2.22-2.27 (m, 4H), 2.02-2.07 (m, 2H), 1.65-1.71 (m, 2H).

Paso D: 1-(1-Benzilpiperidin-4-il)-4-fenilbutan-1-ona

A una solución de 4-(4-fenilbutilidona)-1-benzilpiperidina a partir del paso C (4.37 g) en eter anhidro (150 mL) bajo nitrógeno con agitación se adicionaron 1M de solución de borano en THF (45 mL). La reacción se agito

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5096 de Nov. 29/32
Ministerio de Justicia

durante 3 horas y luego el agua (2 mL) se le fue adicionando gota a gota. La mezcla se agito 30 minutos más y luego se dejo enfriar en baño de hielo. Se tomo una solución de anhidrido crónico (2.5 g), ácido sulfúrico concentrado (5.44 mL) y agua (125 mL) y se adicionó por goteo aplicándole fuerte agitación magnética durante 5 minutos. Después de otros 5 minutos, se removió el baño de hielo. Después de 1.5 h a temperatura ambiente, se adicionaron 0.5N hidróxido de sodio y eter (400 mL cada uno) y la mezcla se agito hasta cuando se disolvió el residuo. las capas fueron luego separadas y la capa acuosa se extrajo dos veces con eter. Las capas combinadas de eter fueron lavadas con solución acuosa EDTA, agua y sal muera (100 mL cada una) se secaron con sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida hasta obtener un gel incoloro. La cromatografía de flash sobre silica gel con 30-50% etil acetato en hexanos con 3% (v/v) TEA produjo el compuesto de la titulación (1 g) en forma de gel incoloro. R_f: 0.43 (30% etil acetato en hexanos que tenían 3% (v/v) TEA).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.25-7.33 (m, 7H), 7.16-7.22 (m, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.89-2.93 (m, 2H), 2.63 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.46 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.38 (tt, J=11.5 y 3.9 hz, 1H), 1.99-2.03 (m, 2H), 1.92 (tt, J=7.2 y 7.6 Hz, 2H), 1.76-1.81 (m, 2H), 1.65-1.72 (m, 2H).

Paso E: 1-(1-Benzilpiperidin-4-il)-2-formil-4-fenilbutan-1-ona

A una solución de t-butoxido de potasio (0.673 g) en THF (20 mL) bajo nitrógeno y enfriado en baño de hielo se le

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5096 de Nov 29/32
Ministerio de Justicia

adicionó una solución de 1-(1-benzilpiperidin-4-il)-4-fenilbutan-1-ona del paso D (0.71 g) y formato de metilo (3.76 mL) en THF (12 mL) durante 5 minutos. La reacción se agito durante 15 minutos antes de que se dejara calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. la reacción se virtió en agua y se extrajo con eter (4 x 100 mL), cloruro de metileno (100 mL) y THF (100 mL). Las capas orgánicas se lavaron con agua y sal muera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo fue luego purificado por FC sobre silica gel eluyéndose con 5 y 20% metanol en etil acetato con 4% TEA hasta lograr el compuesto de la titulación (0.8 g). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) que presentó una relación 3:1 de enol (δ 8.54 ppm) y aldehido (δ 9.54 ppm). Otras señales provenientes de las dos formas se resolvieron tan solo parcialmente. El compuesto de la titulación presentó un tiempo de retención de 9.47 min en una Columna Zorbax SB-C18 (4.6 x 75 mm) eluyéndose con 20-100% gradiente de acetonitrilo en agua con 0.1% TFA por espacio de 10 minutos a 1 mL por minuto.

Paso F: Sal de 4-(4-(2-Fenilet-1-il)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)-1-benzilpiperidina di-TFA. Una solución de 1-(1-benzilpiperidin-4-il)-2-formil-4-fenil-1-butanona del Paso E (76.5 mg) y oxalato de etilhidrazina (45 mg) en metanol (4 mL) se calentó a 45°C durante 15.5 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo fue purificado por medio de la fase reversiva preparativa HPLC utilizando una columna de 9.4 x 2.50 mm Semi-preparativa Zorbax SB-C18 con 30-50% gradiente de acetonitrilo en agua que contenía 0.5% (v/v) TFA durante 15 minutos a 7.1 mL por minuto hasta

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5396 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

obtener el compuesto de la titulación (45 mg) en forma de isómero menor de elusión más rápida.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.46-7.52 (m, 5H), 7.37 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 2H), 7.12-7.15 (m, 3H), 4.32 (s, 2H), 4.17 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.53 (br d, J=12.4 Hz, 2h), 3.06-3.12 (m, 3h), 2.79-2.88 (m, 4H), 2.10-2.20 (m, 2H), 1.78 (br d, J=14.2 Hz, 2H), 1.34 (t, J=7.2 Hz, 3H), La asignación isomérica se confirmo mediante el espectro NOESY.
HPLC/MS (ESI): m/z 374.3 (M + 1), 2.51 min.

Paso G: Sal de 4-(4-(2-Fenilet-1-il)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidina di-TFA. Una mezcla de formato de amonio (119 mg), 20% $Pd(OH)_2/C$ (5 mg) y sal de 4-(4-(2-feniletil)-1-etil-(1H-pirazol-5-il))-1-benzilpiperidina di-TFA del Paso F en metanol (2 mL) se calentó a 60°C durante 1.5 horas. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo fue luego purificado por HPLC de fase reversiva preparativa utilizando una columna Semi-preparativa de 9.4 x 2.50 mm Zorbax SB-C18 con 20-35% de gradiente de acetonitrilo en agua con un contenido de 0.5% (v/v) TFA durante 15 minutos a 6.25 mL por minuto hasta obtener el compuesto de la titulación en forma de sal di-TFA (25 mg) en forma de gel.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.40 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.13-7.17 (m, 3H), 4.20 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.42-3.46 (m, 2H), 3.05-3.15 (m, 3H), 2.83-2.90 (m, 4H), 2.04-2.14 (m, 2H), 1.74-1.79 (m, 2H), 1.36 (t, J=7.4 Hz, 3H). La asignación isomérica se confirmo mediante el espectro de diferencia NOE.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

PROCEDIMIENTO 4A

4-(3-(4-Fluorobenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidina di-TFA.

El compuesto de la titulación se preparó aplicando esencialmente el mismo procedimiento descrito para el Procedimiento 1, pero sustituyendo el metil 4-fluorofenilacetato por metil fenilacetato en el Paso A, Método B, Paso B3.

PROCEDIMIENTO 4B

4-(3-(3,4-Difluorobenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidina di-TFA.

El compuesto de la titulación se preparó aplicando esencialmente el mismo procedimiento descrito para el Procedimiento 1, pero sustituyendo el metil 3,4-difluorofenilacetato por metil fenilacetato en el Paso A, Método B.

PROCEDIMIENTO 5

Hidrocloruro de 4-(3-Benzofurazan-4-il)prop-1-il)piperidina.

Paso A: (1-t-Butoxicarbonilpiperidin-4-il)acetaldehido. Una solución de cloruro de oxalilo (1.23 mL, 14.1 mmol) en cloruro de metileno (50 mL) se dejo enfriar a -78°C. Se adicionó DMSO (2.0 mL, 28.3 mmol) lentamente por medio de una

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

jeringa. Después de 10 minutos, se adicionó 4-(2-hidroxiet-1-il)-1-t-butoxicarbinilpiperidina (2.7 g, 11.8 mmol) en cloruro de metileno (15 mL). La mezcla en frío se agito durante 20 minutos adicionales y luego se adicionó TEA (8.2 mL, 59 mmol). La mezcla se dejo calentar a temperatura ambiente y se agito durante 1.5 horas, luego se diluyo con cloruro de metileno (300 mL). La fase orgánica se lavo con hidróxido de sodio 1M, y se seco sobre sulfato de sodio y luego se concentro. El FC (125 g silica, 2.5/1 hexanos/etil acetato) produjo el compuesto de la titulación (2.25 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.1-1.2 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.65-1.75 m, 2H), 1.99-2.13 (m, 1H), 2.38-2.4 (d, 2H), 2.65-2.8 (m, 2H), 4.03-4.15 (m, 2H), 9.78 (s, 1H).

Paso B: 4-(Prop-2-en-1-il)-1-t-butoxicarbonilpiperidina

Se tomo una solución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (5.3 g, 14.8 mmol) en THF (50 mL) y se dejo enfriar a 0°C bajo nitrógeno. La disilazida de hexametilo de potasio (27.7 mL, solución 0.5M de tolueno, 13.9 mmol) se adicionó y la mezcla se agito durante 30 minutos. Se tomo una solución de (1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-il)acetaldehido del Paso A (2.25 g, 9.9 mmol) en THF (10 mL) y se adicionó dejándose calentar la mezcla a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se completó la reacción por análisis tlc. La mezcla luego se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavo con agua y sal muera (100 mL cada uno). La fase orgánica se seco sobre sulfato de sodio y se concentro hasta obtener un aceite el cual fue luego purificado por FC (75 g silica, 10/1 hexano/etil acetato) hasta obtener el compuesto de la

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5396 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

titulación (1.61 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.03-1.18 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.4-1.5 (m, 1h), 1.6-1.7 (m, 2H), 1.99-2.13 (t, 1H), 2.62-2.75 (m, 2HO, 4.03-4.15 (m, 2H), 4.98-5.12 (m, 2H), 5.7-5.83 (m, 1H).

Paso C: 4-Bromobenzofurano

A una solución de 2,6-dibromoanilina (10 g, 40 mmol) en ácido acético glacial (160 mL) se le adicionó 30% peróxido de hidrógeno (30 mL). La mezcla se dejo durante 48 horas punto en el cual los cristales se habían precipitado. Los cristales fueron recolectados por filtración, se lavaron con ácido acético y agua y luego se secaron bajo condiciones de alto vacío hasta obtener 2,6-dibromonitrosobenzeno (6.24 g). Este material (2.6 g, 10 mmol) se disolvió en DMSO (25 mL) junto con ácido de sodio (650 mg, 10 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 1 hora y luego se enfrío a temperatura ambiente se diluyó con etil acetato y agua. Las capas fueron separadas y la fase orgánica se lavo con agua y sal muera, luego se seco sobre sulfato de sodio y se concentro. El FC (75 g silica, 10/1 hexano/etil acetato) produjo el compuesto de la titulación (1.7 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.25-7.35 (dd, 1H), 7.6-7.65 (d, 1H), 7.78-7.82 (d, 1H).

Paso D: Hidrocloruro 4-(3-(Benzofurazan-4-il)prop-1-il)piperidina

Una solución de 4-(prop-2-en-1-il)-1-t-

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5396 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

butoxicarbonilpiperidina del Paso B (330 mg, 1.46 mmol) en THF seco (0.5 mL) se enfrío a 0°C y una solución de 9-BBN (3.2 mL, 0.5 M en THF, 1.61 mmol) se adicionó. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agito durante 5 horas. El carbonato de potasio (405 mg, 2.93 mmol), 1,2-bis(difenilfosfino)-dicloruro de paladio de ferrocenil (60 mg, 0.073 mmol) y 4-bromobenzofurazan (del paso C) (292 mg, 1.46 mmol) se adicionaron después de DMF seco (5 mL). la mezcla resultante se calentó a 55°C durante la noche y luego se diluyo con etil acetato. La solución se lavo con agua (3x) y sal muera, luego se seco con el sulfato de sodio y se concentro. El FC (15 g silica, 5/1 hexano/etil acetato) produjo el derivado de la titulación BOC. El calentamiento en 1% conc. HCl/metanol a 50°C durante 2 horas seguido de la remoción de solvente y secado bajo vacío produjo el compuesto de la titulación en forma de hidrocloruro (155 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.31-1.42 (m, 4H), 1.6-1.75 (m, 1H), 1.84-2.0 (m, 4H), 2.9-3.1 (m, 4H), 3.3-3.4 (m, 2H), 7.25-7.3 (d, 1H), 7.4-7.5 (dd, 1H), 7.7-7.75 (d, 1H).

PROCEDIMIENTO 6

Hidrocloruro 4-(3-(Benzofurazan-5-il)prop-1-il)piperidina

Aplicando esencialmente los mismos métodos para el Procedimiento 5, pero sustituyendo el 2,5-dibromoanilina por 2,6-dibromoanilina en el Paco S, se preparo el compuesto de la titulación.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5595 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

PROCEDIMIENTO 7

Hidrocloruro 4-(3-(4-Cianofenil)prop-1-il)piperidina

Partiendo de 4-(prop--2-en-1-il)-1-t-butoxicarbonil piperidina del Procedimiento 5, Paso B (457 mg, 2.1 mmol) y aplicando esencialmente los mismos métodos que para el Procedimiento 5, Paso D, pero sustituyendo el 4-bromobenzonitrilo (382 mg, 2.1 mmol), el compuesto de la titulación (337 mg) se obtuvo en forma de hidrocloruro.

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.31-1.42 (m, 4H), 1.58-1.72 (m, 5H), 1.9-2.1 (m, 2H), 2.67-2.77 (t, 2H), 2.9-3.0 (m, 2H), 3.3-3.4 (m, 2H), 7.35-7.4 (d, 2H), 7.6-7.63 (d, 2H).

PROCEDIMIENTO 8

Hidrocloruro 4-(3-(4-Ciano-3-fluorofenil)prop-1-il)piperidina

Partiendo de la 4-(prop-2-en-1-il)-1-t-butoxicarbonilpiperidina a partir del Procedimiento 5, Paso B y aplicando esencialmente los mismos métodos que en el Procedimiento 5, Paso D, pero sustituyendo el 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo, se obtuvo el compuesto de la titulación en forma de hidrocloruro.

PROCEDIMIENTO 9

Hidrocloruro 4-(3-(4-Fluorofenil)prop-1-il)piperidina

Partiendo de 4-(prop-2-en-1-il)-1-t-butoxicarbonil-

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5395 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

piperidina (del Procedimiento 5, paso B) y aplicando esencialmente los mismos métodos que en el Procedimiento 5, Paso D, pero sustituyendo el 4-bromofluorobezeno, se obtuvo el compuesto de la titulación en forma de hidrocloruro.

PROCEDIMIENTO 10

Sal de 4-(3-Quinolin-3-il)propil)piperidina di-hidrocloruro

Paso A: 1-(t-Butoxicarbonil)-4-(3-(quinolin-3-il)propil) piperidina

Una solución de 1-(t-butoxicarbonil)-4-(prop-2-en-1-il) piperidina (del Procedimiento 5, Paso B) (260 mg, 1.15 mmol) en THF (3 mL) bajo argón se trato con solución 0.5M 9-BBN en THF (2.30 mL, 1.15 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se trato con metóxido de sodio (68 mg, 1.25 mmol). La mezcla resultante se agitó hasta cuando quedo homogénea (-15 min) y luego se trato con 3-(bromo) quinolina (0.155 mL, 1.15 mmol) y cloruro de metileno [1,1´-bis(trifenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio (41 mg, 0.05 mmol). La mezcla resultante se calentó al reflujo durante 30 minutos, se enfrío y neutralizo con 1N NaOH (20 mL). La reacción neutralizada se extrajo con 2 x 50 mL de eter y los extractos se secaron con sulfato de magnesio, se combinaron y concentraron. FC (15 g de silica gel, 4:1 v/v hexanos/etil acetato) produjeron el compuesto de la titulación (240 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.0-1.16 (m, 2H), 1.25-1.40 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.60-1.80 (m, 5H), 2.62-2.72 (m, 2H), 2.79

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5006 de Nov 29/32
Ministerio de Justicia

(t, J=7.8, 2H), 4.06 (br s, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.76 (dd, J=8.0, 1.6, 1H), 7.91 (d, J=1.6, 1H), 8.77 (d, J=2.2, 1H).

Paso B: Sal de 4-(3-(Quinolin-3-il)propil)piperidina di-hidrocloruro

Una solución de 1-(t-butoxicarbonil)-4-(3-(quinolin-3-il)propil)piperidina del Paso A (240 mg, 0.68 mmol) en una solución 1M HCl (8 mL) el metanol se agito a temperatura ambiente durante 48 horas. La solución se concentro y el residuo se cristalizó a partir del etil acetato hasta obtener el compuesto de la titulación (182 mg).

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 1.37-1.49 (m, 4H), 1.67-1.74 (m, 2H), 1.85-1.91 (m, 2H), 1.99 (app d, J=13.5 Hz, 2H), 2.99 (app t, J=11.5 Hz, 2H), 3.05 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.38 (app d, J=12.5 Hz, 1H), 7.97 (t, J=7.0 Hz, 1H), 8.13 (dt, J=1.0 y 7.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.0 Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.21 (d, J=1.0 Hz, 1H).

PROCEDIMIENTO 11

Sal de 4-(3-(2-Piridil)propil)piperidina di-TFA

Paso A: 1-(t-Butoxicarbonil)-4-(3-(2-piridil)propil) piperidina

El compuesto de la titulación se preparó aplicando un procedimiento análogo al descrito en el Procedimiento 10, Paso A, sustituyendo el (2-bromo)piperidina por (3-bromo) quinolina. El FC (4:1 v/v hexanos/etil acetato seguido de 3:2

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 6805 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

v/v hexanos/etil acetato) proporciono el compuesto de la titulación (135 mg, 48%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.05-1.81 (m, 10H), 1.46 (s, 9H), 2.67-2.82 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 4.08-4.16 (m, 2H), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 8.54 (d, J=4.4 Hz, 1H).
HPLC/MS (ESI): m/z 304 (M+1).

Paso B: Sal de 4-(3-(2-Piridil)propil)-piperidina di-TFA

A una solución de 1-(t-butoxicarbonil)-4-(3-(2-piridil)propil)piperidina (del Paso A) (128 mg, 0.42 mmol) en cloruro de metileno (1 mL) se le adicionó TFA (1 mL). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, se concentro la reacción hasta obtener el compuesto de la titulación (36 mg).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.22-1.46 (m, 5H), 1.73-1.79 (m, 4H), 2.68 (t, J=11.8 Hz, 2H), 2.78 (t, J=7.8 Hz, 2H), 3.19 (d, J=11.8 hz, 2H), 5.32 (br s, 1H), 7.09-7.15 (m, 2H), 7.59 (t, J=7.7 Hz, 2H), 8.52 (d, J=4.6 Hz, 1H).

PROCEDIMIENTO 12

4-(3-(4-(Trifluorometil)pirimidin-2-il)propil)piperidina

Paso A: 1-(t-Butoxicarbonil)-4-(3,3-dibromoprop-2-en-1-il) piperidina

A una solución de tetrabromuro de carbono (286 mg, 0.86 mmol) en cloruro de metileno (4 mL) a -10°C se le adicionó trifenilfosfina (339 mg, 1.29 mmol). Después de 10 minutos,

TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

una solución de ((1-t-butoxicarbonil)piperidin-4-il)acetaldehido (del Procedimiento 5, Paso A) (98 mg, 0.43 mmol) y TEA (0.060 mL, 0.43 mmol) en cloruro de metileno (2 mL) se adicionó. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentro la mezcla de la reacción. El residuo fue purificado por FC (9:1 v/v hexanos/etil acetato seguido de 1:1 v/v hexanos/etil acetato) hasta obtener el compuesto de la titulación (118 mg).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.14-1.22 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.57-1.60 (m, 1H), 1.67 (br d, J=12.6 Hz, 2H), 2.08 (t, J=7.1 Hz, 2H), 2.70 (t, J=12.7 Hz, 2H), 4.10 (br d, J=12.6 Hz, 2H), 6.42 (t, J=7.4 Hz, 1H).

Paso B: 1-(t-Butoxicarbonil)-4-(prop-2-in-1-il)piperidina

A una solución de 118 mg (0.31 mmol) de 1-(t-butoxicarbonil)-4-(3,3-dibromoprop-2-en-1-il)piperidina del Paso A en THF (4 mL) a -78°C se le adicionó una solución 2.5 M de n-butil litio (0.370 mL, 0.92 mmol). Después de agitar a -78°C durante 45 minutos, la mezcla de reacción se neutralizo con cloruro de amonio saturado (4 mL) y se diluyo con eter (25 mL). Después de separar las fases, la capa acuosa se extrajo con eter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sal muera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo fue purificado por FC (4:1 v/v hexanos/eter) hasta obtener el compuesto de la titulación (55 mg).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.18-1.26 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.60-1.67 (m, 1H), 1.77 (br d, J=13.2 Hz, 2H), 1.99 (t, J=2.6

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov 29/02
Ministerio de Justicia

Hz, 1H), 2.16 (dd, J=6.6 Hz, 2.5, 2H), 2.68-2.74 (m, 2H), 4.12 (br d, J=13.0 Hz, 2H).

Paso C: 1-(t-Butoxicarbonil)-4-(3-((4-trifluorometil) pirimidin-2-il)prop-2-in-1-il)piperidina

A una solución de 1-(t-butoxicarbonil)-4-(prop-2-in-1-il)piperidina del Paso B (86 mg, 0.39 mmol) en TEA (4 mL) bajo argón a 0°C se le adicionó 2-cloro-4-(trifluorometil) pirimidina (0.070 mL, 0.58 mmol). Después de agitar a 0°C durante 5 minutos, se adicionó diclorobis(trifenilfosfina) paladio(II) (27 mg, 0.04 mmol), y yoduro de cobre (4 mg, 0.02 mmol) y el recipiente de reacción se lavo con argón. Después de 3 horas a 60°C, la mezcla de reacción se enfrío a temperatura ambiente y se neutralizo con hidróxido de sodio 1N (5 mL) y se diluyo con eter (25 mL). Después de separar las fases, la capa acuosa se extrajo nuevamente con eter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sal muera, se secaron sobre sulfato de magnesio y concentraron. El residuo fue purificado con FC (9:1 v/v hexanos/etil acetato seguido de 2:1 v/v hexanos/etil acetato) hasta obtener el compuesto de la titulación (132 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.26-1.33 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.80-1.88 (m, 3H), 2.46 (d, J=6.4 Hz, 2H), 1.99 (br t, J=11.2 Hz, 1H), 4.10-4.40 (m, 2H), 7.54 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.94 (d, J=5.0 Hz, 1H).

Paso D: 1-(t-Butoxicarbonil)-4-(3-((4-trifluorometil) pirimidin-2-il)prop-1-il)piperidina

A una solución de 1-(t-butoxicarbonil)-4-(3-((4-

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

trifluorometil)pirimidin-2-il)prop-2-in-1-il)piperidina del Paso C (130 mg) en metanol (4 mL), se le adicionó 10% paladio sobre carbono (15 mg). La mezcla fue hidrogenada utilizando un agitador Parr graduado a 40 psi. Después de que el TLC indicaba ausencia del material de partida, la reacción se filtro a través de un filtro de polipropileno de membrana de nylon de 0.45 micras y se concentro. El FC (9:1 v/v hexanos/etil acetato seguido de 2:1 v/v hexanos/etil acetato) del residuo produjo el compuesto de la titulación.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.04-1.15 (m, 2H), 1.27-1.49 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.68 (br d, J=12.7 Hz, 2H), 1.85-1.93 (m, 2H), 2.68 (br t, J=12.1 Hz, 2H), 3.05 (t, J=7.7 Hz, 2H), 4.08 (br d, J=11.5 Hz, 2H), 7.47 (d, J=5.0 z, 1H), 8.92 (d, J=5.0 Hz, 1H).

Paso E: 4-(3-((4-trifluorometil)pirimidin-2-il)prop-1-il)piperidina

El compuesto de la titulación se preparo a partir de 1-(t-butoxicarbonil)-4-(3-((4-trifluorometil)pirimidin-2-il)prop-1-il)piperidina (del paso D) (17 mg, 0.046 mmol) aplicando un procedimiento análogo al descrito en el Procedimiento 10, paso B. El FC (95:5:0.5 v/v/v cloruro de metileno/metanol/NH_4OH) produjo el compuesto de la titulación (22 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.21-3.45 (m, 15H), 7.52 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.95 (d, J=5.0 Hz, 1H).

PROCEDIMIENTO 13

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5696 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Sal de 4-(N-(Pirimidin-2-il)-N-(prop-1-il)amino)piperidina di-hidrocloruro

Paso A: 4-Amino-1-t-butoxicarbonilpiperidina

1-t-Butoxicarbonilpiperidin-4-ona (20 g, 100 mmol), benzilamina (11 mL, 100 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (32 g, 150 mmol) se agitaron conjuntamente en 1,2-dicloroetano (400 mL) durante 3 horas. La mezcla resultante se diluyo con etil acetato (1 L) y se lavo con hidróxido de sodio acuoso 1M (500 mL) seguida de sal muera (500 mL). La fase orgánica se seco sobre sulfato de sodio y se concentro hasta lograr 4-N-benzilamino-1-t-butoxicarbonil piperidina (30.1 g) en forma de aceite viscoso. El aceite se disolvió en metanol (400 mL) y formato de amonio (39 g, 600 mmol) se adicionó. EL recipiente fue purgado con nitrógeno y 10% paladio sobre carbono (6.5 g, 6 mmol) se adicionó. La mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora y luego se filtro a través de una celita y se concentro. El secado bajo vacío produjo el compuesto de la titulación (20 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.15-1.3 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.7-1.9 (m, 4H), 2.65-2.72 (m, 3H), 3.95-4.1 (m, 2H).

Paso B: 4-(N-(Pirimidin-2-il)amino)-1-t-butoxicarbonilpiperidina

4-Amino-1-t-butoxicarbonilpiperidina del Paso A, (1.9 g, 9.5 mmol), 2-cloropirimidina (1.1 g, 9.5 mmol) y DIPEA (3.3 mL, 19 mmol) se combinaron en isopropanol (10 mL) y la mezcla se sometió a reflujo durante 24 horas. La mezcla se enfrío, se diluyó con cloruro de metileno (100 mL) y se lavo con agua

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

y sal muera. La base orgánica se seco sobre sulfato de sodio y se concentro. El FC (60 g silica, 1/1 hexanos/etil acetato) produjo el compuesto de la titulación (0.97 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.31-1.45 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 2.0-2.1 (m, 2H), 2.9-3.0 (m, 2H), 3.9-4.1 (m, 3H), 5.0-5.05 (m, 1H), 6.5-6.58 (t, 1H), 8.15-8.2 (d, 2H).

Paso C: 4-(N-(Pirimidin-2-il)-N-(alil)amino)-1-t-butoxicarbonil-piperidina

Una solución de 4-(N-(pirimidin-2-il)amino)-1-t-butoxicarbonilpiperidina del Paso B, (528 mg, 1.9 mmol) en THF seco (5 mL se enfrío a -78°C y una solución de hexametildisilazida de sodio (2.8 mL, 1.0 M en THF, 2.8 mmol) se adicionó utilizando una jeringa. La mezcla se agito en frío durante 20 minutos y luego se adicionó bromuro de alilo (0.23 mL, 2.7 mmol). La mezcla fue luego calentada a temperatura ambiente y se agito durante 1.5 horas tiempo en el cual el TLC mostró muy poco material de partida. La solución se vertió en cloruro de amonio saturado y cloruro de metileno. Las capas fueron separadas y la fase orgánica se seco sobre sulfato de sodio y se concentro. El FC (25 g, silica, 4/1 hexanos/etil acetato) produjo el compuesto de la titulación (367 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.45 (s, 9H), 1.6-1.8 (m, 4H), 2.75-2.85 (m, 2H), 4.1-4.3 (m, 4H), 4.7-4.8 (m, 1H), 5.05-5.17 (m, 2H), 5.92-5.98 (m, 1H), 6.45-6.5 (t, 1H), 8.3-8.35 (d, 2H).

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Paso D: Sal de 4-(N-(Pirimidin-2-il)-N-(prop-1-il)amino) piperidina di-hidrocloruro

En un matraz redondo purgado con nitrógeno 4-(N-(Pirimidin-2-il)-4-N-(alil)amino)-1-t-butoxicarbonilpiperidina del Paso C (461 mg, 1.45 mmol) se disolvió en metanol (4 mL) y 10% paladio sobre carbono (150 mg, 0.14 mmol) se adicionó. La mezcla se agito bajo una atmósfera de hidrógeno utilizando un balón durante 1.5 horas. la mezcla se filtro a través de celite y se concentro. La FC (20 g silica, 3/1 hexanos/etil acetato) produjo 4-(N-(Pirimidin-2-il)-4-N-(prop-1-il)amino)-1-t-butoxicarbonil piperidina.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.9-1.0 (t, 3H, J=7 Hz), 1.5 (s, 9h), 1.6-1.8 (m, 6H), 2.8-2.9 (m, 2H), 3.33-3.4 (m, 2H), 4.2-4.27 (m, 2H), 4.7-4.8 (m, 1H), 6.42-6.45 (t, 1H), 8.3-8.35 (d, 2H).

Este material fue disuelto en 2% de HCl/metanol concentrado y calentado a 50°C durante 2 horas. La remoción del solvente y el secado bajo el vacío produjeron el compuesto de la titulación en forma de sólido blanco.

PROCEDIMIENTO 14

Sal de hidrocloruro 4-(3-(3,4-Difluorofenil)prop-1-il)piperidina

A partir de 4-(prop-2-en-1-il)-1-t-butoxicarbonilpiperidina del Procedimiento 5, Paso B y

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov 29/92
Ministerio de Justicia

aplicando esencialmente los mismos métodos que para el Procedimiento 5, Paso D, pero sustituyendo el 3,4-difluorobromobenceno, se obtuvo el compuesto de la titulación en forma de hidrocloruro.

PROCEDIMIENTO 15

Sal de di-hidrocloruro 4-(5-Benzil-1-(prop-1-il)-(1H)-pirazol-3-il)piperidina (isómero superior R_f) y Sal de di-hidrocloruro 4-(3-Benzil-1-(prop-1-il)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina (isómero inferior R_f).

Aplicando esencialmente los mismos métodos que para el Procedimiento 1, Paso B-C, pero sustituyendo la propilhidrazina por etilhidrazina en el paso B, se prepararon los compuestos de la titulación.

PROCEDIMIENTO 16

4-(3,3-Difluoro-3-fenilprop-1-il)piperidina

Paso A: 1-(Benziloxicarbonil)-4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)piperidina

Se adicionó DIPEA (4.6 mL, 3.4 g, 26 mmol) a una solución de 4-(hidroximetil)piperidina (2.00 g, 17.4 mmol) disuelta en cloruro de metileno (20 mL). La solución se enfrío en un baño de hielo y cloroformato de bencilo (2.5 mL, 3.0 g, 18 mmol) se adicionó gota a gota durante 10 minutos. Después de calentar a temperatura ambiente y agitar durante 96 horas, se diluyó la mezcla con etil acetato (50 mL) y se

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

lavo en sucesiones con 25 mL cada una de bicarbonato de sodio acuoso saturado, 2N aq. HCl, bicarbonato de sodio acuoso saturado y sal muera acuosa saturada. La capa orgánica se seco (sulfato de sodio) se decanto y se evaporo hasta obtener 4.14 g de 1-(benziloxicarbonil)-4-(hidroximetil)piperidina.

Se adicionó 1,1,1-Triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzoyodozol-3(1H)-ona (1.92 g, 4.53 mmol) a una solución de 1-(benziloxicarbonil)-4-(hidroximetil)piperidina (1.00 g, 4.01 mmol) en cloruro de metileno (20 mL) y la mezcla se agito a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se adicionaron eter (75 mL) y 1.3 N aq. NaOH (25 ml) y la agitación se continúo durante 15 minutos. La mezcla se transfirió a un embudo de separación con eter adicional (30 mL) y 1.3 N aq. NaOH (20 mL). La capa orgánica se separo, se lavo con sal muera acuosa saturada (20 mL), se seco (sulfato de sodio), luego se decanto y evaporo hasta obtener carboxaldehido 1-(benziloxicarbonil)-4-piperidina en forma de jarabe incoloro.

Se adicionó Dietil (2-oxo-2-feniletil)fosfonato (0.96 mL, 1.1 g, 4.4 mmol) en una porción a una suspensión agitada de hidruro de sodio (60% disperción de aceite, 158 mg, 3.95 mmol) en THF (20 mL). Después de 15 minutos, a temperatura ambiente, la solución transparente se enfrío en un baño de hielo y se adicionó 1-(benziloxicarbonil)-4-piperidinacarboxaldehido (840 mg, 3.40 mmol) en THF (1.0 mL) con THF (2x1.0 mL) adicionales para enjuagues. La agitación se continúo por un total de 2 horas, con calentamiento lento a temperatura ambiente. La mezcla luego fue dividida entre

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5096 de Nov. 23 97
Ministerio de Justicia

eter (120 mL) y 2.5 N aq. NaOH (60 mL). La capa orgánica se lavo con sal muera saturada acuosa (60 mL), se seco (sulfato de sodio) se decantó y luego se evaporó. El producto crudo fue purificado por FC, eluyéndose con 15-20% etil acetato en hexano, hasta obtener 0.95 g del compuesto de la titulación en forma de jarabe incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.82 (d, J=8 Hz, 2H), 7.57 (t, J=8 Hz, 1H), 7.48 (t, J=8 Hz, 2H), 7.39-7.29 (m, 5H), 6.99 (dd, J=15.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, J=15 y 1Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.97-2.82 (m, 2H), 2.50-2.39 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 2H), 1.54-1.39 (m, 2H).
MS (ESI): m/z 367 ($M+NH_3+H$).

Paso B: 2-(2-(1-(Benziloxicarbonil)piperidin-4-il)etil)-2-fenil-1,3-ditiolano

1-(Benziloxicarbonil)-4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il) piperidina del Paso A (0.95 g, 2.7 mmol) se hidrogeno utilizando 5% Pd/C (10 mg) en 95% etanol (20 mL) a presión atmosférica. Después de 3.5 horas, la mezcla se filtro y el catalizador se lavo con 95% etanol. La evaporación del filtrado produjo 0.95 g de 1-(benziloxicarbonil)-4-(3-oxo-3-fenilprop-1-il)piperidina en forma de jarabe incoloro.

Complejo de trifloruro de boro-ácido acético (BF_3•2-CH_3CO_2H, 0.370 mL, 501 mg, 2.67 mmol) se adicionó a una solución de 1,2-etanoditiol (0.440 mL, 494 mg, 5.25 mmol) y (1-(benziloxicarbonil)-4-(3-oxo-3-fenilprop-1-il)piperidina (930 mg, 2.65 mmol) en cloruro de metileno (4.0 mL) a temperatura ambiente. Luego de 6 horas, la mezcla se diluyó

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5556 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

con eter (50 mL) y se lavo con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2x25 mL), 2.5 N aq. NaOH (25 mL) y sal muera saturada acuosa (25 mL). La capa orgánica se seco (sulfato de sodio), se decanto y evaporo. El producto crudo fue purificado por FC, eluyéndose con 10% etil acetato en hexano, hasta obtener 1.05 g del compuesto de la titulación en forma de líquido incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.66 (d, J=8 Hz, 2H), 7.38-7.26 (m, 7H), 7.22 (t, J=8 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.18-4.02 (m, 2H), 3.41-3.32 (m, 2H), 3.29-3.20 (m, 2H), 2.79-2.62 (m, 2H), 2.40-2.32 (m, 2H), 1.65-1.54 (m, 2H), 1.40-1.27 (m, 1H), 1.24-1.16 (m, 2H), 1.10-0.97 (m, 2H).
HPLC (ESI): m/z 428 (M+H); HPLC: 4.21 min.

Paso C: 1-(t-Butoxicarbonil)-4-(3,3-difluoro-3-fenilprop-1-il)piperidina

1,3-Dibromo-5,5-dimetilhidantoin (74 mg, 0.26 mmol) se agito con cloruro de metileno (0.50 mL) a temperatura ambiente, y la suspensión fue luego enfriada en un baño de hielo seco/isopropanol. Después de 5 minutos, se adicionó piridina fluoruro de hidrógeno (% HF, 0.18 mL) durante 1 minuto. Después de 5 minutos, una solución de 2-(2-(1-(benziloxicarbonil)piperidin-4-il)-2-fenil-1,3-ditiolano del Paso B (100 mg, 0.234 mmol) en cloruro de metileno (0.20 mL) se adicionó durante 1 minuto. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se diluyo en cloruro de metileno (25 mL) y se lavo con agua (10 mL) que contenía bisulfito de sodio (0.5 g). La capa orgánica se lavo con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2x10 mL) seguido de sal muera acuosa saturada (10

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5995 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

mL), se seco (sulfato de sodio), se decanto y evaporo hasta obtener 98 mg de jarabe incoloro. Este material se combino con 195 mg del producto crudo derivado de dos reacciones similares y se purifico por FC, eluyéndose con 8% etil acetato en hexano, hasta obtener 247 mg de 1-(benziloxicarbonil)-4-(3,3-difluoro-3-fenilprop-1-il)piperidina (R_f: 0.3 utilizando 10% etil acetato en hexano) que contenía algunas impurezas residuales.

El 1-(benziloxicarbonil)-4-(3,3-difluoro-3-fenilprop-1-il)piperidina (247 mg) parcialmente purificados se hidrogeno a presión atmosférica en 95% etanol (4.0 mL) que contenía 20% $Pd(OH)_2/C$ (60 mg). Después de 6 horas, se adicionó otros 20% $Pd(OH)_2/C$ (32 mg) y la hidrogenación se continúo durante otras 16 horas. La mezcla se filtro y el catalizador se lavo con 95% etanol. La evaporación del filtrado produjo 164 mg de crudo 4-(3,3,-difluoro-3-fenilprop-1-il)piperidina en forma de jarabe incoloro.

El Di-t-butil dicarbonato (178 mg, 0.816 mmol) se transformo con cloruro de metileno (2x0.5 mL) en una solución de crudo 4-(3,3-difluoro-3-fenilprop-1-il)piperidina (164 mg) en cloruro de metileno (2.0 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la solución se almaceno a -20°C durante 48 horas. La mezcla luego se diluyo en etil acetato (25 mL) y se lavo con bicarbonato acuoso saturado (10 mL) seguido de sal muera acuosa saturada (10 mL). La capa orgánica se seco (sulfato de sodio) se decanto y evaporo. El producto crudo fue purificado por FC, eluyéndose con 4-5% etil acetato en hexano hasta obtener el compuesto de la

ABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

titulación en forma de 112 mg de jarabe incoloro. Rf: 0.25 (5% etil acetato en hexano).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.50-7.40 (m, 5H), 4.24-3.99 (m, 2H), bt, J=12 Hz, 2H), 2.14 (tm, J=16 Hz, 2H), 1.62 (bd, J=12 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.42-1.33 (m, 3H), 1.13-1.00 (m, 2H).

Paso D: 4-(3,3-Difluoro-3-fenilprop-1-il)piperidina

El ácido trifluoroacético (2.5 mL, 3.7- g, 32 mmol) se adicionó gota a gota a una solución de 1-(t-butoxicarbonil)-4-(3,3-difluoro-3-fenilprop-1-il)piperidina del Paso C (42 mg, 0.12 mmol) en cloruro de metileno (2.5 mL) a 0°C. Después de 80 minutos, la solución fue transferida utilizando una aguja de doble punta y colocándose en una solución agitada rápidamente de bicarbonato de sodio (5.0 g, 60 mmol) en agua (50 mL). El eter (50 mL) y 2.5 N aq. NaOH (20 mL) se adicionaron, después de sal muera sólida para saturar la capa acuosa. Esta última se separó y se extrajo con eter (50 mL). Las capas orgánicas se lavaron sucesivamente con sal muera satura acuosa (20 mL), luego se combinaron, secaron (sulfato de sodio) se decantaron y evaporaron hasta obtener el compuesto de la titulación en forma de 27 mg de aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.51-7.40 (m, 5H), 2.98 (dm, J=12 Hz, 2H), 2.53 (td, J=12 y 3 Hz, 2H), 2.24-2.10 (m, 2H), 1.65 (bd, J=12 Hz, 2H), 1.42-1.26 (m, 3H), 1.06 (qd, J=12 y 4 Hz, 2H).

HPLC/MS (ESI): m/z 240 (M+H); HPLC: 2.25 min.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

PROCEDIMIENTO 17

4-(3,3-difluoro-3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidina

Paso A: 1-(t-Butoxicarbonil)-4-(hidroximetil)piperidina

Di-t-butil dicarbonato (4.69 g, 21.5 mmol) se transfirió en cloruro de metileno (9 mL) durante 10 minutos, hasta lograr una solución de 4-(hidroximetil)piperidina (2.47 g, 21.4 mmol) en cloruro de metileno (16 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la solución se diluyo con eter (50 mL) y se lavo con 2N aq. HCl, bicarbonato de sodio saturado y acuoso y sal muera saturada acuosa (25 mL de cada uno). La capa orgánica se seco (sulfato de sodio) decanto y evaporo hasta obtener 4.57 mg del compuesto de la titulación en forma de sólido cristalino.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 4.08 (d, J=14 Hz, 2H), 3.40 (d, J=6 Hz, 2H), 2.81-2.67 (m, 2H), 1.71 (d, J=13 Hz, 2H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.09 (qd, J=12 y 4 Hz, 2H).

Paso B: 1-(t-Butoxicarbonil)-4-(yodometil)piperidina

El cloruro metanosulfonil (4.10 mL, 6.07 g, 52.9 mmol) se adicionó gota a gota a una solución de 1-(t-butoxicarbonil)-4-(hidroximetil)piperidina a partir del Paso A (10.0 g, 46.4 mmol) y trietilamina (9.80 mL, 7.11 g, 70.3 mmol) en cloruro de metileno (140 mL) a 5-8°C. Después de 1 hora, la mezcla se diluyo con etil acetato (400 mL) y se lavo con agua (200 mL). La capa acuosa fue extraída con etil acetato (2x150 mL) y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con 1 N aq. HCl (200 mL) bicarbonato de sodio

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5306 de Nov. 29/32
Ministerio de Justicia

saturado acuoso (200 mL) y sal muera saturada acuosa (200 mL). La capa orgánica fue secada (sulfato de sodio), decantada y evaporada hasta obtener 13.58 g de 1-(t-butoxicarbonil)piperidina-4-il metanosulfonato en forma de sólido amarillo pálido.

Una mezcla de 1-(t-butoxicarbonil)piperidina-4-il metanosulfonato (13.58 g, 46.4 mmol) y yoduro de sodio (34.68 g, 232 mmol) en acetona (80 mL) se calentó al reflujo durante 3 horas. La mezcla se dividió entre eter (350 mL) y agua (350 mL). La capa orgánica se lavo con sal muera saturada acuosa (250 mL), y las capas acuosas se extrajeron en forma sucesiva con eter (250 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), decantaron y evaporaron hasta obtener el compuesto de la titulación (14.8 g) en forma de aceite amarillo pálido.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 4.25-4.00 (m, 2H), 3.12 (d, J=4 Hz, 2H), 2.78-2.52 (m, 2H), 1.85 (d, J=13 Hz, 2H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.15 (qd, J=12 y 4 Hz, 2H).

Paso C: Yoduro de ((1-(t-Butoxicarbonil)piperidina-4-il)metil)trifenilfosfonio

Una solución de trifenilfosfina (6.63 g, 25.3 mmol) y 1-(t-butoxicarbonil)-4-(yodometil)piperidina del Paso B (7.96 g, 24.5 mmol) en acetonitrilo (40 mL) se calentó hasta el reflujo durante 72 horas. La solución se evaporo hasta obtener 13.35 g de un sólido blanco. Una porción (12.34 g) de este material se disolvió en acetonitrilo (25 mL) a 65°C. El etil acetato (35 mL) se adicionó y la mezcla se dejo enfriar

GABRIEL ROJAS CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5906 de Nov. 29/32
Ministerio de Justicia

lentamente a temperatura ambiente y luego a -20°C. El producto flotante se decanto y los cristales incoloros se lavaron con etil acetato (5x5mL) y se secaron al vacío hasta obtener 9.25 g del compuesto de la titulación.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.89 (t, J=8 Hz, 3H), 7.86 (dd, J=12 y 8 Hz, 6H), 7.76 (td, J=8 y 4 Hz, 6H), 3.91 (bd, J=13 Hz, 2H), 3.44 (dd, J=14 y 6 Hz, 2H), 2.72-2.58 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.49 (bd, J=12 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.43 (qd, J=13 y 4 Hz, 2H).

Paso D; Metil (4-fluorobenzolil)formato

El oxalato de dimetilo (5.90 g, 50 mmol) se disolvió en THF (50 mL) y eter (50 mL) en un frasco de tres cuellos con un agitador mecánico. La solución se agito vigorosamente a -65°C en forma de solución de 1.0 M THF de bromuro de 4-flurofenilmagnesio (60 mL, 60 mmol) que se agrego gota a gota durante 40 minutos. la mezcla se agito durante 30 minutos a -65°C y se dejo calentar a -20°C durante 30 minutos antes de verterse en 2N aq. HCl (50 mL) agitándose. las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con eter (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con sal muera saturada acuosa (2 x 50 mL), se secaron (sulfato de sodio), decantaron y evaporaron. El residuo fue disuelto en etil acetato, secado (sulfato de sodio), filtrado y evaporado hasta obtener un sólido amarillo. El producto crudo fue disuelto en hexano caliente (25 mL), filtrado y enfriado a -20°C. La filtración seguida con lavado con hexano frío (15 mL) produjo 4.95 g del compuesto de la titulación en forma de cristales color habano tenue.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.11 (dd, J=9 y 5, Hz, 2H), 7.21 (t, J=9 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H).

Paso E: Metil difluoro(4-fluorofenil)acetato

Metil (4-fluorobenzoil)formato del Paso D (4.75 g, 26.1 mmol) se adicionó a trifluoruro de azufre (dietilamino) (7.0 mL g, 53 mmol). La mezcla se agito rápidamente y se utilizo en forma breve un baño con hielo para reducir la temperatura a 15°C. Después de la remoción del baño de hielo, la temperatura de reacción se elevo a 48°C durante 10 minutos y luego regreso lentamente a la temperatura ambiente. Después de un total de 2.75 horas, la solución fue vertida cuidadosamente sobre hielo triturado (30 g) y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 x 25 mL). Las capas orgánicas fueron lavadas en orden sucesivo con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 25 mL) y sal muera acuosa saturada (10 mL), se combinó, seco (sulfato de sodio) decanto y evaporo. El residuo fue destilado hasta obtener el compuesto de la titulación en forma de 4.16 g de líquido amarillo pálido, B.P. 46-48°C (0.5 mm Hg).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.63 (dd, J=9.5 Hz, 2H), 7.16 (d, J=9 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H).

Paso F: 1-(t-Butoxicarbonil)-4-(3,3-difluoro-3-(4-fluorofenil)prop-1-en-1-il)piperidina

Una solución de metil difluoro(4-fluorofenil)acetato (2.04 g, 10.0 mmol) del Paso E en metanol (10.0 mL) se enfrío a -60°C. El borohidruro de sodio (380 mg, 10.0 mmol) se adicionó en 5 porciones a intervalos de 10 a 15 minutos. La

S. ABRIL MEGA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

mezcla se enfrío a -60 hasta -55°C antes de cada adición y se dejo calentar a -45°C después de cada una de las adiciones. Con posterioridad a la última de estas adiciones, la mezcla se agito durante 1.25 horas a una temperatura entre -50 y -45°C. La mezcla se dejo enfriar a -60°C y se neutralizo con 1 N aq. HCl (30 mL), con un aumento de temperatura a -20°C casi al final de la adición. Después de calentar a 0°C, se extrajo la mezcla con eter (3 x 20 mL). Las capas combinadas de eter se lavaron con agua (2 x 20 mL), se secaron (sulfato de sodio), decantaron y evaporaron hasta obtener 1.95 g del 2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)-1-metoxietanol crudo en forma de aceite amarillo pálido.

Una suspensión de yoduro de ((1-(t-butoxicarbonil) piperidin-4-il)metil)trifenilfosfonio (500 mg, 0.92 mmol) del Paso C en THF (7.2 mL) se agito a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una solución de 0.5 M tolueno de potasio bis(trimetilsilil)amina (1.8 mL, 0.90 mmol) se adicionó durante 3 minutos, hasta obtener una suspensión color naranja. Después de 30 minutos, el crudo 2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)-1-metoxietanol (95 mg, 0.46 mmol) se adicionó en THF (1.0 mL). Después de 30 minutos adicionales, la mezcla se neutralizo mediante la adición de NH_4Cl (2 mL) acuosa saturada.

La mezcla anterior fue dividida entre etil acetato (50 mL) y agua (75 mL), y luego la capa acuosa fue extraída con etil acetato (50 mL). Las capas orgánicas fueron lavadas en orden sucesivo con sal muera saturada acuosa (25 mL), secada (sulfato de sodio) decantada y evaporada. El producto crudo

ABRIL DE EDA CHADID
PRODUCTOR OFICIAL
Resolución 5396 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

fue purificado por FC, eluyéndose con 10% eter en hexano hasta obtener 117 mg del compuesto de la titulación en forma de una mezcla de 95:5 de cis y trans isómeros respectivamente.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.55 (dd, J=9 y 5 Hz, 2H), 7.13 (t, J=9 Hz, 2H), 5.76 (q, J=12 Hz, 1H), 5.64 (dd, J=12 y 10 Hz, 1H), 4.20-3.95 (m, 2H), 2.80-2.54 (m, 3H), 1.54 (bd, J=12 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.26 (qd, J=12 y 4 Hz, 2H).

Paso G: 1-(t-Butoxicarbonil)-4-(3,3-difluoro-3-(4-fluorofenil)propil)piperidina

Azodicarboxilato de potasio (695 mg, 3.58 mmol) se adicionó a una solución de 1-(t-Butoxicarbonil)-4-(3,3-difluoro-3-(4-fluorofenil)prop-1-en-1-il)piperidina del Paso F (424 mg, 1.19 mmol) en metanol (3.3 mL). La mezcla se agito a temperatura ambiente en forma de solución 9.0 M de ácido acético en metanol (0.80 mL, 7.2 mmol) que se adicionó durante 3 horas utilizando una bomba de jeringa. Después de 30 minutos, se tomo una segunda porción de azodicarboxilato de potasio (695 mg, 3.58 mmol) y se adicionó después de la adición de ácido acético 9.0 M en metanol (0.80 mL, 7.2 mmol) durante 3 horas. Después de 20 minutos, una tercera porción de azodicarboxilato de potasio (695 mg, 3.58 mmol) se adicionó después de adicionarse ácido acético 9.0 M en metanol (0.80 mL, 7.2 mmol) durante 3 horas. Después de agitar durante 20 horas a temperatura ambiente, la mezcla fue diluida con etil acetato (80 mL) y lavada con 2 N aq. HCl (40 mL), bicarbonato de sodio acuoso y saturado (40 mL), y sal muera acuosa y saturada (40 mL). La capa orgánica se seco

CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5936 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

(sulfato de sodio), decanto y evaporo hasta obtener 417 mg de una mezcla que contenía el compuesto de la titulación y 20-25% de 1-(t-butoxicarbonil)-4-(3,3-difluoro-3-(4-fluorofenil) prop-1-en-1-il)piperidina sin reducir.

Una porción (365 mg) de la mezcla cruda que contenía olefina residual fue hidrogenada a una presión atmosférica durante 16 horas utilizando negro de iridio (30 mg) en una mezcla de t-butanol (24 mL) y etil acetato (2.4 mL). La mezcla se filtro, y el catalizador fue lavado con metanol, y luego el filtrado se evaporo hasta obtener 371 mg del compuesto de la titulación en forma de jarabe amarillo pálido. R_f: 0.2 (5% etil acetato en hexano).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.46 (dd, J=9 y 5 Hz, 2H), 7.12 (t, J=9 Hz, 2H), 4.18-4.00 (m, 2H), 2.73-2.61 (m, 2H), 2.14 (tm, J=16 Hz, 2H), 1.64 (bd, J=12 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.46-1.33 (m, 3H), 1.08 (qd, J=12 y 4 z, 2H).

Paso H: 4-(3,3-Difluoro-3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidina

1-(t-Butoxicarbonil)-4-(3,3-difluoro-3-(4-fluorofenil) prop-1-il)piperidina del Paso G (122 mg, 0.34 mmol) se seco por evaporación de una solución de tolueno a presión reducida, el residuo se disolvió en cloroformo (7.6 mL) y yodotrimetilsilano (0.100 mL, 141 mg, 0.70 mmol). Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, la solución se virtío en una mezcla de bicarbonato de sodio acuoso y saturado (15 mL) y 2.5 N aq. NaOH (5 mL), y se extrajo con eter (50 mL). La capa orgánica fue lavada con sal muera

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5956 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

saturada y acuosa (15 mL), secada (sulfato de sodio), decantada y evaporada hasta obtener el compuesto de la titulación en forma de 88 mg de aceite incoloro.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.51 (dd, J=9 y 5 Hz, 2H), 7.17 (t, J=9 Hz, 2H), 2.98 (dm, J=12 Hz, 2H), 2.52 (td, J=12.3 Hz, 2H), 2.17 (tm, J=16 Hz, 2H), 1.65 (bd, J=13 Hz, 2H), 1.42-1.26 (m, 3H), 1.07 (qd, J=12 y 4 Hz, 2H).
HPLC/MS (ESI): m/z 258 (M+H); HPLC: 2.64 min.

PROCEDIMIENTO 18

Sal del ácido trifluoroacético 4-(2-((4-Fluorofenil)sulfonil) et-1-il)piperidina

Paso A: Sal del ácido acético 4-(2-Hidroxiet-1-il)piperidina

La combinación de 4-(2-hidroxiet-1-il)piperidina (25 g, 0.2 mol) y óxido de platino (1 g, 4.4 mmol) en 400 mL de ácido acético. Se coloco bajo 45 psi de hidrógeno a 60°C durante 24 horas. Luego se decanto y filtro a través de una celite y se removió el solvente hasta obtener 38 g (100%) del producto crudo, que se utilizó sin ninguna purificación posterior.

Paso B: 4-(2-Hidroxiet-1-il)-1-tert-butoxicarbonilpiperidina

Se tomo bicarbonato de sodio disuelto (134 g, 1.6 mol) y sal del ácido acético 4-(2-hidroxiet-1-il)piperidina (38 g, 0.2 mol, del Paso A) en 500 mL de 50% tetrahidrofurano en

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

agua. Se adicionó bicarbonato diterbutilo (35 g, 0.2 mol) y se agito a temperatura ambiente durante la noche. Luego se diluyó con etil acetato y se extrajo la capa acuosa con 2 X 300 mL de etil acetato. Se lavo la capas orgánicas combinadas con 2 x 300 mL de 1 N HCl y sal muera. Se seco sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta obtener 37.4 g (81%) del compuesto de la titulación.

ESI-MS: 230 (M+H); HPLC A: 2.76 min.

Paso C: 4-(2-Yodoet-1-il)-1-tert-butoxicarbonilpiperdina

Se tomo una combinación 4-(2-hidroxiet-1-il)-1-tert-butoxicarbonilpiperidina (37.4 g, 0.16 mmol, del Paso B), trifenilfosfina (55 g, 0.21 mil) e imidazola (14 g, 0.16 mol) en 800 mL de 33% acetonitrilo en eter. Se enfrío a 0°C y se adicionó yodo (56 g, 0.22 mol) por porciones. El yodo se descoloró hasta cuando el punto final de la reacción se logro y se hizo la dilución con 1 L de eter. La capa orgánica se lavó con 2 x 500 mL cada una de Na2S2O3, sat. aq. CuSO4 y salmuera, secada sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra. El óxido de trifenilfosfina se precipita y se le adiciona éter y luego se filtra la solución o lechada a través de un tapón de sílica gel. Se purifica una porción del material crudo mediante cromatografía de flash (5% etil acetato en eluyente de hexano) hasta lograr el componente de la titulación.

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3): δ 4.10 (br 5, 2 H), 3.23 (t, 2 H, J = 7.2 Hz), 2.72 (br t, 2 H, 12.3 Hz), 1.79 (q, 2 H, J = 7 Hz), 1.67 (br d, 2 H, 14 Hz), 1.61 (ni, 1 H), 1.47 (s, 9 H), 1.14 (qd, 2 H, 3 = 4.3, 12 Hz); ESI-MS: 340 (M+H); HPLC A:

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

3.74 min.

Paso D: 4-(2-(4-Fluorofeniltio)et-1-il)-1 tert-butoxicarbonilpiperidina

A una solución o lechada de hidruro de sodio (47 mg, 60% en aceite mineral, 1.2 mmol) en tetrahidrofurano a 0 °C se le agregó 4-fluorotiofenol (0.1 mL, 0.94 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente durante 20 min, seguida de la adición de 4-(2-yodoet-1-il)-1-tert-butoxicarbonilpiperidina (265 mg, 0.78 mmol, del Paso C). La reacción luego se calentó a reflujo durante 10 mn, se enfrió y diluyó con éter. La capa orgánica se lavó con 1 N NaOH, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta lograr 252 mg (95%) del compuesto de la titulación.
ESI-MS: 340.0 (M+H); HPLC A: 4.07 min.

Paso E: Sal del ácido trifluoroacético 4-(2-(4-Fluorophenilsulfonil)et- 1 -il)piperidina.

Se adicionó una solución de oxono (1.14 g, 1.86 mmol) en agua a una solución de 4-(2-(4-fluorofeniltio)et-1-il)-1-tert-butoxicarbonilpiperidina (252 mg, 0.74 mmol, del Paso D) en metanol a 0 °C. Luego se calentó a temperatura ambiente. Después de 90 min, se agregaron otros 0.5g de oxono. Después de 3 h, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con 1 N NaOH que contenía bisulfito de sodio. La capa acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. La solución se concentró y se disolvió en 5% ácido trifluoroacético en cloruro de metileno durante 1 h. El solvente se evaporó hasta lograr 297

ABIMEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5506 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

mg (100%) del compuesto de la titulación.

PROCEDIMIENTO 19

Sal de 4-((5-Benzil)pyrid-3-il)piperidina di-TFHA

Paso A: N-tert-Butoxicarbonil- 1,2,5 ,6-tetrahidropyridina-4-trifluorometano sulfonato.

Se tomó un frasco seco bajo nitrógeno y se cargó con una solución de hexametildisilazida (11 mL, 1.0 M en THF) de sodio y se enfrió a -78 OC. Se agregó una solución de N-tert-butoxicarbonil-4-piperidona (2.0 g, 10 mmol) en 10 mL TFHH gota a gota por medio de una cánula. Después de Después de 30 mn., se agregó una solución de 2-(N,N-bis(trifluorometanesulfonil) amino-5-chloropyridina (4.7 g, 12 mmol) en 15 mL THF. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se neutralizó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con etil acetato. La capa de etil acetato se separó y lavó con salmuera saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio para concentrase posteriormente. La cromatografía de flash (100 g sílica, 10/1 Hexano/etil acetato) produjo 1.9 g *(58 %)* del compuesto de la titulación.
^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3). δ 1.5 (s, 9H), 2.4-2.48 (ni, 2H), 3.62-3.68 (t, 2H), (m, 2H), 5.77-5.8 (bs, IH).

Paso B: N-ter-Butoxicarbonil-4-trimetilestanil-1,2,5,6-tetrahidropiridina.

Se tomó un frasco seco bajo nitrógeno y se cargó con 20 mL, THF, cloruro de litio(1.6 g, 37.3 mmol), tetraquistrifenilfosfina paladio(0), y hexametildistanano

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

(1,2 mL, 5.7 mmol). Se agregó N-tert-butoxicarbonil-1,2,5,6-tetrahidropiridina-4-trifluorometano sulfonato (1.9 g, 5.7 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a 60°C. La mezcla luego se diluyó con agua y se extrajo con metil acetato (3x150 mL). La capa orgánica combinada se secó sobresulfato de sodio y se concentró. La cromatografía de flash (100 g silica, 20/1 Hexano/etil acetato) produjo1.56 g (79 %) del compuesto de la titulación.

^{1}H NMR (300 MMz, $CDCl_3$). δ 0.5 (s, 9H), 1.5 (s, 9H), 2.25-2.35 (ni, 2H), 3.62-3.68 (t, 2H), 3.95-3.97 (ni, 2H), 5.77-5.8 (bs, 1H).

Paso C: 3-Bromo-5-benzilpyridina

Se tomó un frasco seco bajo nitrógeno y se cargó con cloruro de zinc (16 mL, 0.5 M en TFH, 8 mmol), y una solución de cloruro de fenilmagnesio (4 mL, 2.0 M en TFH, 8 mmol). La mezcla se calentó a 50 0C durante 3h, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se transfirió por una cánula a una solución de 3,5-dibromopyridina (1.26 g, 3 mmol), yoduro de cobre (61 mg., 0.32 mmol), y dicloruro de paladio bis(difenilfosfino)ferroceno (218 mg. 0.27 mmol) en 15 mL THF. La mezcla resultante se calentó a 50°C durante la noche. El cloruro de amonio saturado se agregó y la mezcla se extrajo con etil acetato. La porción orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La cromatografía de flash (8/1 hexano/etil acetato) produjo 433 mg. (33 %) del compuesto de la titulación. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$). δ 4.02 (s, 2H), 7.18-7.4 (m, 8H), 7.65 (s, IH).

ABDIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5206 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Paso D: 4-((5-Benzyl)pirid-3-il)piperidina di-TFA

Se tomó un frasco y se purgó con nitrógeno y luego se le aplicó DMF, 3-bromo-5-benzil\piridina (618 mg, 2.5 mmol, del Paso C), tetrakis trifenylfosfina palladio (58 mg, 0.05 mmol), y N-tert-butoxicarbonil-4-trimetilstanil 1,2,5,6-tetrahidropiridina (1.04 g, 3 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 10 h. Una porción adicional de tetraquis trifenilfosfine paladio (40 mg., 0.03 mmol) se adicionó y se continuó con la agitación durante 14 h. La solución se enfrió y diluyó con etil acetato y luego se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y concentró. La cromatografía de flash (2.5/1 hexano/etil acetato) produjo 590 mg (67%) del producto de acople. El producto fue disuelto en 4 mL metanol y 50 mg 10% Pd/C se le agregó, luego la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 h. Se filtró el catalizador y el residuo se disolvió en 1/1 TFA/cloruro de metileno. La remoción del solvente y el secado bajo vacío produjo el compuesto de la titulación como su sal TFA.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$). δ 1.55-1.64 (m, 2H), 1.75-1.8 (d, 2H), 2.57-2.62 (m, 1H), 2.68-2.73 (t. 2H), 3.15-3.2 (d, 2H), 7.14-7.15 (d, 2H), 7.19-7.21 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 3H), 8-30-8.31 (d, 2H).

PROCEDIMIENTO 20

4-(2-(Benzil)-(2H)-tetrazol-5-il)piperidina

Paso A: 1 -(t-B utoxicarbonil)4-cianopiperidina

Se agregó isonipecotamida (10.0 g, 78.0 mmol) en

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 6793 de Nov. 23/32
Ministerio de Justicia

porciones a 25 mL de $POCl_3$ a 0°C. El enfriamiento se retiró y se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla se calentó al reflujo durante 2 h, y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla luego se virtió sobre 100 g de hielo. El pH de la mezcla acuosa se ajustó a 11 con KOH sólido y se extrajo con 4 x 200 mL de cloruro de metileno. Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron hasta lograr 8.0 g del crudo (4-ciano)piperidina.

El crudo (4-ciano)piperidina fue disuelto en 50 mL de metanol y fue tratado con 17.0 g (78.0 mmol) de dicarbonato ditibutil y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla luego se concentró. La cromatografía de flash sobre 250 g de sílica gel utilizando 1:1 v/v hexanos/éter produjo 13.4 g (80%) del compuesto de la titulación.

^1H NMR (300 MHz) δ 1.46 (s, 9H), 1.76-1.96 (4H), 2.78-2.82 (m, 1H), 3.31-3.37 (m, 2H), 3.63-3.69 (m, 2H).

Paso B: 1-(t-Butoxicarbonil)-4-(1H-tetrazol-5-il)piperidina

Se tomó una mezcla de 2.10 g (10.0 mmol) de 1-(t-butoxicarbonil)-4-cianopiperidina (del Paso A), 1.95 g (30.0 mmol) de azido de sodio y 1.60 g (30.0 mmol) de cloruro de amonio en 20 mL de DMF y se agitó a 100 °C durante 20 h. La mezcla se dejó enfriar y se dividió entre 200 mL de cloruro de metileno y 200 mL de 1.0 N HCl yluego se separaron las capas La capa orgánica se lavó con 200 mL de agua, se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró. La

ABRIL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5880 de Nov. 20/92
Ministerio de Justicia

cromatografía de flash sobre 50 g de sílica gel utilizando 4:1 v/v cloruro de metileno /etil acetato + 5 1% ácido acético, luego 2:1 v/v cloruro de metileno/etil acetato + 1% ácido acético como eluyente produjeron 1.51 g (60%) del compuesto de la titulación.

^{1}H NMR (500 MHz) δ 1.49 (s, 9H), 1.83-1.89 (m, 2H), 2.13-2.15 (m, 2H), 2.96-3.04 (m, 2H), 3.13-3.36 (m, 1H), 4.14-4.22 (m, 2H).

Paso C: 1- (t-Butoxicarbonil)-4-((1-benzil)-(1H)-tetrazol-5-il)piperidina y (t-Butoxicarbonil)-4-((2 benzil)-(2H)-tetrazol-5-il)piperidina

Se tomó una solución de 438 mg. (1.7 rnmol) de 1-(t-butoxicarbonil)-4-(1H tetrazol-5-il)piperidina (del Paso B) en 2 mL de DMF a 0 C y se trató con 83 mg (0.50 mmol) de hidruro de sodio (60% en aceite mineral) y 0.41 mL (3.4 mmol) de bromuro de benzilo. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2.5 h. La mezcla se dividió entre 50 mL de éter y 50 mL de agua y las capas fueron luego separadas. La capa orgánica se lavó con 50 mL de salmuera saturada, secada sobre sulfato de magnesio y se concentró posteriormente. La cromatografía de flash utilizando 2:1 v/v cloruro de metileno/éter, luego 1:2 v/v cloruro de metileno/éter produjo 85 mg. (15%) de 1-(t-butoxicarbonil)-4-(1-(benzil)-(1 H) -tetrazol-5-il)piperidina. La elución con 2:1 v/v etil acetato/cloruro de metileno produjo 95 mg (17%) de 1-(butoxicarbonil)-4-(1-(benzil)-(1H).tetrazol-5-il)piperidina.

Para 1 (t-butoxicarbonil)-4 (2 (benzil)-(2H)-tetrazol-5-

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5500 de Mar. 23/02
Ministerio de Justicia

il)piperidina: ^1H NMR (500 MHz) δ 1.47 (s, 9H), 1.76-1.84 (2H), 2.02-3.05 (2H), 2.91-2-95 (2H), 3.07-3.12 (m, 1H), 4.00-4.20 (2H), 5.71 (s, 2H), 7.35-7.40 (5H).

Para 1 (t-butoxicarbonil)-4 (1 (benzil)-(1H)-tetrazol-5-il)piperidina: ^1H NMR (500 MHz) δ 1.45 (s, 9H), 1.59-1.61 (2H), 1.76-1.84 (2H), 2.70-2.80 (2H), 2.85-2.89 (m, 1H), 4.00-4.20 (2H), 5.55 (s, 2H), 7.17-7.19 (2H), 7.36-7.39 (3H).

Paso D: 4-(2-(Benzil)-(2H)-tetrazol-5-il-)piperidina

Se tomó una solución de 85 mg. (0.25 mmol) de 1-(t-butoxicarbonil)-4-((2-benzil)tetrazol-5-il)piperidina (del Paso C) en 2 mL de 1:1 v/v cloruro de metileno /TFHA y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Esta solución fue concentrada y la cromatografía de flash sobre sílica gel utilizando 19:1:0.1 v/v/v cloruro de metileno/metanol/NH_4OH como eluyente produjo 57 mg (94%) del compuesto de la titulación.

PROCEDIMIENTO 21

Sal de 4-(1-(4-Metilsulfonilbenzil)-3-etil-(1 H)-pyrazol4-il)piperidina di-TFA

Paso A: N-tert-Butoxicarbonil-4-piperidina-4-ilacetaldeido.

Se tomó una solución de cloruro de oxalilo (2.4 mL, 27.5 mmol) en 125 mL de cloruro de metileno y se dejó enfriar a 78 °C y se ele agregó DMSO (3.3 mL, 47.1 mmol) de manera lenta. Después de 10 min se adicionó una solución de 2-(N-tert-butioxicarbonilpiperidina-4-i)etanol (4.5 g, 19.6 mmol) en 10 mL cloruro de metileno. La mezcla fue agitada durante 20 min y luego se agregó trietilamine (13.6 mL, 98.1 mmol)

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5390 de nov. 23/82
Ministerio de Justicia

para luego calentar dicha mezcla a temperatura ambiente. Después de 30 min se diluyó la mezcla con etil acetato y se lavó con agua (3x). La porción orgánica se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró. La cromatografía de flash (3/1 hexano/etil acetato) logró producir 3.7 g (83 %) del aldehído deseado.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.13-1.43 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.68-1.77 (m, 2H), 2.04-2.11 (m, 1H), 2.38-2.41 (d, 2H), 2.71-2.8 (m, 2H), 4.04-4.14 (m, 2H), 9.8 (s, 1H).

Paso B: 3-Etil-4-(N-t-butoxicarbonilpiperidina-4-il)-(1H)-pyrazola

Se tomó una solución de N-tert-butoxicarbonilpiperidina-4-ilacetaldehído (4.5 g, 19.8 mmol, del Paso A), y morfolina (1.7 mL, 19.8 mmol) en 100 mL benzeno y se reflujo utilizando un aparato dean-stark. Después de hacer el reflujo durante la noche se concentró la mezcla hasta obtener laanamina. La enamina cruda se disolvió en 40 mL de cloruro de metileno y luego la solución se dejó enfriar a10 °C. Se agregaró cloruro de propionilo (1.7 mL, 19.8 mmol) y luego trietilamina (1.4 mL, 9.9 mmol). La mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente agitándose durante 40 h y luego se concentró. El residuo fue disuelto en 60 mL de etanol e hidrazina agregada (6.2 mL, 198 mmol). La solución se someetió a reflujo por 5 h. Y el solvente se removió, agregándose etil acetato. La capa orgánica se lavó con agua y cloruro de sodio saturado y luego se secó sobre sulfato de magnesio para posteriormente concentrarse. La cromatografía de flash (0.5%

ABDEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5583 de Nov. 23/92
Ministerio de Justicia

metanol/cloruro de imetileno -> 2 % metanol/cloruro de metileno) permitió producir 2.1 g (38 %) del compuesto de la titulación.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$). δ 1.25-1.31 (t, 3H), 1.44-1.57 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.78-1.83 (s, 2H), 2.53-2.6 (m, 1H), 2.62-2.7 (q, 2H), 2.77-2.82 (m, 2H), 4.12-4.23 (m, 2H), 7.32 (s, 1H).

Paso C: 4-(1-(4-Metil sulfonilbenzil)-3-etil-(1 H)-pyrazol-4-il)-N-t-butoxilcarbonilpiperidina

Se tomó un fraco seco y se cargó con 5 mL DMF hidruro de sodio (224 mg, 60 % de dispersión en aceite mineral, 5.6 mmol). Se adicionó una solución de 3-etil-4-(N-t-butoxicarbonilpiperidina-4-il)-(1H)-pyrazole (1.3 g, 4.7 mmol, del Paso B) en 5 mL DMF La mezcla se agitó durante 1h a temperatura ambiente agregándose luego una solución de (4-metilsulfonil)cloruro de benzilo (1.05 g, 5.2 mmol) en 5 mL DMF. Después de 3 h se removió el solvente y el producto fue purificado por HPLC preparativo (35% acetonitrilo/agua -> 85 % acetonitrilo/agua, en fase estacionaria C-18) hasta obtener 0.5 g del producto en forma de productos isoméricos N-alquilación. Los isómeros se prepararon por medio de HPLC preparativo utilizando una fase estacionaria de (Chiracel-OJ, 1/1 hexano/etanol) hasta lograr 210 mg (10 %) del isómero deseado junto con 70 mg (3%) del isómero no deseado. El patrón de sustitución de ambos isómeros se determinó por la diferencia NOE.

TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 0983 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, isómerodeseado). δ 1.25-1.31 (t, 3H), 1.38-1.47 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.8-1.85 (m, 2H), 2.5-2.6 (m, 1H), 2.6-2.66 (q, 2H), 2.75-2.82 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 4.13-4.22 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.28-7.31 (d, 2H), 7.89-7.91 (d, 2H).

Paso D: Sal de 4-(1 -(4-Metilsulfonilbenzil)-3-etil-(1 H)-pyrazol-4-il)piperidina di-TFA

4-((1-(4-Metilsulfonilbenzil)-3-etil)-(1 H)-pyrazol-4-il)-N-t-butoxilcarbonilpiperidina del Paso C se trató con TFA duranete 1 h y se evaporó hasta obtener el compuesto de la titulación en forma de sal TFA.

PROCEDIMIENTO 22

Sal de 4-(2-Benziltiazol-5-il)piperidina di-HCI (Método A)

Paso A: 1-t-Butiloxicarbonil-4-(nitrometilcarbonil) piperidina

A una solución de 1-t-butiloxicarbonilpiperidina-4-ácido carboxílico (22.9 g, 100 mmol) en 200 mL de THF se le agregó diimidazola de carbonilo (20.0 g, 125 mmol) bajo nitrógeno. Se observó efervescencia y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente Se agregaron nitrometano recién destilado (7.4 mL, 135 mmol) seguida de DBU (21.0 mL, 140 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después de la dilución con etil acetato, se lavó la mezcla con 2N HCl y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La evaporación del solvente seguida por la purificación del residuo sobre sílica gel utilizando 1:1 mezcla de etil

RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5590 de Nov. 29/32
Ministerio de Justicia

acetato - hexano con 1% ácido acético como eluyente produjo 25 g de nitrocetona en forma de semi-sólido. Luego se hizo laa remoción de los últimos resíduos del ácido acético mediante azeotropina con tolueno.

^{1}H NMR (CDCl3) 1.48(9H,s); 1.65,1.90,2.65,2.80,4.15 (todos los múltiplos); 5.36(2H,s).

Paso B: 1 t-Butiloxicarbonil-4-(1-hidroxi-2-nitro)etil)piperidina

Se adicionó hidruro de sodio (1.52 g, 40 mmol) por porciones a una suspensión de 1-t-butiloxicarbonil-4-(nitrometilcarbonil) piperidina (10.5 g, 40 mmol) del Paso A en metanol (80 mL) a 0 °C. Después de 6.5 h, el solvente se removió en vacío. El residuo se diluyó con etil acetato y se acgitó con 2N HCl y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La remoción del solvente produjo 9.1 g del producto deseado en forma de sólido amorfo

^{1}H NMR(CDCl$_3$) 1.45(9H,s); 4.45(2H, m); 1.3,1.65,1.85,2.7,4.2 (múltiplos)

Paso C: 1-t-Butiloxicarbonil-4-(1-hidroxi-2-amino)etilpiperidina

A una suspensión agitada de 1 t-butiloxicarbonil-4-(1-hidroxi-2-nitro)etil)piperidina (9.0 g, 33 mmol) del Paso B en metanol anhidro (100 mL),10% Pd-C (2.0 g) seguida de formato de amonio (12.6 g, 200 mmol) se hizo la adición cuidadosamente. La mezcla de reacción se agitó 1.5 días a

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5208 de 1992 20/32
Ministerio de Justicia

temperatura ambiente. El catalizador se filtró por medio de una almohadilla de celita y se lavó con metanol. El filtrado luego se concentró después de adicionarle 42 mL de trietilamina para liberar el producto de las sales del ácido fórmico. El residuo se purificó sobre sílica gel utilizando una mezcla de 10:10:1 de etilacetato, hexano e NH_4OH como solvente hasta obtener 6.9 g del amino alcohol deseado en forma de sólido blanco después de hacer una aceotropía con tolueno..

^1H NMR (CDCl3): 1.5(9H,s); 3.6(2H,s)1.2, 1.75, 2.6, 3.24, 3.4, 4.15 (todos múltiples).

Paso D: 1-t-Butiloxicarbonil-4-(1 hidroxi-2-phenilacetilamino)etilpiperidina

Se adicionó cloruro de fenilacetilo (0.44 mL, 3.3 mmol)gota a gota a una mezcla de 1-t-butiloxicarbonil-4-(1 hidroxi-2-amino)etilpiperidina (0.732 g, 3 mmol) del Paso C y trietilamina (0,465 mL, 3.3 mmol) en cloruro de metileno (15 mL) a una temperatura de baño de hielo y posteriormente este baño se removió. Luego de agitar durante 3 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dejó diluir con etil acetato y luego se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La remoción del solvente permitió obtener un producto crudo que se utilizó en el siguiente paso sin más purificación

^1H NMR (CDCl3) 1.45(9H,s); 3.42(2H,s); 1.2, 1.75, 2.6, 3.2, 3.42, 4.12 (todos múltiples).

ADRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5090 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Paso E: 1 -t-Butiloxicarbonil-4-(2-fenilacetamido)acetilpiperidina

A una solución agitada de 1-t-butiloxicarbonil4-(1-hidroxi-2-feenilacetilamino)etilpiperidina del Paso D en acetona a temperatura de baño de hielo se le adicionó el reactivo 8 N Jones hasta cuando se logró la presistencia de color naranja de dicho reactivo. Después de agitar durante 0.5 h, se adicionó 0.2 mL de isopropanol y la agitación se continuó durante 0.5 h. El solvente se removió *al vacío* y el residuo se dividió entre agua y etil acetato. La fase orgánico se laavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La remoción del solvente produjo un aceite que se purificó sobre sílica gel utilizando 1: etil acetato - hexano como solvente hasta obtener 606 mg de tla cetona deseada en forma de aceite.

^{1}H NMR (CDCI3): 1.46(9H,s); 3.62(2H,s); 4.18(2H,d, 3=2); 1.45, 1.8, 2.5, 2.78, 4.1, 7.35,7.4 (todos múltiples)

Paso F: 1-t-Butiloxicarbonil-4-(2-benciltiazol-5-il)piperidina

Se tomó una mezcla de 1-t-butiloxicarbonil-4-(2-fenilacetamido)acetilpiperidina (595 mg, 1.653 mmol) del Paso E y reactivo de Lawesson´s (607 mg, 1.66 mmol) en mL de tolueno y se calentó a 120 °C durante 3.5 h. Después del enfriado, se adicionaron una mezcla de 3:1 de etil acetato y cloruro de metileno y solución de bicarbonato de sodio saturada y luego dicha mezcla fue agitada durante 0.5 h. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera. La remoción del solvente permitió obtener un producto crudo que se

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 0096 de Nov 29/82
Ministerio de Justicia

purificó sobre sílica gel utilizando una mezcla 2:3 de etil acetato -hexano como solvente hasta obtener 330 mg del producto deseado.

^{1}H NMR (CDCl3): 1.45(9H,s); 4.4(2H,s); 7.46(1H.s); 1.58, 1.95, 2.85, 2.95, 4.2 (todos múltiples).

Paso G: di-hidrocloruro 4-(2-Benziltiazol-5-il)piperidina

Se adicionó acetil cloruro (0.3 mL) gota a gota a una solución 1-t-butiloxicarbonil4-(2-benziltiazol-5-il)piperidina del Paso F en metanol (2 mL) a temperatura de baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 3.5 h mientras se calentabaa a temperatura ambiente. La remoción del solvente *al vacío* produjo la amina deseada en forma de sólido vidrioso.

^{1}H NMR (CD$_3$OD): 4.58(2H,s); 8.02(1H,s); 1.94, 2.24.3.15, 3.35, 3.45 (todos múltiples).

PROCEDIMIENTO 23

Sal de di-HCl 4-(2-Benziltiazol-5-il)piperidina (Método B)

Paso A: 1-t-Butiloxicarbonil-4-(2-hidroxietil)piperidina

Se tomó una mezcla de 4-(2-hidroxietil) piperidina (5.0 g, 40 mmol), di-t-butil dicarbonato (10.9 g, 50 mmol), y trietilamina (7mL, 50 mmol) rn 100 mL de cloruro de metileno anhidro y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los elementos volátiles se removieron *al vacío* y el aceite resultante se purificó sobre sílica gel en columna utilizando 20% etil acetato en hexano como eluyente hasta obtener 7.9 g del producto deseado en forma de aceite incoloro.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5596 de Nov 28/02
Ministerio de Justicia

Paso B: 1-t-Butiloxicarbonil-4-formililmetilpiperidina

Se adicionó cloruro de oxalil (2.2 mL, 25 mmol) a 75 mL de cloruro de metileno anhidro a -78°C. Luego se adicionó DMSO (3.5 mL, 50 mmol) gota a gota durante 5 min, y la mezcla resultante se agitó durante durante 15 min. 1-t-Butiloxicarbonil-4-2~hidroxietil)piperidina (2.29 g, 10 mmol, Paso A) se disolvió en 5 mL de cloruro de metileno anhidro y se agregó durante 10 min a la mezcla anteriormente descrita. Después de agitar 30 min, se adicionó DWA (17.4 mL, 100 mmol) durante 10 min. La mezcla fue luego calentada a 0 °C y se conservó a dicha temperatura durante 1 h. Después de neutralizar con agua, la mezcla de reacción se diluyó con 75 mL y las capas fueron separadas. La fase orgánica se lavó con 3 x 50 ml de agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La remoción del solvente permitió obtener un aceite, el cual se purificó sobre sílica gel utilizando 20% etil acetato en hexano hasta lograr 2.05 g del aldehído deseado que se endureció durante la noche hasta convertirse en un sólido aceitoso.

NMR: δ2.15 (2H, d, J=3); 9.8 (1H,s); 1.2, 1.5, 1.7,2.75, 4.1 (todos múltiples)

Paso C: 1-t-Butiloxicarbonil-4-(α-bromo-formilmetil)piperidina

Se tomó una mezcla de 1-t-Butiloxicarbonil-4-(formilmetilpiperidina (0.57 g, 2.25 mmol, Paso B), ácido 3,3-dibromo-Meldrum´s (0.75 g, 2.5 mmol) en 10 mL de éter anhidro y se agitó durante 2 días a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con etil acetato

GABRIEL FUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5995 de Nov 29/82
Ministerio de Justicia

y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La remoción del solvente y la purificación sobre sílica gel utilizando 20% etil acetato en hexano como solvente produjo 59% del aldehído de bromo puro en forma de aceite incoloro.

^{1}HNMR: δ (CDCl3) :4.04 (IH,dd; J=1.5;2); 9.46 (1H,d; J=1.5)1.35, 1.7, 1.95,2.1,2.75, 4.2 (todos múltiples)

Paso D: 1-t-Butiloxicarbonil4-(2-benziltiazol-5-il)piperidina

Se tomó una mezcla de 1-t-butiloxicarbonil4-(α-bromo-formilmetil)piperidina (612 mg, 2 mmol), benzil tioamida (500 mg, 2.55 mmol) en 10 mL de tolueno anhidro y se calentó al reflujo durante 6 h. El solvente luego fue removido y el residuo se purificó sobre sílica gel utilizando 25% etil acetato en hexano en forma de solvente hasta obtener 350 mg del tiazol deseado en forma de aceite.

^{1}H NMR (CDCl3): 1.45(9H,s); 4.4(2H,s); 7.46(1H.s); 1.58, 1.95, 2.85, 2.95, 4.2 (todos múltiples).

Paso E: di-hidrocloruro de 4-(2-Benziltiazol-5-il)piperidina

El compuesto de la titulación se preparó por remoción del grupo protector de 1-t-butiloxicarbonil-4-(2-benziltiazol-5-il)piperidina según se describió en el Ejemplo 22, Paso G.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5096 de Nov. 29/32
Ministerio de Justicia

PROCEDIMIENTO 24

4-(2-Bencil-4-metiltiazol-5-il)piperidina

La tiazola de la titulación se preparó de acuerdo con el método descrito en el PROCEDIMIENTO 22 substituyendo el nitroetano por nitrometano del Paso A.

PROCEDIMIENTO 25

4-(2-Benzil-4-etiltiazol-5-il)piperidina

El compuesto de la titulación se obtuvo mediante el PROCEDIMIENTO descrito en el PROCEDIMIENTO 22 substituyendo el nitropropano por nitrometano del Paso A.

PROCEDIMIENTO 26

Sal de di-HCl 4-(2-(2-Pridilmetil)tiazol-5-il)piperidina

Paso A: 1-t-Butiloxicarbonil-4-((1 hidroxi)-2-(2-piridilmetil)carbonilamino)etilpiperidina

A 0.361 g (2.08 mmol) de hidrocloruro de ácido 2-piridiloacético en 8 mL de hidrocloruro de metileno, se le adicionaron 0.337 g (2.5 mmol) de 1-hidroxibenzotriazola, 0.478 g (2.5 mmol) de EDC y 0.57 mL(5.2 mmol) de N-metilmorfolina. Después de 10 min se agregaron 0.508 g (2.08 mmol) de 1-t-butiloxicarbonil-4-(2-amino-1-hidroxi)etilpiperidina tomada del ROCEDIMIENTO 22, Paso C y la solución se agitó durante la noche. La reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con cloruro de metileno. Laca combinada de cloruro de metileno se lavó con salmuera y se secó para posteriormente concentrarse. El residuo fue cromatografiado sobre una

ISABEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov 23/82
Ministerio de Justicia

columna de flash utilizando un gradiente de 5-10% metanol en etil acetato que contenía 1% trietilamina para aislar 0.68 g del producto deseado.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.24 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.58 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.6 (br, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.12 (br, 2H), 7.22 (m, 1H), 7..29 (d, 1H), 7.69 (m, 1H), 852 (m, 1H).

Paso B: 1-t-Butiloxicarbonil-4-(2-(2-piridilmetil)carbonilamino)acetilpiperidina

A una solución de 0.22 mL (3.2 mmol) de DMSO en 1 mL de cloruro de metileno enfriado en baño de acetona en hielo seco, se le adicionó 0.14 mL (1.6 mmol) de cloruro de oxalilo. Después de 0.5 h, se adicionó 0.145 g de 1-t-butiloxicarbonil4-((1-hidroxi)-2-(2-pyridilmetil)carbonilamino)etilpiperidina (Paso A) en 1 mLde cloruro de metileno. Después de 1 h, se adicionó 0.89 mL (6.38 mmol) de trietilamina, y el baño en frío se removió y luego la reacción se agitó durante 1.5 h. La solución se dividió entre agua y cloruro de metileno. La capa oráanica se alavó con salmuera, se secó y concentró. El residuo fue luego purificado sobre una placa de preparación de TLC utilizando 5% metanol - etil acetato como eluyente hasta suministrar 67 mg del producto deseado.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.45 (s, 9H),1.5-2.0 (m, 4H), 2.53 (m, 1H), 2.77 (br, 2H), 3.79 (s, 2H), 4.1 (br, 2H), 4.22 (d, 2H), 7.2-8.0 (m, 3H), 8.61 (d, 1H).

ABIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov 29/82
Ministerio de Justicia

Paso C: 1-t-Butiloxicarbonil-4-(2-(2-piridilmetil)tiasola-5-il)piperidina

El compuesto de la titulación se preparó haciendo reaccionar 1-t-butiloxicarbonil-4-(2-(2-pyridilmetil)carbonilamino)acetilpiperidina (Paso B) con un reactivo de Lawesson´s como se describió en el PROCEDIMIENTO 22, Paso F.

^{1}HNMR ($CDCl_3$): δ 1.47 (s, 9H), 1.6 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 2.82 (br, 2H), 2.94 (m, 1H), 4.17 (br, 2H), 4.48 (s, 2H), 7.2-7.8 (m, 4H), 8.6 (br, 1H).

Paso D: Sal de di-HCl 4-(2-(2-Piridilmetil)tiazola-5-il)piperidina

La remoción del grupo protector t-butiloxicarbonil como se describió en el Procedimiento 22, Paso C proporcionó el compuesto de la titulación.

PROCEDIMIENTO 27

Sal di-TFA 4-(Imidazo[1 ,2-a]pyridina-3-il)piperidina

Paso A: 1-(t-Butoxicarbonil)-4-(imidazo[1,2-a]pyridin-3-il)piperidina

A una solución de 1.15 g de 1 (t-butoxicarbonil)-4-(1 -bromo-2-oxoetil)piperidina (del Procedimiento 23, Paso C) en 15 mL de etanol se adicionó 388 mg de 2-aminopiridina. Después de hacer reflujo durante 18 h, se evapoó el solvente. La mezcla se dividió entre etil acetato y la bicarbonato de sodio saturado en solución. La capa acuosa se extrajo con etil acetato (3x). La fase orgánica combinada se lavó con

ABRIEL RUEDA CUADRO
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov 29/32
Ministerio de Justicia

salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró posteriormente. El residuo se purificó por medio de cromatografía de flash con 50% etil acetato en hexanos, y después se aplicó 100% etil acetato hasta obtener 401 mg del compuesto de la titulación en forma de sólido.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.48 (s, 9H), 1.70 (m, 2H), 2.06 (d, J = 13Hz, 2H), 2.93-3.02 (m, 3H), 4.26 (br, 2H), 6.87 (t, J = 6.8 Hz, 1H). 7.21(m, IH), 7.44(s, 1H), 7. 69(d, J=9.2 Hz,1H), 7.99 (d, J = 6.9 Hz, 1H).

Paso B: Sal di-TFA 4-lmidazo[1,2-a]piridin-3-il)piperidina

A 100 mg de 1-(t-butoxicarbonil)4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)piperidina del Paso A se le adicionó 2 mL TFA. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida hasta lograr 180 mg de un aceite viscoso.

PROCEDIMIENTO 28

Sal TFA 4-(7-t-Butilimidazo[1 ,2-a]pyridin-3-il)piperidina

Paso A: 2-Amino-4-t-butilpiridina

A 790 mg de amida de sodio se le adicionaron 20 mL de N,N-dimetilanilina y 2.74 g de 4-t-butil pyridina a temperatura ambienete. La mezcla se agitó a 150 °C durante 6 h. Durante este período, se adicionaron 3 porciones más de amida de sodio (790 mg cada una). La reacción se dejó enfriar hasta alcanzar laa temperatura ambiente. La mezcla luego se dividió entre etil acetato y agua. La capa acusa se extrajo

ABEL PIERA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5206 de Nov 29/82
Ministerio de Justicia

con etil acetato (3x). Posteriormente la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo fue purificado por medio de cromatografía flash con 50% etil acetato en hexanos seguido de 100% etil acetato hasta lograr 1.68 g del compuesto de la titulación en forma de sólido:

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.21 (s, 9H), 6.44 (t, 1H), 6.6.62 (dd, J=5.5 Hz y, IH), 7.94 (d, J = 5.5Hz, 1H).

Paso B: 1-(t-Butoxicarbonil)-4-(7-t-butilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)piperidina

El compuesto de la titulación se preparó a partir de 470 mg de 1-(t-butoxicarbonil)-4-(1-bromo-2-oxoetil)piperidina (del Procedimiento 23, Paso C) y 277 mg de 2-amino-4-t-butil pyridina (del Paso A) en 12 mL de etanol utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 235 , Paso A hasta obtener 130 mg del compuesto de la titulación en forma de sólido.

Paso C: Sal TFA 4-(7-t-Butilimidazo[1,2-a]pyridin-3-il)piperidina

El compuesto de la titulación se preparó a partir de 35 mg de 1-(t-butoxicarbonil)-4-((7-t-butil)imidazo[1,2-a]pyridin-3-il)piperidina (del Paso B) en 2 mL de TFA, utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Procedimiento 27, Paso B hasta lograr 60 mg del compuesto de la titulación en forma de aceite viscoso.

GABRIEL VEGA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5906 de Nov 29/32
Ministerio de Justicia

PROCEDIMIENTO 29

Sal de 4-(2-Etil-5,6,7,8-tetrahidromidazol[1,2-alpiridin-3-il)piperidina, ácido acético

Paso A: 2-Etil-imidazol[1,2-alpiridina

El compuesto de la titulación se preparó a paartir de 2-aminopiridina y 1-bromo-2-butanona, aplicando procedimientos análogos a los que aparecen descritos en el Procedimiento 27 Paso A.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.34 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.82 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 6.70 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.32 (s, 3H), 7.51 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 6.6, 0.9 Hz, 1H).

Paso B: 3-Bromo-2-etil-imidazol[1,2-a]piridina

A una solución de 2-etil-imidazol[1,2-a]piridina (2.17 g, 14.9 mmol) en etanol (25 mL) se le adicionó bromo (2.0 g, 12.5 mmol) en agua (5 mL) gota a gota a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, se evaporó el etanol bajo presión reducida. El residuo se basifico con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con cloruro de metileno (3X). La fase orgánica se lavo con sal muera y se seco sobre sulfato de magnesio anhidro. La concentración fue seguida por cromatografía de flash eluyéndose con 20% etil acetato en hexanos, después de 50% etil acetato en hexanos hasta lograr el compuesto de la titulación (1.88 g) en forma de aceite viscoso.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5396 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.36 (t, J=7.5 Hz, 3H), 2.83 (q, J=7.6 Hz, 2H), 6.88 (t, J=6.8 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.55 (dd, J=8.9, 0.9 Hz, 1H), 8.05 (dd, J=6.9, 1.2 Hz, 1H).

Paso C: 2-Etil-3-(4-piridil)-imidazol[1,2-a]piridina

Una solución de 3-bromo-2-etil-imidazol[1,2-a]piridina (1.4 g, 6.28 mmol), 4-tributilstanilpiridina (2.31 g, 6.28 mmol) y Pd(II) $(Ph_3P)_2Cl_2$ (442 mg, 0.63 mmol) en tolueno (5 mL) se le adicionó cloruro de litio (26.7 mg, 0.63). Después de hacer reflujo durante 18 horas, la mezcla se dividió entre etil acetato y bicarbonato de sodio acuoso. La capa acuosa fue extraída con etil acetato (3X). La fase orgánica combinada se lavo con sal muera y se seco sobre sulfato de magnesio anhidro. La concentración fue seguida por cromatografía de flasH eluyéndose con 100% etil acetato, luego 10% metanol en cloruro de metilo hasta conseguir el compuesto de la titulación (543 mg) en forma de aceite viscoso.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.36 (t, J=7.5 Hz, 3H), 2.84 (q, J=7.5 Hz, 2H), 6.68 (dt, J=6.8, 1.1 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.39 (dd, J=5.9, 1.6 Hz, 2H), 7.61 (dd, J=8.9, 1.0 Hz, 1H), 8.75 (d, J=5.9 Hz, 2H).

Paso D: Sal del ácido acético 4-(2-Etil-5,6,7,8-tetrahidroimidazol[1,2-a]piridin-3-il)piperidina.

Una solución de 2-etil-3-(4-piridil)-imidazol[1,2-a]piridina (700 mg, 3.13 mmol) en etanol (12 mL) y ácido acético (4 mL) se hidrogeno utilizando óxido de Platino (IV) (40 mg) bajo 40 psi de gas Hz en un agitador Parr a

G. ABRIEL [illegible] CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5095 de Nov. 23/82
Ministerio de Justicia

temperatura ambiente durante 18 horas.

La mezcla se filtro a través de una celite y se concentró hasta obtener el compuesto de la titulación (1.47 g) en forma de aceite viscoso.

PROCEDIMIENTO 30

4-(2-Benziloxazol-5-il)piperidina

Paso A: Acido 1-Benzoilisonipecotico

A una solución de 10 g de ácido isonipecotico en 100 mL de agua se le adicionó 31 mL de 5 N NaOH a 0°C. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 0.5 horas. La reacción se dejo enfriar nuevamente a 0°C y se le adicionó 11.97 g de cloruro de benzoilo. La reacción se calentó luego a temperatura ambiente y se agito durante 1.5 horas. Luego se le agrego HCl concentrado hasta cuando se formo un precipitado. La mezcla se extrajo con 3x150 mL de etil acetato y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporo bajo presión reducida y el residuo se disolvió en cloruro de metileno. Luego se le adicionó el eter lentamente para precipitar el producto que fue filtrado hasta obtener 8 g del compuesto de la titulación.

^{1}H NMR (500 MHz) 1.83 (m, 3H), 2.10 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.38 (m, 5H).

Paso B: 4-Hidroximetil-1-benzoilpiperidina

ABDIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5296 de Nov. 23/92
Ministerio de Justicia

A una solución de 2 g del ácido 1-benzoilisonipecotico (Paso A) en 50 mL THF a 0°C se le agregaron 1.47 de trietilamina y 1.99 g de cloroformato de isobutilo. La reacción se agito durante 1 hora a 0°C. A una solución de 1.10 g de borohidruro de sodio en 30 mL DMF a 0°C se le adicionó lentamente la mezcla THF descrita anteriormente. La reacción se agito nuevamente durante 1 hora a 0°C. El agua (80 mL) se le agrego lentamente a la reacción y la mezcla se extrajo en 5x80 mL etil acetato y luego las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. El solvente luego se evaporo bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de flash con 1:1 hexano: etil acetato seguido de hexano: etil acetato: metanol, 50:50:5 hasta obtener 1.865 g del compuesto de la titulación.
ESI-MS 219.9 (M+H); HPLC A: 2.34 min. (65148-258).

Paso C: 1-Benzoilpiperidina-4-carboxaldehido.

A 1.99 g de sulfóxido de dimetilo en 45 mL cloruro de metileno a -78°C se le adicionó 2.16 g de cloruro de oxalilo. Después de 10 minutos, se adicionó 1.865 g de 4-hidroximetil-N-benzoilpiperidina (Paso B) en 15 mL de cloruro de metileno a -78°C y se agito durante 30 minutos. Se adicionó DIEA (5.49 mL) y la mezcla se agito durante otros 30 minutos a -78°C, y luego se calentó a temperatura ambiente y se agito durante otros 30 minutos. La reacción fue neutralizada con 50 mL de agua y se extrajo con 3x50 mL de cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo fue cromatografiado con 2:1 hexano: etil acetato seguido de 1:1 hexano: etil acetato hasta obtener 1.445 g del compuesto

ABRIEL RUEDA CHEDID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5396 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

de la titulación.

^{1}H NMR (500 MHz) 1.72 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 7.39 (m, 5H), 9.72 (m, 1H).

Paso D: Piperidina 4-(1-hidroxi-prop-2-enil)-1-benzolil

A una solución de 500 mg de 1-benzoilpiperidina-4-carboxaldehido (Paso C) en 10 mL THF a -78°C, se le adicionó 2.99 mmol de bromuro de vinil magnesio. La solución se calentó a 0°C y se agito durante 1 hora. La reacción fue neutralizada en 15 mL de cloruro de amonio acuoso y se extrajo con 3x20 mL de eter y las capas orgánicas fueron secadas sobre sulfato de magnesio. El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo se purifico por cromatografia de flash con 2:1 hexano: etil acetato seguido de 1:1 hexano: etil acetato seguido de hexano: etil acetato: metanol, 50:50:5 hasta obtener 411 mg del compuesto de la titulación.

^{1}H NMR (500 MHz) 1.31 (m, 2H), 1.74 (m, 5H), 2.69 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 5.22 (dd, 2H), 5.84 (m, 1H), 7.43 (m, 5h).

Paso E: 4-(1-Fenilacetioxi-prop-2-enil)-1-benzoilpiperidina

A 264 mg de 4-(1-hidroxi-prop-2-enil)-1-benzoilpiperidina (Paso D) en 5 mL DMF se le adicionó 220 mg de ácido fenil acético, 292 mg de 1-hidroxibenzotriazola, 414 mg de EDC, y 419 mg de DIEA. La reacción se agito a temperatura ambiente durante la noche. La solución fue

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

diluida con 50 mL de eter y se lavo con 2x40 mL de agua. Las capas acuosas fueron luego extraídas con 2x50 mL de eter y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporo bajo presión reducida y el residuo se purifico mediante cromatografia de flash con 4:1 hexano: etil acetato seguido de 2:1 hexano: etil acetato hasta obtener 123 mg del compuesto de la titulación.
ESI:MS 364.1 (M+H).

Paso F: 1-Benzoil-4-(2-benziloxazol-5-il)piperidina.

El ozono llego al estado de burbuja a través de una solución de 120 mg de 4-(1-fenilacetiloxi-prop-2-enil)-1-benzoilpiperidina (Paso E) en 8 mL cloruro de metileno a -78°C hasta cuando la reacción se torno azul. A esta solución se le agregaron 205 mg de sulfuro de metilo y la reacción se agito a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporo bajo presión reducida hasta obtener 121 mg del residuo. El residuo se disolvió en 3 mL del ácido acético y 76 mg de acetato de amonio se agrego luego. La reacción fue agitada 110°C durante 2.5 horas, agragandósele 20 mL de agua y luego la mezcla se extrajo con 3x20 mL de cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporo bajo presión reducida y el residuo fue luego purificado por medio de cromatografía de flash con 2:1 hexano: etil acetato seguido de 1:1 hexano: etil acetato seguido de hexano: etil acetato: metanol, 50:50:5 hasta obtener 40 mg del compuesto de la titulación.
ESI-MS 347.0 (M+H); HPLC A: 3.68 min.

ABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5336 de Nov 23/82
Ministerio de Justicia

Paso G: 4-(2-Benziloxazol-5-il)piperidina

A 40 mg de 1-benzoil-4-(2-benziloxazol-5-il)piperidina (Paso F) en 4.5 mL metanol y 0.5 mL agua se le agregaron 260 mg de hidróxido de potasio. La reacción se agito a 80°C durante la noche, agregandósele luego 20 mL de agua y la mezcla se extrajo con 3x20 mL de etil acetato. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporo bajo presión reducida hasta obtener 22 mg del compuesto de la titulación.

ESI-MS 242.9 (M+H); HPLC A: 2.29 min.

PROCEDIMIENTO 31

4-(2-benzil-1,3-imidazol-5-il)piperidina

Paso A: 4-Bromoacetil-1-(t-butoxicarbonil)piperidina.

A una solución recién preparada de LDA a partir de la siisopropilamina (0.61 g, 6.0 mmol) y n-butil litio (2.2 mL, 2.5 M sol'n. In hexano) en 10 mL de THF a -78°C se le agrego una solución de 4-acetil-1-(t-butoxicarbonil)piperidina (1.0 g, 4.7 mmol) en 2.0 mL THF y la mezcla resultante se agito durante 20 minutos. Se adicionó una mezcla de cloruro de trimetilsililo y trietilamina (1.37 mL, 10.8 mmol y 2.16 mL, 15.5 mmol) y luego la mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agito por 1 hora más. Todas las materia volátiles se removieron y el silil enol eter crudo se disolvió en 10 mL de THF y luego la mezcla se dejo enfriar a 0°C. A esta mezcla se le adicionó en forma sucesiva óxido de propileno (1.0 mL) y NBS (1.0 g) y luego la mezcla se agito durante 15 minutos, neutralizándose con bicarbonato de sodio saturado seguido por extracción con

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5806 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

cloruro de metileno. La capa de cloruro de metileno se lavo con sal muera, se seco, evaporo y purifico por medio de cromatografía de columna de silica. La elusión con cloruro de metileno y eter (19:1) produjo el compuesto de la titulación (1.11 g) en forma de sólido amarillo.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 4.16 (s, 2H), 4.12 (m, 2H), 2.79-2.84 (m, 3H), 1.47 (s, 3H).

Paso B: 4-(2-(2,6-Diclorobenzil)-1,3-imidazol-5-il)-1-(t-butoxicarbonil)piperidina

Una mezcla del compuesto de bromo (0.4 g, 1.36 mmol) del Paso A y 2,6-diclorofenilacetamidina (0.55 g, 2.7 mmol) en 30 mL de cloroformo se sometió a reflujo durante 4 horas. Luego la mezcla de réaccion se filtró y el filtrado se evaporó y purificó por cromatografía de columna de silice. La elusión hecha con hexano: etil acetato: metanol 49:49:2 produjo (0.28 g) del compuesto de la titulación.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35-7.15 (m, 3H), 6.55 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.14 (br, 2H), 2.81-2.69 (m, 3H), 1.46 (s, 3H).

Paso C: 4-((2-Benzil)-1,3-imidazol-5-il)-1-(t-butoxicarbonil)piperidina

Una mezcla de 4-(2-(2,6-diclorobenzil)-1,3-imidazol-5-il)-1-(t-butoxicarbonil)piperidina (0.51 g, 1.24 mmol) del Paso B, Pd/C (0.13 g) y formato de amonio (1.5 g, 24.8 mmol) en 8 mL de metanol se sometió a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró y luego el filtrado se evaporo. El residuo se dividió entre cloruro de metilo y agua

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5596 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

(200 mL). La capa de cloruro de metileno se lavo con sal muera, se seco evaporo y purifico por medio de cromatografía de columna de silice. La elusión con 3% cloruro metanol-metileno produjo (0.35 g) del compuesto de la titulación.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.34-7.22 (m, 5H), 6.58 (s, 1H), 4.18 (br, 2H), 4.08 (s, 2H), 2.71 (br, 2H), 2.68 (m, 1H), 1.47 (s, 3H).

Paso D: Hidrocloruro 4-(2-Benzil-1,3-imidazol-5-il)piperidina

A 4-((2-benzil)-1,3-imidazol-5-il)-1-(t-butoxicarbonil) piperidina (0.16 g) del Paso C en 2 mL de etil acetato a 0°C se le agrego una solución saturada de 2 mL de HCl en etil acetato. La mezcla de reacción se agito durante 30 minutos. La evaporación del etil acetato fue seguida de trituración del aceite resultante produciendo (0.15 g) del compuesto de la titulación.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.40-7.29 (m, 6H), 4.32 (s, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.31-3.01 (m, 3H), 2.24 (m, 2H), 1.92 (m, 2H).

PROCEDIMIENTO 32

4-((2-Benzil-4-etil)-1,3-imidazol-5-il)piperidina

Paso A: 4-((2-Benzil-4-yodo)-1,3-imidazol-5-il)-1-(t-butoxicarbonil)piperidina

A una mezcla de 4-((2-benzil)-1,3-imidazol-5-il)-1-(t-butoxicarbonil)piperidina (0.15 g, 0.43 mmol), yodo (0.16 g,

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5096 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

0.65 mmol) y yoduro de potasio (0.22 g, 1.3 mmol) en 4 mL THF: agua (1:1) se le adicionó una solución de hidróxido de sodio (0.5 mL) y se agito a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de confirmar la finalización de la reacción por medio de TLC, la reacción se neutralizó con una solución saturada de tiosulfato de sodio y el pH se ajusto a 7-8. La mezcla resultante se extrajo con etil acetato. La capa de etil acetato se lavo con sal muera, se seco, evaporo y purifico por medio de cromatografía de columna de silice. La elusión con 1% cloruro de metanol-metileno produjo (0.17 g) del compuesto del título.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32-7.22 (m, 5H), 4.13 (br, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.74 (m, 3H), 1.47 (s, 3H).

Paso B: 4-((2-Benzil-4-etenil)-1,3-imidazol-5-il)-1-(t-butoxicarbonil)piperidina

Una mezcla de 4-((2-benzil-4-yodo)-1,3-imidazol-5-il)-1-(t-butoxicarbonil)piperidina (0.17 g, 0.36 mmol) del Paso A, tri-n-butil viniltin (0.17 g, 0.54 mmol) y tetraquistrifenilfosfonil paladio (0.020 g) en 4 mL tolueno se agito a 100-110°C hasta cuando se completo la reacción por medio de TLC. La evaporación de las materias volátiles seguidas por purificación mediante columna de silice y elusión con 1% cloruro de metanol-metileno produjo (0.061 g) del compuesto del título.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36-7.26 (m, 5H), 6.61-6.55 (m, 1H), 5.10 (m, 2H), 4.33 (br, 2H), 4.13 (s, 2H), 1.47 (s, 3H).

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución [illegible] de Nov. 28/92
Ministerio de Justicia

Paso C: 4-((2-Benzil-4-etil)-1,3-imidazol-2-il)-1-(t-butoxicarbonil)piperidina

Una mezcla de 4-((2-benzil-4-etenil)-1,3-imidazol-5-il)-1-(t-butoxicarbonil)piperidina (0.073 g) del Paso B, en 3.0 mL metanol se hidrogeno sobre Pd/C (5 mg) a temperatura ambiente. La evaporación de las materias volátiles seguidas por la purificación por medio de cromatografía preparativa de silice y elusión con 1% cloruro de metanol-metileno produjo (0.043 g) del compuesto del título.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.31-7.20 (m, 5H), 4.19 (br, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.74-2.66 (m, 3H), 2.51 8q, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.15 (t, 3H).

Paso D: Di-hidrocloruro de 4-((2-Benzil-4-etil)-1,3-imidazol-2-il)piperidina

A 4-((2-Benzil-4-etil)-1,3-imidazol-2-il)-1-(t-butoxicarbonil)piperidina (0.043 g) del Paso C en 1.0 mL etil acetato a 0°C se le adicionó una solución 2.0 mL saturada de HCl en etil acetato. La mezcla de reacción se agito durante 30 minutos. La evaporación del etil acetato fue seguida por trituración del aceite resultante y produjo (0.038 g) del compuesto del título.

PROCEDIMIENTO 33

4-(2-etil-4,5,6,7-tetrahidro-(2H)-indazol-3-il)-1-piperidina

Paso A: (1-benzilpiperdin-4-il)-(ciclohexanon-2-il)cetona

A una suspensión de 1.60 g 60% de hidruro de sodio en 10

ABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 23/82
Ministerio de Justicia

mL de THF seco se le adicionó una solución de 1.963 g (20 mmole) ciclohexano y 9.893 g (40 mmole) de etil ester del ácido 1-benzilpiperdina-4-carboxílico en 30 mL THF. Esta mezcla se calentó al reflujo durante la noche. El procedimiento fue seguido por silica gel FC (15-50% etil acetato en hexanos con 1% trietilamina) hasta lograr 4.4 g del producto que contenía aproximadamente una relación molar de 5.7:1 del ester etilo del ácido 1-benzilpiperdina-4-carboxílico y compuesto de la titulación.

ESI-MS 300.3 (M+H), HPLC A: 2.90 y 3.57 min. (para formas tautoméricas).

Paso B: 4-(2-Etil-4,5,6,7-tetrahidro-(2H)-indazol-3-il)-1-benzilpiperidina

El compuesto de la titulación se preparo a partir de la (1-benzilpiperdin-4-il)-(ciclohexanon-2-il)cetona semi-cruda del Paso A y 34% etilhidrazina acuosa en 4:1 acetonitrilo y agua a temperatura ambiente. Lo anterior produjo una relación de 8:1 en etil pirazolas isoméricas en favor del compuesto del título. (Nota: El uso del oxalato etil hidracina en presencia de DIEA produjo una relación aproximada de 2:1 de los mismos isómeros). El etil ester del ácido 1-benzilpiperdina-4-carboxílico presente en la ß-dicetona de partida se retiro después de la saponificación del producto crudo con hidróxido de sodio en una mezcla de agua y etanol seguida por el procedimiento extractivo. El etil isómero deseado es el isómero R^f más elevado. Este se aisló sobre cromatografía de silica gel (60-100% etil acetato en hexanos y 5-20% metanol en etil acetato, ambos con 1% trietilamina).

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5390 de Nov. 29/02
Ministerio de Justicia

^{1}H NMR (500 MHz) δ 7.33-7.36 (m, 4H), 7.26-7.30 (m, 1H), 4.07 (q, 7.2 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.00-3.03 (m, 2H), 2.64-2.66 (m, 2H), 2.60-2.63 (m, 2H), 2.57-2.63 (m, 1H), 1.96-2.08 (m, 4h), 1.69-1.81 (m, 6H), 1.39 (t, 7.2 Hz, 3H). La identidad del compuesto del título se confirmo mediante la espectroscopia de diferencia NOE.

Paso C: 4-(2-Etil-4,5,6,7-tetrahidro-(2H)-indazol-3-il)piperidina

Se tomo una mezcla de 0.273 g 4-(2-etil-4,5,6,7-tetrahidro-(2H)-indazol-3-il)-1-benzilpiperidina del Paso B descrito anteriormente, 0.789 g de formato de amonio, y 35 mg 20% $Pd(OH)_2$ en 6 mL metanol y se calentó 0 65°C durante 1 hora. La estructura acuosa básica con extracción de eter produjo 0.192 g del compuesto de la titulación en forma de sólido incoloro (97%).

^{1}H NMR (500 MHz) δ 4.08 (q. 7.2 Hz, 2H), 3.19 (br d, 11.9 Hz, 2H), 2.71-2.77 (m, 1H), 2.68-2.74 (m, 2H), 2.64-2.66 (m, 2H), 2.60-2.62 (m, 2H), 1.82-1.91 (m, 2H), 1.71-1.80 (m, 6H), 1.40 (t, 7.2 Hz, 3H). La identidad del compuesto del título se confirmo nuevamente mediante la espectroscopia de diferencia NOE.

PROCEDIMIENTO 34

4-(4,5,6,7-Tetrahidro-(2H)-indazol-3-il)-1-piperidina

Paso A: Sal del ácido trifluoroacético 4-(4,5,6,7-Tetrahidro-(2H)-indazol-3-il)-1-benzil piperidina

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

El compuesto del título se preparo aplicando un procedimiento similar al que se encuentra en el Procedimiento 33, Paso B utilizando hidracina en lugar de etil hidracina. El compuesto se purifico posteriormente sobre HPL.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.47-7.55 (m, 5h), 4.35 (s, 2H), 3.61 (br d, 12.3 Hz, 2H), 3.13-3.21 (m, 3H), 2.71-2.73 (m, 2H), 2.56-2.58 (m, 2H), 2.17 (br d, 13.3 Hz, 2H), 2.04-2.12 (m, 2H), 1.79-1.89 (m, 4H). ESI-MS 296.3 (M+H), HPLC A: 2.33 min.

Paso B: 4-(4,5,6,7-Tetrahidro-(2h)-indazol-3-il)piperidina

El compuesto del título se preparo aplicando un procedimiento similar al que se encuentra en el Procedimiento 33, Paso C en forma de sólido blanco.

^{1}H NMR (500 MHz) δ 3.20 (br d, 12.4 Hz, 2H), 2.72-2.797 (m, 3H), 2.64-2.66 (m, 2H), 2.49-2.52 (m, 2H), 1.87-1.90 (m, 2H), 1.70-1.84 (m, 6H). ESI-MS 206.2 (M+H), HPLC A: 0.80 min.

PROCEDIMIENTO 35

3,3-Difluoro-3-(2-piridil)propil)piperidina

Paso A: Etil oxo(2-piridil)acetato

Se tomo una solución de n-butil litio (100 mL, 1.6 M, 160 mmol) en hexanos y se agrego durante 2 minutos a una solución agitada de 2-bromopiridina (15.0 mL, 24.9 g, 157 mmol) en 500 mL de eter enfriado en un baño compuesto de hielo seco/isopropanol, produciendo una elevación temporal de

TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5000 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

temperatura a -47°C. Después de transcurridos 25 minutos, la solución fue rápidamente transferida a una solución agitada a 0°C de dietil oxalato (75 mL, 81 g, 550 mmol) en 1000 mL de eter. Después de 2 horas a 0°C, la mezcla se lavo con bicarbonato de sodio acuoso saturado (900 mL), agua (900 mL) y sal muera acuosa saturada (450 mL). La capa orgánica se seco (sulfato de magnesio), filtro y evaporo. La destilación produjo el compuesto del título en forma de 11.68 g de líquido amarillo, B.p. 96-108°C (presión 0.3 mm Hg). Para obtener el compuesto de la titulación:

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (d, J=5, 1H), 8.13 (d, J=8, 1H), 7.93 (td, J=8, 2, 1H), 7.56 (ddd, J=8, 5, 1, 1H), 4.51 (q, J=7, 2H), 1.44 (t, J=7, 3H).

Paso B: Etil fluoro(2-piridil)acetato

El Etil oxo(2-piridil)acetato (11.59 g, 64.7 mmol, del Procedimiento 35, Paso A) fue agregado a un frasco que contenía trifluoruro de azufre (dietilamino) (18.0 mL, 22.0 g, 136 mmol) y la solución fue luego calentada a 45°C durante la noche. Una porción adicional de trifluoruro de azufre (dietilamino) (24.9 g, 154 mmol) se adicionó y la solución fue calentada a 55°C durante 2 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución fue adicionada cuidadosamente a una mezcla agitada de etil acetato (600 mL), hielo (500 g), agua (500 mL), y bicarbonato de sodio (100 g). Después de que la reacción resultante se había apaciguado, se separaron las capas y la capa orgánica se lavo con 250 mL cada una de bicarbonato de sodio acuoso y saturado, agua y sal muera acuosa y saturada. La capa orgánica se seco

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5906 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

(sulfato de sodio), decanto y evaporo. La destilación produjo 8.45 g de líquido amarillo, B.p. 50-63°C (0.1 mm Hg), que contenía impurezas residuales. Otras purificaciones mediante cromatografía de columna de flash sobre silica gel, eluyéndose con 80:20 v/v hasta 75:25 v/v/ hexanos/etil acetato produjo el compuesto de la titulación en forma de 6.54 g de aceite amarillo. Para el compuesto del título:

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (d, J=5, 1H), 7.88 (td, J=8, 2, 1H), 7.76 (d, J=8, 1H), 7.44 (dd, J=8, 5, 1H), 4.40 (q, J=7, 2H), 1.35 (t, J=7, 3H).

Paso C: 1-(t-Butoxicarbonil)-4-(3,3,-difluoro-3-(2-piridil)prop-1-en-1-il)piperidina

El Etil difluoro(2-piridil)acetato (1.00 g, 4.97 mmol, del Procedimiento 35, Paso B) se disolvió en CH_3OH (15 ml) en un matraz de 3 bocas provisto de un agitador mecánico, y la solución resultante se enfrío en un baño de hielo seco/isopropanol. El borohidruro de sodio (114 mg, 3.0 mmol) se adicionó en 2 porciones con una diferencia de 15 minutos. Después de otros 55 minutos, la reacción en frío se neutralizo mediante la adición de cloruro de amonio acuoso y saturado (6.5 mL) durante 12 minutos. Luego de 10 minutos, el baño de enfriamiento se removió y la mezcla se agitó durante 35 minutos antes de hacerse la dilución con sal muera acuosa y saturada (100 mL) y se extrajo luego con etil acetato (4 x 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), decantaron y evaporaron hasta obtener 1.02 g de 2,2-difluoro-2-(2-piridil)-1-metoxietanol crudo en forma de aceite color ámbar.

339

Se tomo una suspensión de yoduro de ((1-(t-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metil)trifenilfosfonio (5.29 g, 9.00 mmol, del Procedimiento 17, Paso C) en THF (70 mL) y se agito a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se agrego una solución de tolueno de bis(trimetilsilil)amida de potasio (18 mL, 0.5 M, 9.0 mmol) hasta obtener una suspensión color naranja. Después de 40 minutos, se agrego 2,2-difluoro-2-(2-piridil)-1-metoxietanol crudo (940 mg, 4.97 mmol) en THF (20 mL). Luego de 50 minutos adicionales, la mezcla se neutralizo mediante adición de NH_4Cl (10 mL) acuoso saturado. La mezcla se dividió entre etil acetato (100 mL) y agua (100 mL), y luego la capa acuosa se extrajo con etil acetato (3 x 100 mL). Las capas orgánicas se lavaron en forma sucesiva con sal muera acuosa y saturada (100 mL), se secaron (sulfato de sodio), decantaron y evaporaron. La purificación se hizo por medio de cromatografía de columna flash sobre silica gel, eluyéndose con 90:10 v/v a 80:20 v/v hexanos/etil acetato, hasta obtener 1.18 mg del compuesto de la titulación (una mezcla de aproximadamente 95:5 cis/trans) en forma de aceite que se solidificó al dejarse quieta. Para obtenerse luego el compuesto de la titulación:

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (d, J=5, 1H), 7.84 (td, J=8, 2, 1H), 7.70 (d, J=8, 1H), 7.39 (dd, J=8, 5, 1H), 5.93 (td, J=14, 11, 1H), 5.70 (ddt, J=11, 10, 2, 1H), 4.17-3.99 (bs, 2H), 2.80-2.62 (m, 3H), 1.58 (d, J=12, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.26 (qd, J=12, 4, 2H).

ESI-MS 339 (M+H); HPLC A: 4.28 min.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5000 de Nov. 29/32
Ministerio de Justicia

ANEXO

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

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

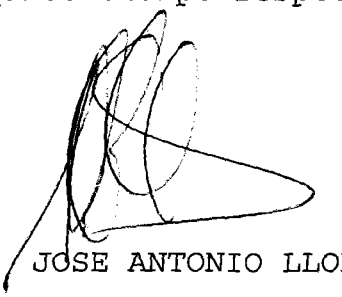
   Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la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

b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.

c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuya prioridad ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 11.276. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

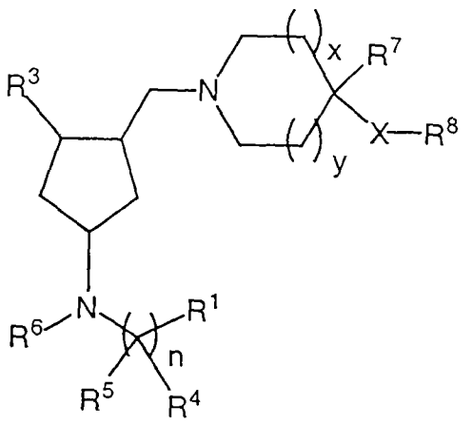
T.P. No. 10.784

CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

MODULADORES N-CICLOPENTIL DE LA ACTIVIDAD RECEPTORA DE LA QUIMIOQUINA

El presente invento se refiere a compuestos de la formula I:



I

(donde R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, X, n x y y se definen en el presente documento) que son útiles como moduladores de la actividad receptora de la quimioquina. En particular, estos compuestos son útiles como moduladores de los receptores de la quimioquina CCR-5 y/o CCR-3.

ANTECEDENTES DEL INVENTO

Las quimioquinas son citoquinas liberadas por una amplia gama de células para atraer los macrófagos, células T, eosinófilos, basófilos y neutrófilos hacia los sitios de la inflamación (revisión en Schall, Cytokine, 3, 165-183 (1991) y Murphy, Rev. Immun., 12, 593-633 (1994)). Existen dos clases de quimioquinas, C-X-C (α) y C-C (ß), ya se trate de si las dos primeras cisteinas están separadas por un solo amino ácido (C-X-C) o si son adyacentes (C-C). Las α-quimioquinas como las interleuquinas-8 (IL-8), la proteína-2 (NAP-2) que activa los neutrófilos y las proteínas (MGSA) que despliega una actividad estimuladora del crecimiento de la melanoma son quimotácticos esencialmente para los neutrófilos, en tanto que las ß-quimioquinas, como las RANTES, MIP-1α, MIP-1ß, la proteína-1 (MCP-1) monocita quemotáctica, MCP-2, MPC-3 y eotaxina son quemotácticos para los macrófagos, células T, eosinófilos y basófilos (Deng, et al., Nature, 381, 661-666 (1996)).

Las quemoquinas aglutinan receptores específicos de superficie celulares que pertenecen a la familia de proteínas de acople de proteína G del dominio de siete transmembranas (revisadas en Horuk, Trends Pharm. Sci., 15, 159-165 (1194)) que se denominan "receptores de la quimioquina". Al aglutinar sus ligaduras connatas, los receptores de la quimioquina hace una transducción de una señal intracelular a través de la proteína asociada trimérica G, dando como resultado un rápido incremento en la concentración intracelular del calcio. Existen por lo menos dieciséis receptores humanos de la quimioquina que se aglutinan o responden a la ß-quimioquinas con los siguientes patrones característicos: CCR-1 (o "CKR-1" o "CC-CKR-1") [MIP-

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

1α, MIP-1ß, MCP-3 RANTES] (Ben-Barruch, et al., J. Biol. Chem., 270, 22123-22128 (1995); Beote, et al, Cell, 72, 415-425 (1993)); CCR-2A y CCR-2B (0 "CKR-2A"/"CKR-2A" o "CC-CKR-2A"/"CC-CKR-2A") [MCP-1, MCP-3, MCP-4]; CCR-3 (o "CKR-3" o "CC-CKR-3") [eotaxina, RANTES, MCP-3] (Combadiere, et al., J. Bol. Chem., 270, 16491-16494 (1995); CCR-4 (o "CKR-4" o "CC-CKR-4") [MIP-1α, RANTES, MCP-1] (Power, et al., J. Biol. Chem., 270, 19495-19500 (1995)); CCR-5 (o "CKR-5" o "CC-CKR-5") [MIP-1α, RANTES, MIP-1ß] (Sanson, et al., Biochemistry, 35, 3362-3367 (1996)); y el antígeno de grupo sanguíneo Duffy [RANTES, MCP-1] (Chaudhun, et al., J. Biol. Chem., 269, 7835-7838 (1994)). Las ß-quimioquinas incluyen eotaxinas, MIP ("proteína inflamatoria de macrófagos"), MCP ("proteína monocita quimioatrayente") y RANTES ("regulación sobre activación, T normal expresado y secretado").

Los receptores de la quimioquina, tales como CCR-1, CCR-2, CCR-2A, CCR-2B, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CXCR-3, CXCR-4 han demostrado ser mediadores importantes de los trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunoreguladoras, entre las cuales están el asma, renitis y enfermedades alérgicas, como también patologías autoinmunes como la artritis reumatoide y la aterosclerosis. Se encuentra revisión del papel de las quimioquinas en inflamación alérgica en la obra de Kita, H., et al., J.Exp.Med. 183, 2421-2426 (1996). En este sentido, los agentes que modulan los receptores de la quimioquina podrían ser útiles para el manejo de tales trastornos y enfermedades. Los compuestos que modulan los receptores de la quimioquina podrían ser especialmente útiles para el tratamiento y prevención de condiciones atópicas como son la renitis

TRADUCTOR PÚBLICO
Resolución 3864 de Mayo 1978
Ministerio de Justicia

alérgica, dermatitis, conjuntivitis, y especialmente el asma bronquial.

Un virus de la inmuno deficiencia humana designado como un retrovirus (VIH-a) es el agente biológico de la enfermedad compleja que incluye destrucción progresiva del sistema inmune (síndrome de inmuno deficiencia adquirida; SIDA) y degeneración del sistema nervioso central y periférico. El virus se conocía anteriormente como LAV, HTLV-III o ARV.

Algunos compuestos han demostrado que inhiben la replicación del VIH, incluyendo la proteína CD4 y los derivados sintéticos (Smith, et al., Science, 238, 1704-1707 (1987)), sulfato de dextran, las tinciones de Amarillo Directo 50, Azul de Evans, y algunas tinciones de azo (Patente U.S. No. 5.468.469). Algunos de estos agentes antivirales han demostrado que actúan mediante el bloqueo del aglutinante de gp120, que es la proteína de revestimiento del VIH, hasta llegar a su blanco, la glicoproteina CD4 de la célula.

La entrada del VIH-1 dentro de la célula blanco requiere que la superficie celular CD4 y un huésped adicional como cofactores estén presentes. La fusina se ha identificado como un cofactor requerido para la infección con el virus adaptado para el crecimiento en las células T transformadas; sin embargo, la fusina no promueve el ingreso de los virus macrofagetrópicos que se consideran como las cepas patogénicas claves del VIH in vivo. Se ha reconocido recientemente que para lograr la penetración eficaz dentro de las células blanco, los virus de la inmunodeficiencia humana requieren de receptores de

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5096 de Nov 29/82
Ministerio de Justicia

la quimioquina, más probablemente CCR-5 o CXCR-4, a la vez que el receptor primario CD4 (Levy, N. Engl. J. Med., 335(20), 1528-1530 (Nov. 14 1996). El cofactor principal de entrada mediado por las glicoproteinas envueltas de las cepas trofico macrófagas del VIH-1 es la CCR5, un receptor para la ß-quemoquinas RANTES, MIP-1α y MIP-1ß (Deng, et al., Nature, 381, 661-666 (1996)). El VIH se adhiere a la molécula del CD4 en células a través de una región de su proteína de envoltura, la gp120. Se considera que el sitio de aglutinación CD-4 en el gp120 del VIH interactúa con la molécula CD4 sobre la superficie celular, y luego sufre cambios conformacionales que le permiten unirse a otro receptor de la superficie celular, como el CCR5 y/o CXCR-4. Lo anterior hace que la envoltura viral se acerque más a la superficie celular permitiendo la interacción entre gp41 sobre la envoltura viral y un dominio de fusión sobre la superficie celular, una fusión con la membrana celular y el ingreso del núcleo viral dentro de la célula. Se ha demostrado que los ligandos de la ß-quemoquina evitan que el VIH-1 se fusione con la célula (Dragic, et al., Nature, 381, 667-673 (1996)). Se ha demostrado aun que un complejo de gp120 y un CD4 soluble interactúa específicamente con el CCR-5 e inhibe el aglutinamiento de los ligandos naturales CCR-5 para MIP-1α y MIP-1ß (Wu, et al., Nature, 384, 179-183 (1996); Trkola, et al., nature, 384, 184-187 (1996)).

Los humanos homozigóticos para los receptores mutantes CCR-5 que no actúan como co-receptores para el VIH-1 in vitro demuestran ser inusualmente resistentes a la infección por VIH-1 y no son inmuno comprometidos por la presencia de esta variante genética (Nature, 382, 722-725 (1996)). La ausencia

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov 27/92
Ministerio de Justicia

del CCR-5 parece conferir protección sustancial contra la infección VIH-1 (Nature, 382, 668-669 (1996)). Otros receptores de la quimioquina pueden ser utilizados por algunas de las cepas del VIH-1 o bien pueden favorecerse por vías de transmisión no sexual. Si bien la mayoría de aislados del VIH-1 estudiados hasta la fecha utilizan el CCR-5 o la fusina, algunos pueden emplear ambos además de los CCR-2B y CCR-3 relacionados como co-receptores (Nature Medicine, 2(11), 1240-1243 (1996)). Sin embargo, los medicamentos que apuntan hacia los receptores de la quimioquina pueda que no estén indebidamente comprometidos por la diversidad genética del VIH-1 (Zhang, et al., Nature, 383, 768 (1996)). En este sentido, un agente que pudiera bloquear los receptores de la quimioquina en humanos que poseen receptores normales de quimioquina deben evitar la infección en individuos saludables y retardar o detener el avance viral en pacientes infectados. Al enfocarse en la respuesta celular inmune del huésped a la infección por VIH, se pueden suministrar mejores terapias dirigidas hacia todos los subtipos del VIH. Los anteriores resultados muestran que la inhibición de los receptores de la quimioquina brinda un método viable para la prevención o tratamiento de la infección o VIH y prevención o tratamiento del SIDA.

La eotaxina en péptidos, RANTES, MIP-1α, MIP-1ß, MCP-1 y MCP-3 según se sabe se unen a los receptores de las quimioquina. Según se indicó anteriormente, los inhibidores de la replicación del VIH-1 presentes en los flotantes de las células CD8+T han sido caracterizados como los ß-quimioquinas RANTES, MIP-1α y MIP-1ß.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 8295 de Nov 23/82
Ministerio de Justicia

RESUMEN DEL INVENTO

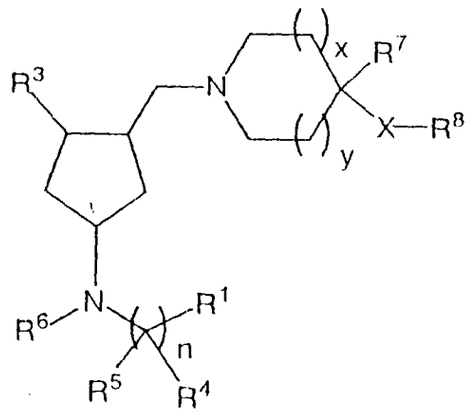
El presente invento se dirige hacia los compuestos que inhiben la penetración del virus de inmuno deficiencia humana (VIH) al interior de las células blanco y que son de gran valor en la prevención de la infección por VIH y prevención y/o tratamiento del síndrome de inmuno deficiencia adquirida (SIDA). El presente invento se relaciona también con composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y con el método para utilizar los presentes compuestos y demás agentes para la prevención y tratamiento del SIDA y de la infección viral por VIH.

El presente invento se dirige también hacia los compuestos que son moduladores de la actividad receptora de la quimioquina y útiles en la prevención o tratamiento de algunos trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunoreguladoras, enfermedades alérgicas, condiciones atópicas como la renitis alérgica, dermatitis, conjuntivitis y asma como también patologías auto-inmunes entre las cuales están la artritis reumatoide y la aterosclerosis. El invento se dirige igualmente hacia composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y el uso de los mismos y composiciones para la prevención o tratamiento de tales enfermedades en las cuales participan los receptores de la quimioquina.

DESCRIPCION DETALLADA DEL INVENTO

El presente invento se dirige a los compuestos de la formula I:

GABRIEL PUERTA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución [illegible] de Nov. 23/92
Ministerio de Justicia



I

donde:

X se selecciona a partir de: -(alquilo C_{0-6})-Y-(alquilo C_{0-6})-(alquilo C_{0-6})-cicloalquilo C_{3-8}- (alquilo C_{0-6})-, alquenilo C_{2-10}, y alquinilo C_{2-10},

donde el alquilo se encuentra insustituido o sustituido por 1-7 sustitutos los cuales se seleccionan independientemente a partir de:

(a) halo,

(b) hidroxi,

(c) -O-C_{1-3} alquilo, y

(d) trifluorometilo;

y donde Y se selecciona a partir de:

un solo enlace, -O-, -SO_2-, -NR^{10}-, -NR^{10}-SO_2-, -SO_2-NR^{10}-, -S-, y -SO-,

y donde R^{10} se selecciona independientemente a partir de: hidrógeno, alquilo C_{1-6}, bencilo, fenilo, y alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-6},

que se encuentra insustituido o sustituido por 1-3 sustitutos donde estos últimos se seleccionan independientemente a partir de: halo, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} y trifluorometilo;

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5366 de Nov 29/82
Ministerio de Justicia

R^1 se selecciona a partir de:

(1) $-CO_2H$,

(2) $-NO_2$,

(3) -tetrazolilo,

(4) -hidroxiisoxazola,

(5) $-SO_2NHCO-$(alquilo C_{0-3})$-R^9$, donde R^9 se selecciona independientemente a partir de: hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{5-6}, bencilo o fenilo, el cual es insustituido o sustituido por 1-3 sustitutos los cuales se seleccionan independientemente a partir de: halo, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} y trifluorometilo, y

(6) $-P(O)(OH)_2$;

R^3 se selecciona a partir del grupo conformado por:

fenilo y heterociclo,

que es insustituido o sustituido por 1-7 sustitutos los cuales se seleccionan independientemente a partir de:

(a) halo,

(b) trifluorometilo,

(c) hidroxi,

(d) alquilo C_{1-3},

(e) alquilo $-O-C_{1-3}$,

(f) $-CO_2R^9$,

(g) $-NR^9R^{10}$, y

(h) $-CONR^9R^{10}$;

R^4, R^5 y R^6 se seleccionan independientemente a partir de:

hidrógeno, alquilo C_{1-10}, cicloalquilo C_{3-8}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, fenilo, -(alquilo C_{1-6})-fenilo,

GABRIEL RUEDA CHAOID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5376 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

-(alquilo C_{1-6})-cicloalquilo C_{3-8}, naftilo, bifenilo, y heterociclo,

que es insustituido o sustituido por 1-7 de R^{11}, donde R^{11} se selecciona independientemente a partir de:

(a) halo,
(b) trifluorometilo,
(c) hidroxi,
(d) alquilo C_{1-3},
(e) alquilo -O-C_{1-3},
(f) $-CO_2R^9$,
(g) $-NR^9R^{10}$, y
(h) $-CONR^9R^{10}$,

o donde R^4 y R^5 pueden unirse entre si para formar un anillo saturado de 3-8 miembros que pueden ser insustituidos o sustituidos por 1-7 de R^{11},
o donde R^5 y R^6 pueden unirse entre si para formar un anillo saturado de 3-8 miembros que pueden ser insustituidos o sustituidos por 1-7 de R^{11};

R^7 se selecciona a partir de:

(1) hidrógeno,
(2) alquilo C_{1-6}, el cual es insustituido o sustituido por 1-4 sustitutos los cuales se seleccionan independientemente a partir de: hidroxi, ciano, y halo,
(3) hidroxi, y
(4) halo;

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5535 de Nov 29/82
Ministerio de Justicia

R^8 se selecciona a partir de:

hidrógeno, cicloalquilo C_{3-8}, fenilo, naftilo, bifenilo, y heterociclo,

el cual es insustituido o sustituido por 1-7 de R^{12}, donde R^{12} se selecciona independientemente a partir de:

(a) halo,

(b) ciano,

(c) hidroxi,

(d) alquilo C_{1-6}, el cual es insustituido o sustituido por 1-5 de R^{13} donde R^{13} se selecciona independientemente a partir de: halo, ciano, hidroxi, alcoxi C_{1-6}, alcoxi, $-CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C_{1-6}), trifluorometilo, y $-NR^9R^{10}$,

(e) alquilo $-O-C_{1-6}$, que es insustituido o sustituido por 1-5 de R^{13},

(f) $-CF_3$,

(g) $-CHF_2$,

(h) $-CH_2F$,

(i) $-NO_2$,

(j) alquilo C_{0-6}-fenilo o alquilo C_{0-6}-heterociclo, que es insustituido o sustituido por 1-7 sustitutos donde estos últimos se seleccionan independientemente a partir de:

(i) halo,

(ii) hidroxi,

(iii) alquilo C_{1-6} insustituido o sustituido por 1-5 sustitutos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente a partir de: halo, ciano, hidroxi, alcoxi C_{1-6}, $-CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C_{1-6}), trifluorometilo, y $-NR^9R1^0$,

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5000 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

(iv) -O-alquilo C_{1-6},

(v) $-CF_3$,

(vi) $-OCF_3$,

(vii) $-NO_2$,

(viii) -CN,

(ix) $-SO_2$-alquilo C_{1-6},

(x) $-CO_2R^9$,

(xi) $-NR^9R^{10}$,

(xii) $-CONR^9R^{10}$,

(xiii) $-SO_2-NR^9R^{10}$,

(xiv) $-NR^9-SO_2-R^{10}$,

(xv) -cicloalquilo C_{3-8},

(xvi) -cicloalquilo OC_{3-8}, y

(xvii) fenilo;

(k) $-CO_2R^9$,

(l) tetrazolilo,

(m) $-NR^9R^{10}$,

(n) $-NR^9-COR^{10}$,

(o) $-NR^9-CO_2R^{10}$,

(p) $-CO-NR^9R^{10}$,

(q) $-OCO-NR^9R^{10}$,

(r) $-NR^9CO-NR^9R^{10}$,

(s) $-S(O)_m-R^9$, donde m es un entero que se selecciona a partir de 0, 1 y 2,

(t) $-S(O)_2-NR^9R^{10}$,

(u) $-NR^9S(O)_2-R^{10}$,

(v) $-NR^9S(O)_2-NR^9R^{10}$,

(w) alquilo C_{1-6} sustituido por cicloalquilo C_{3-8}, y

(x) -cicloalquilo C_{3-8};

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5896 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

n es un entero que se selecciona de 1, 2, 3 y 4;
x es un entero que se selecciona de 0, 1 y 2, y y es un entero que se selecciona de 0, 1 y 2, con la condición de que la sumatoria de x y y sea 2;

y sus sales y diasterómeros individuales farmacéuticamente aceptables.

En una presentación, este invento se dirige hacia los compuestos de la Formula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus diasterómeros individuales, donde

R^1 se selecciona a partir de:

(1) $-CO_2H$,

(2) $-NO_2$,

(3) -tetrazolilo,

(4) -hidroxiisoxazola, y

(5) $-P(O)(OH)_2$;

R^8 se selecciona a partir de:

hidrógeno, cicloalquilo C_{3-8}, fenilo, naftilo, bifenilo, y heterociclo, el cual es insustituido o sustituido por 1-7 de R^{12} donde R^{12} se selecciona independientemente a partir de:

(a) halo,

(b) ciano,

(c) hidroxi,

(d) alquilo C_{1-6}, el cual es insustituido o sustituido por 1-5 de R^{13} donde R^{13} se selecciona independientemente a partir de: halo, ciano,

C. ADRIANA RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5936 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

hidroxi, alcoxi C_{1-6}, $-CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C_{1-6}), trifluorometilo, y $-NR^9R^{10}$,

(e) -O-alquilo C_{1-6}, que es insustituido o sustituido por 1-5 de R^{13},

(f) $-CF_3$,

(g) $-CHF_2$,

(h) $-CH_2F$,

(i) $-NO_2$,

(j) alquilo C_{0-6}-fenilo o alquilo C_{0-6}-heterociclo, que es insustituido o sustituido por 1-7 sustitutos donde estos últimos se selecciona independientemente a partir de:

(i) halo,

(ii) hidroxi,

(iii) alquilo C_{1-6},

(iv) -O-alquilo C_{1-6},

(v) $-CF_3$,

(vi) $-OCF_3$,

(vii) $-NO_2$,

(viii) -CN,

(ix) $-SO_2$-alquilo C_{1-6},

(x) $-CO_2R^9$,

(xi) $-NR^9R^{10}$,

(xii) $-CONR^9R^{10}$,

(xiii) $-SO_2-NR^9R^{10}$, y

(xiv) $-NR^9-SO_2-R^{10}$;

(k) $-CO_2R^9$,

(l) tetrazolilo,

(m) $-NR^9R^{10}$,

(n) $-NR^9-COR^{10}$,

ABDEL GUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5395 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

(o) $-NR^9-CO_2R^{10}$,

(p) $-CO-NR^9R^{10}$,

(q) $-OCO-NR^9R^{10}$,

(r) $-NR^9CO-NR^9R^{10}$,

(s) $-S(O)_m-R^9$, donde m es un entero que se selecciona a partir de 0, 1 y 2,

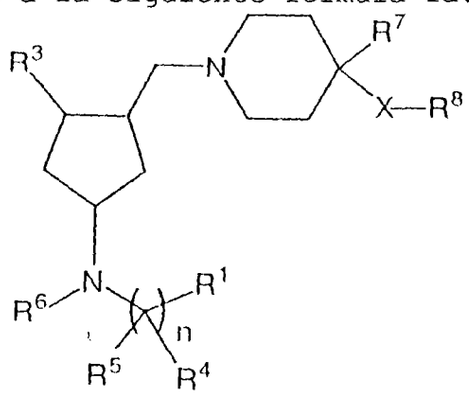
(t) $-S(O)_2-NR^9R^{10}$,

(u) $-NR^9S(O)_2-R^{10}$, y

(v) $-NR^9S(O)_2-NR^9R^{10}$;

y los demás elementos se definen como se hizo anteriormente.

Los compuestos preferidos del presente invento incluyen los correspondientes a la siguiente formula Ia:

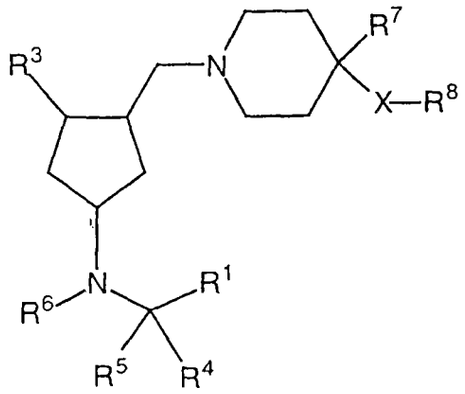


Ia

donde R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, X y n corresponden a la definición dada en la presente literatura;
y sus sales farmacéuticamente aceptables y los diasterómeros individuales.

Los compuestos más preferidos del presente invento incluyen los correspondientes a la formula Ic:

ISABEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5396 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

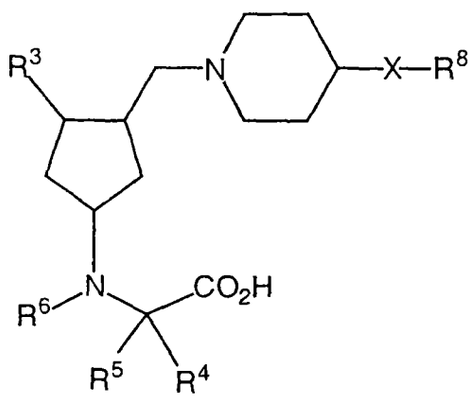


Ic

donde R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 y X corresponden a la definición dada en la presente literatura;

y sus sales farmacéuticamente aceptables y los diasterómeros individuales.

Los compuestos altamente preferidos del presente invento incluyen los de la formula Id:



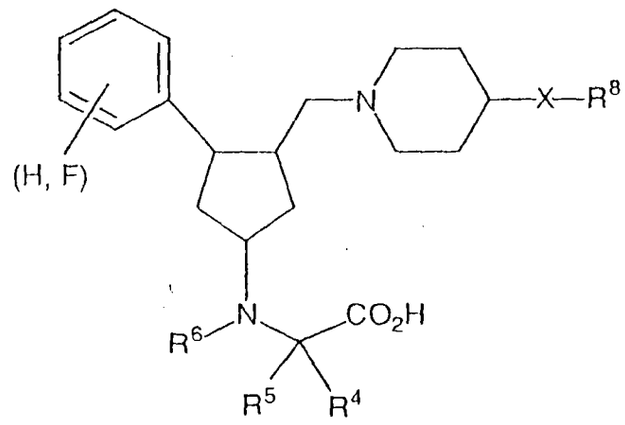
Id

donde R^3, R^4, R^5, R^6, R^8 y X se definen en la presente documentación;

y sus sales y diasterómeros individuales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos más altamente preferidos del presente invento incluyen los correspondientes a la formula Ie:

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5396 de Nov 29/82
Ministerio de Justicia



donde R^4, R^5, R^6, R^8 y X se definen en la presente documentación;
y sus sales y diasterómeros individuales farmacéuticamente aceptables.

En el presente invento se prefiere que R^1 se seleccione a partir de:

(1) $-CO_2H$,

(2) $-P(O)(OH)_2$, y

(3) -tetrazolilo,

En el presente invento se prefiere más que R^1 se seleccione a partir de:

(1) $-CO_2H$, y

(2) -tetrazolilo,

En el presente invento se prefiere aún más que R^1 sea $-CO_2H$.

En el presente invento se prefiere que R^3 se seleccione a partir del grupo conformado por:

fenilo y tienilo.

GASPAR RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

que pueden ser insustituidos o sustituidos por 1-5 sustitutos los cuales se seleccionan independientemente a partir de:

(a) halo,

(b) trifluorometilo,

(c) hidroxi,

(d) alquilo C_{1-3}, y

(e) -O-alquilo C_{1-3}.

En el presente invento se prefiere más que R^3 se seleccione a partir del grupo conformado por:

fenilo y tienilo.

que pueden ser insustiuidos o sustituidos por 1-5 sustitutos los cuales se seleccionan independientemente a partir de:

(a) fluoro,

(b) cloro,

(c) trifluorometilo,

(d) hidroxi, y

(e) alquilo C_{1-3}.

En el presente invento se prefiere aún más que R^3 se seleccione a partir del grupo conformado por:

fenilo, que puede ser insustituido o sustituido por 1-5 sustitutos donde estos últimos se seleccionan independientemente a partir de:

(a) fluoro, y

(b) cloro; y

tienilo insustituido.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

En el presente invento se prefiere aún más que R^3 sea fenil insustituido, (3-fluoro)fenilo o 3-tienilo.

En el presente invento se prefiere que R^4 sea hidrógeno o alquilo C_{1-6}.

En el presente invento se prefiere más que R^4 sea hidrógeno.

En el presente invento se prefiere que R^5 se seleccione a partir de: hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-8}, y fenilo.

En el presente invento se prefiere más que R^5 se seleccione a partir de: hidrógeno, metilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo, $-CH_2$-ciclopropilo, $-CH_2$-ciclobutilo, y fenilo.

En el presente invento se prefiere aún más que R^5 se seleccione a partir de: isopropilo, isobutilo, sec-butilo, y ciclohexilo.

En el presente invento se prefiere que R^6 se seleccione a partir de: hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-8}, y fenilo.

En el presente invento se prefiere más que R^6 se seleccione a partir de: hidrógeno, metilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, $-CH_2$-ciclopropilo, $-CH_2$-ciclobutilo, y ciclohexilo.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5096 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

En el presente invento se prefiere aún más que R^6 se seleccione a partir de: hidrógeno, metilo, -CH_2-ciclopropilo, -CH_2-ciclobutilo, y ciclohexilo.

En una presentación alterna del presente invento se prefiere que R^5 y R^6 se unan entre si para formar un anillo cicloalquilo C_{3-8}.

En una presentación alterna del presente invento se prefiere más que R^5 y R^6 se unan entre si para formar un anillo de pirrolidina.

En otra presentación alterna de este invento se prefiere más que R^4 y R^5 se unan entre si para formar un anillo cicloalquilo C_{3-8}. En un aspecto del presente invento, el anillo formado por la unión de R^4 y R^5 es ciclopentilo.

En el presente invento se prefiere que R^7 sea hidrógeno, fluoro, hidroxi o alquilo C_{1-6}.

En el presente invento se prefiere más que R^7 sea hidrógeno o fluoro.

En el presente invento se prefiere aún más que R^7 sea hidrógeno.

En el presente invento se prefiere que X sea:
-(alquilo C_{0-4})-Y-(alquilo C_{0-4})-,

donde el alquilo es insustituido o sustituido por 1-4 sustitutos donde estos últimos se seleccionan

ABDEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

independientemente a partir de:

(a) halo,

(b) hidroxi,

(c) -O-alquilo C_{1-3}, y

(d) trifluorometilo,

y donde Y se selecciona a partir de:

un solo enlace, -O-, $-SO_2-$, $-NR^{10}-$, -S-, y -SO-,

y donde R^{10} se selecciona independientemente a partir de: hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, bencilo, fenilo, y alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-6}, el cual es insustituido o sustituido por 1-3 sustitutos donde estos últimos se seleccionan independientemente a partir de: halo, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} y trifluorometilo.

En el presente invento se prefiere mas que X sea:
-(alquilo C_{0-2})-Y-(alquilo C_{0-2})-,

donde el alquilo es insustituido o sustituido por 1-4 sustitutos donde estos últimos se seleccionan independientemente a partir de:

(a) halo,

(b) hidroxi,

(c) -O-alquilo C_{1-3}, y

(d) trifluorometilo,

y donde Y se selecciona a partir de:

un solo enlace, -O-, $-SO_2-$, $-NR^{10}-$, -S-, y -SO-,

y donde R^{10} se selecciona independientemente a partir de: hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, bencilo, fenilo, y alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-6}, el cual es insustituido

ABEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5396 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

o sustituido por 1-3 sustitutos donde estos últimos se seleccionan independientemente a partir de: halo, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} y trifluorometilo.

En el presente invento se prefiere aún más que X se seleccione a partir de:
-(alquilo C_{0-2})-Y-(alquilo C_{0-2})-, donde el alquilo es insustituido o sustituido por fluoro,

y donde Y se selecciona a partir de:

un solo enlace, $-SO_2-$, -SO-, y $-NR^{10}-$,

donde R^{10} se selecciona independientemente a partir de: hidrógeno, alquilo C_{1-3}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}.

En el presente invento se prefiere aún más que X se seleccione a partir de:

(1) un solo enlace,

(2) $-CH_2CH_2-$,

(3) $-CH_2CH_2CH_2-$,

(4) $-CH_2CH_2-CF_2-$,

(5) $-CH_2CH_2-SO_2-$, y

(6) $-CH_2CH_2-SO-$.

En el presente invento se prefiere que R^8 se seleccione a partir de: fenilo, naftilo, ciclohexilo, benzoimidazolilo, benzofurazanilo, imidazopiridilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, tiazolilo, tetrazolopiridilo, pirazolilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidroimidazopiridilo, y tetrahidropirazolopiridilo;

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 0396 de Abr. 29/92
Ministerio de Justicia

el cual es insustituido o sustituido por 1-7 sustitutos donde estos últimos se seleccionan independientemente a partir de:

(a) halo,

(b) ciano,

(c) hidroxi,

(d) alquilo C_{1-6}, el cual es insustituido o sustituido por 1-5 de R^{13} donde R^{13} se selecciona independientemente a partir de: halo, ciano, hidroxi, alcoxi C_{1-6}, $-CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C_{1-6}), trifluorometilo, y $-NR^9R^{10}$, donde R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente a partir de: hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{5-6}, bencilo o fenilo, el cual es insustituido o sustituido por 1-3 sustitutos donde estos últimos se seleccionan independientemente a partir de: halo, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} y trifluorometilo;

(e) -O-alquilo C_{1-6}, el cual es insustituido o sustituido por 1-5 de R^{13},

(f) $-CF_3$,

(g) $-CHF_2$,

(h) $-CH_2F$,

(i) $-NO_2$,

(j) alquilo C_{0-6}-fenilo o alquilo C_{0-6}-heterociclo, el cual es insustituido o sustituido por 1-7 sustitutos donde estos últimos se seleccionan independientemente a partir de:

(i) halo,

(ii) hidroxi,

(iii) alquilo C_{1-6},

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5096 de Nov 29/32
Ministerio de Justicia

(iv) -O-alquilo C_{1-6},

(v) $-CF_3$,

(vi) $-OCF_3$,

(vii) $-NO_2$,

(viii) -CN,

(ix) $-SO_2$-alquilo C_{1-6},

(x) $-CO_2R^9$,

(xi) $-NR^9R^{10}$,

(xii) $-CONR^9R^{10}$,

(xiii) $-SO_2-NR^9R^{10}$, y

(xiv) $-NR^9-SO_2-R^{10}$;

(k) $-CO_2R^9$,

(l) tetrazolilo,

(m) $-NR^9R^{10}$,

(n) $-NR^9-COR^{10}$,

(o) $-NR^9-CO_2R^{10}$,

(p) $-CO-NR^9R^{10}$,

(q) $-OCO-NR^9R^{10}$,

(r) $-NR^9CO-NR^9R^{10}$,

(s) $-S(O)_m-R^9$, donde m es un entero que se selecciona a partir de 0, 1 y 2,

(t) $-S(O)_2-NR^9R^{10}$,

(u) $-NR^9S(O)_2-R^{10}$, y

(v) $-NR^9S(O)_2-NR^9R^{10}$.

En un aspecto de la presentación anterior, en este invento se prefiere que R^8 se seleccione a partir de: fenilo, naftilo, ciclohexilo, benzoimidazolilo, benzofurazanilo, imidazopiridilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, tiazolilo, y

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 8336 de Nov 29/82
Ministerio de Justicia

tetrazolopiridilo; que se encuentra insustituido o sustituido por 1-7 sustitutos como queda establecido en el párrafo anterior.

En el presente invento se prefiere más que R^8 se seleccione a partir de: fenilo, imidazopiridilo, imidazolilo, oxazolilo, pirazolilo, piridilo, tiazolilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidroimidazopiridilo y tetrahidropirazolopiridilo;

el cual es insustituido o sustituido por 1-5 sustitutos donde estos últimos se seleccionan independientemente a partir de:

(a) halo,

(b) ciano,

(c) $-NO_2$,

(d) $-CF_3$,

(e) $-CHF_2$,

(f) $-CH_2F$,

(h) alquilo C_{1-6},

(i) alquilo C_{1-3}-fenilo o alquilo C_{1-3}-piridilo, que se encuentra insustituido o sustituido por 1-4 sustitutos donde estos últimos se seleccionan independientemente a partir de:

(i) halo,

(ii) alquilo C_{1-6},

(iii) -O-alquilo C_{1-6},

(iv) $-CF_3$,

(vi) $-OCF_3$,

(vii) -CN, y

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución [illegible] de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

(j) -O-alquilo C_{1-6}.

En un aspecto de la presentación anterior, en este invento se prefiere que R^8 se seleccione a partir de: fenilo, imidazopiridilo, imidazolilo, oxazolilo, pirazolilo, piridilo, y tiazolilo; el cual es insustituido o sustituido por 1-5 sustitutos según se establece en el párrafo anterior.

En el presente invento se prefiere aún más que R^8 se seleccione a partir de: imidazolilo, oxazolilo, pirazolilo, tiazolilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidroimidazopiridilo y tetrahidropirazolopiridilo;

el cual es insustituido o sustituido por 1-3 sustitutos donde estos últimos se seleccionan independientemente a partir de:

(a) fluoro,

(b) ciano,

(c) alquilo C_{1-3},

(d) $-CH_2$-fenilo, el cual es insustituido o sustituido por 1-4 sustitutos donde estos últimos se seleccionan independientemente a partir de:

(i) fluoro,

(ii) cloro,

(iii) $-O-CH_3$,

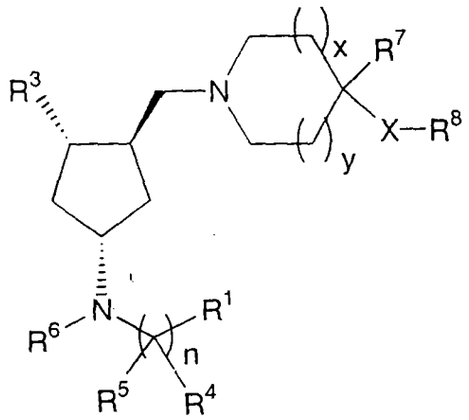
(iv) $-CF_3$,

(v) -CN, y

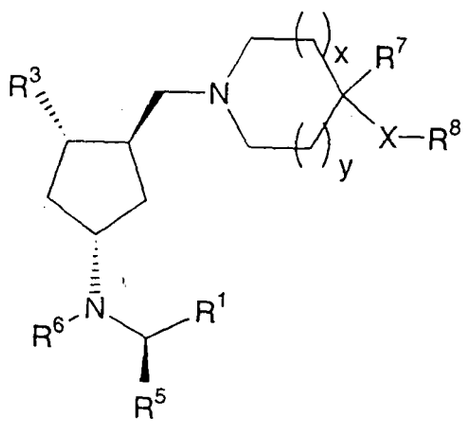
(3) $-CF_3$.

En un aspecto de la presentación anterior en este invento, se prefiere que R^8 se seleccione de: imidazolilo, oxazolilo,

ISABEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución [illegible] Gaceta Ofic. 23/82
Ministerio de Justicia

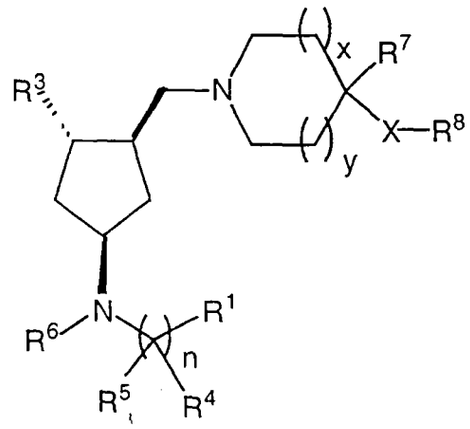


Las configuraciones relativas de los compuestos más preferidos del presente invento donde R^6 es hidrógeno o metilo con respecto de la configuración del sustituto de nitrógeno en el anillo de ciclopentano es cis hacia la orientación de R^3 y con la (R)-estereoquímica de la cadena lateral de nitrógeno de la orientación que se muestra a continuación:



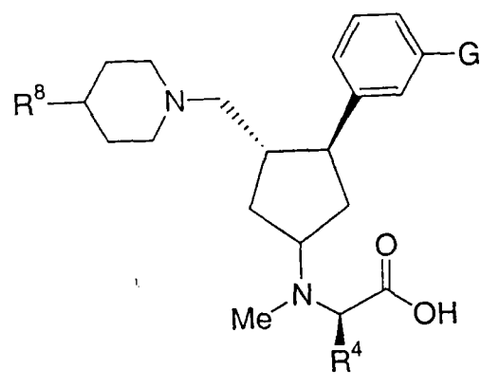
Las configuraciones relativas de los compuestos aún más preferidos del presente invento donde R^6 es distinto del hidrógeno o metilo con respecto de la configuración del sustituto de nitrógeno en el anillo de ciclopentano es 1,3-cis de la orientación según se muestra a continuación:

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5093 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia



La síntesis independiente de estos diasterómeros o sus separaciones cromatográficas pueden alcanzarse como se sabe en la técnica mediante modificación adecuada de la metodología que se explica en la presente documentación. La estereoquímica absoluta de estos se puede determinar mediante cristalografía de rayos X de productos cristalinos o de intermedios cristalinos que se derivan, si fuere necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico cuya configuración absoluta es conocida.

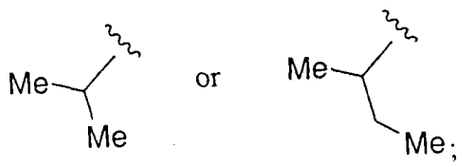
En un aspecto preferido del presente invento se encuentra un compuesto de la siguiente formula (II):



(II);

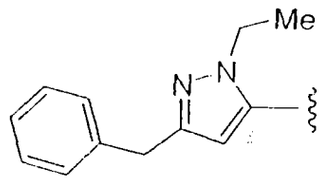
donde:

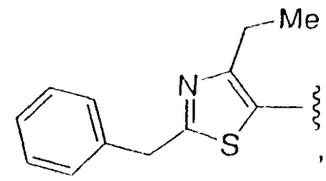
R^4 es:

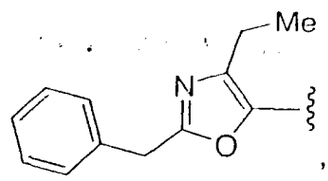


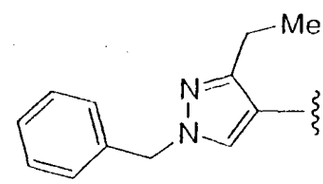
GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

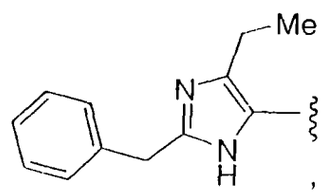
R^8 se selecciona a partir del grupo conformado por:

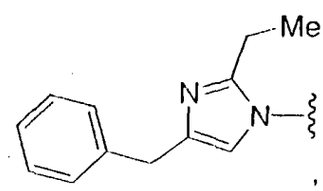


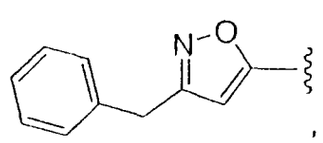


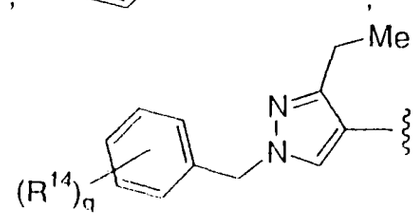


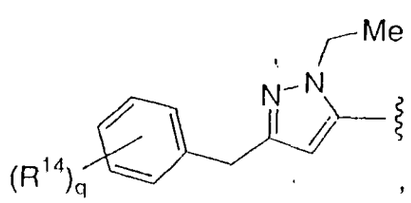


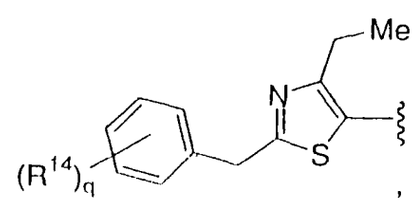


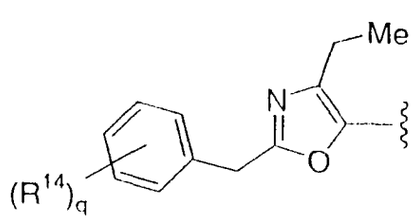


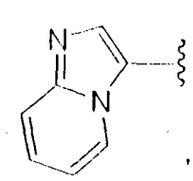


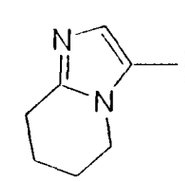




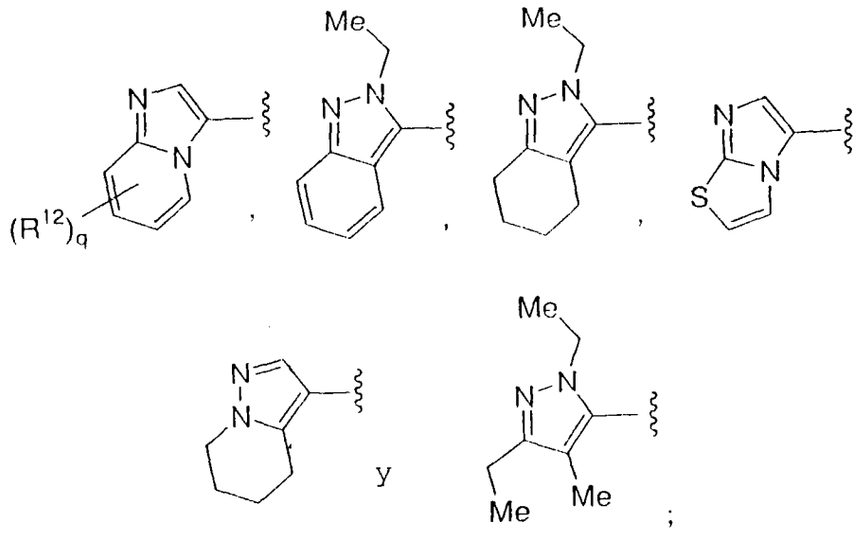








ABDIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia



R^{12} y R^{14} se selecciona cada uno de manera independiente del grupo conformado por F, Cl, CF_3, OCH_3, OCH_2CH_3, OCF_3, O-ciclobutilo, CN, O-ciclopropilo, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, y SO_2CH_3;

G es hidrógeno o fluoro; y

q es un entero igual a 1 o 2;

y sus sales y diasterómeros individuales farmacéuticamente aceptables.

Como puede observarlo una persona experta en esta técnica, el halo o halógeno como se utilizan en este estudio tiene por objeto incluir el cloro, fluoro, bromo y yodo. De manera análoga, C_{1-8}, como en el alquilo C_{1-8} se define para identificar el grupo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 carbonos en una distribución lineal o bifurcada, de tal manera que el alquilo C_{1-8} incluya específicamente el metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo y octilo. Igualmente, C_0 como en el

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5096 de Nov 29/82
Ministerio de Justicia

alquilo C_0 se define para identificar la presencia de un enlace covalente directo.

El término "heterociclo" (al cual se le puede hacer referencia como "heterocíclico") se refiere a un anillo monocíclico de 4 a 8 miembros, un sistema bicíclico de 7 a 11 miembros, o un sistema anular tricíclico de 10 a 15 miembros, y cualquier anillo de estos se encuentra saturado o insaturado (de manera parcial o total) y consistente en átomos de carbono y uno o más heteroátomos (es decir de 1 a 4 heteroátomos) que se seleccionan a partir de N, O y S y donde el nitrógeno y los heteroátomos de azufre pueden opcionalmente oxidarse, donde el heteroátomo de nitrógeno puede cuaternizarse opcionalmente y donde un carbono anular puede oxidarse opcionalmente (es decir sustituirse por oxo). El anillo heterocíclico se puede adherir en cualquier heteroátomo o átomo de carbono, siempre y cuando que el enlace produzca la creación de una estructura estable. Un heterociclo preferido es el anillo monocíclico de 4 a 8 miembros o un sistema bicíclico de 7 a 11 miembros, según se definió y describió anteriormente.

El término "heterociclo" según se utiliza en el presente estudio tiene por objeto incluir los siguientes grupos: benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolazinilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, oxeranilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo,

G ABRIEL ROSSA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5206 de Nov 29/82
Ministerio de Justicia

quinoxalinilo, tetrahidropiranilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidinilo, 1,4-dioxanilo, hexahidroazepinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroondolilo, dihidroisooxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidinilo, metilenodioxibenzoilo, tetrahidrofuranilo, y tetrahidrotienilo, y sus N-óxidos.

El término "heterociclo" según se utiliza en el presente estudio tiene por objeto incluir también, pero sin limitarse a los siguientes grupos: metilenodioxifenilo, imidazopiridilo, imidazopirimidinilo, imidazopiridazinilo, imidazopirazinilo, imidazotriazinilo, imidazotiofenilo, pirazolopiridilo, pirazolopirimidinilo, pirazolopiridazinilo, pirazolopirimidinilo, triazolopiridazinilo, triazolopirazinilo, triazolotiofenilo, tetrahidroimidazopiridinilo, tetrahidropirazolopiridinilo, tetrahidrotriazopiridinilo, tetrahidrotriazolopiridazinilo, y tetrahidroindazolilo.

El término "heterociclo" según se utiliza en el presente estudio, tiene por objeto incluir también, pero sin limitarse a los siguientes grupos: tetrahidroimidazopirimidilo, tetrahidroimidazopirazinilo, tetrahidroimidazopiridazinilo,

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov 29/82
Ministerio de Justicia

tetrahidrotriazolopirimidilo, tetrahidrotriazolopirazinilo, tetrahidropirazolopirimidilo, tetrahidropirazolopirazinilo, imidazotiazololo, e imidazotiadiazolilo.

El término "heterociclo" según se utiliza en el presente estudio, tiene por objeto incluir, pero no limitarse a oxopiridinilo (por ejemplo, 2-oxopiridinilo), oxopiperidinilo, y oxopirazolilo.

Los términos "tiofenilo" y "tienilo" tienen el mismo significado en el presente estudio y se utilizan el uno o el otro. De igual manera, los siguientes pares de términos se utilizan con la misma significación: "indazolilo" y "benzopirazolilo"; "piridinilo" y "piridilo".

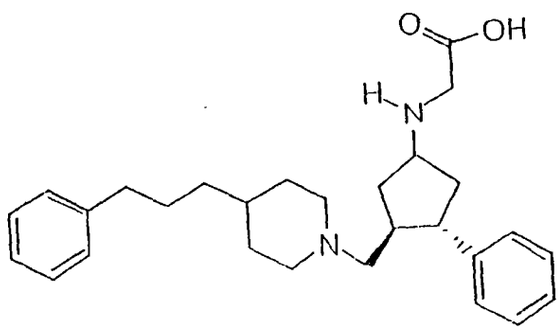
En la expresión "...que es insustituido o sustituido por...", el "que" tiene por objeto hacer referencia a todos los grupos químicos antecesores en la definición en particular en la cual aparezca la expresión, a menos que se exprese un significado distinto o este se encuentre implícito según el contexto. Por otra parte, el término "sustituido" en la expresión incluye la mono y poli sustitución por un sustituto ya nombrado hasta el grado en que tal sustitución sencilla o múltiple sea permitida químicamente en cualquiera de los grupos químicos señalados. De esta manera, por ejemplo, la expresión "se selecciona independientemente a partir de: hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{5-6}, bencilo o fenilo, el cual es insustituido o sustituido por 1-3 sustitutos...", se encierra el hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{5-6}, bencilo, fenilo, mono- y di- y tri-sustituido alquilo C_{1-6}, bencilo mono- y di- y

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

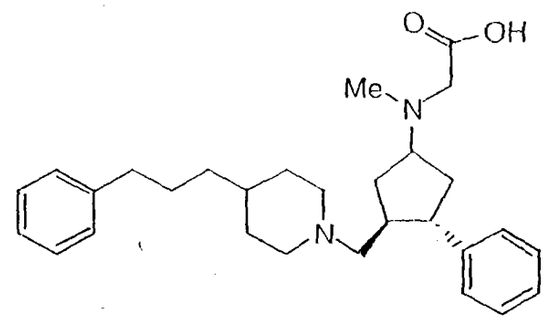
tr-sustituidos, y fenilo mono- y di- y tri-sustituidos.

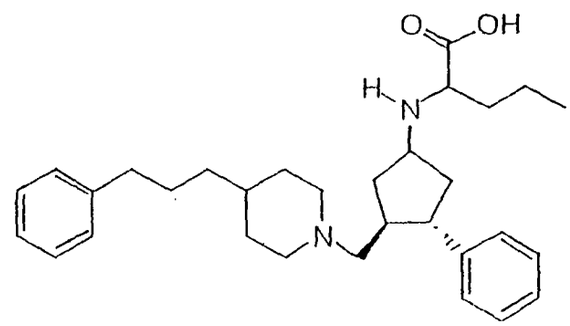
Para ejemplificar el invento se utilizan los compuestos descritos en la sección de Ejemplos como también en la demás literatura del presente documento.

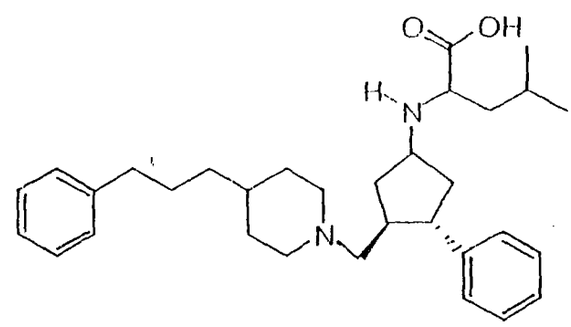
Los compuestos específicos que están dentro del presente invento incluye un compuesto que se selecciona a partir del grupo conformado por:

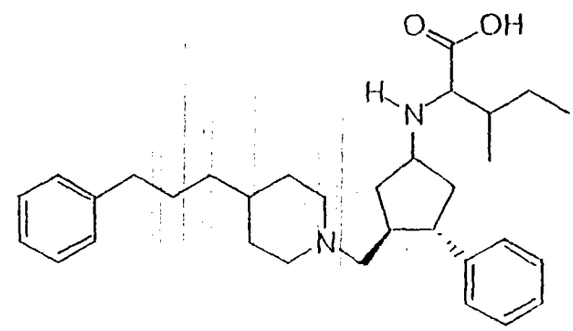


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

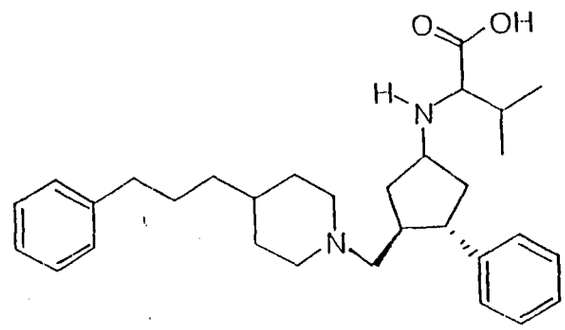


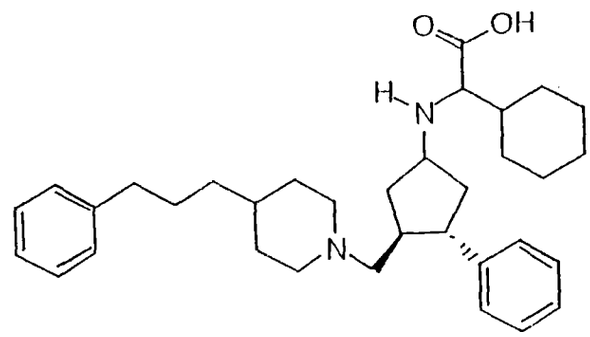


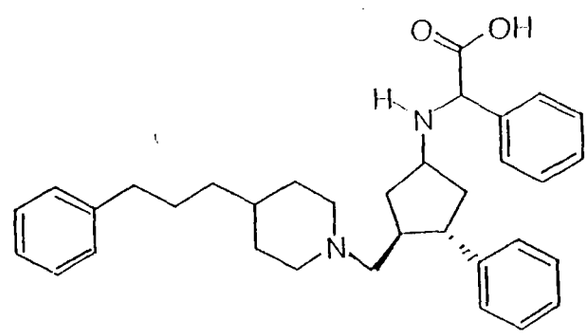


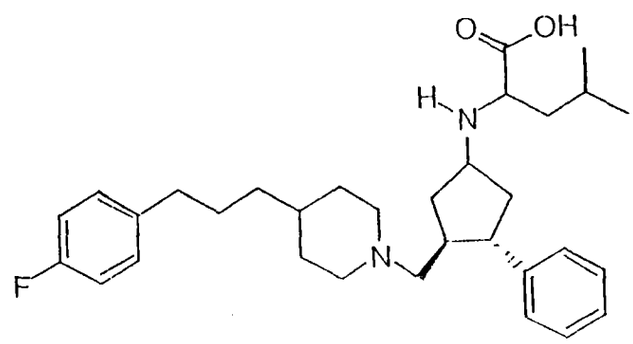


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5396 de Nov 29/82
Ministerio de Justicia

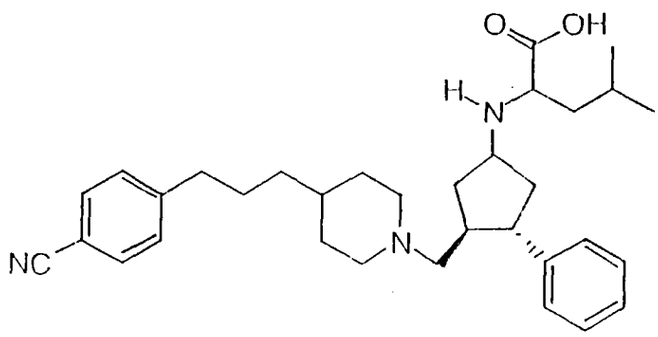


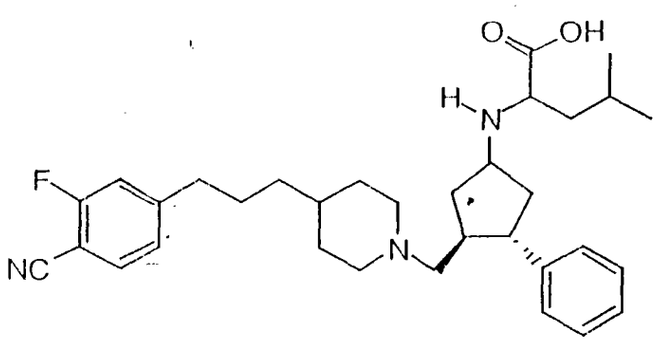


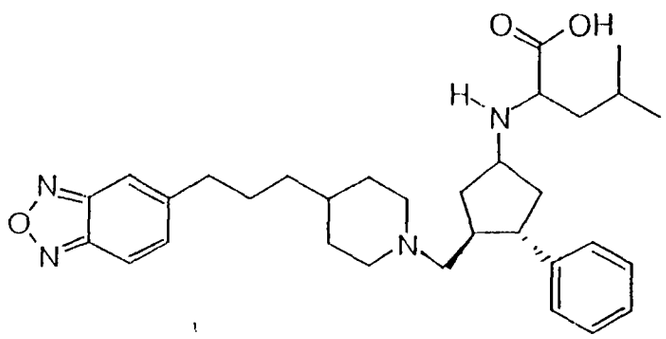


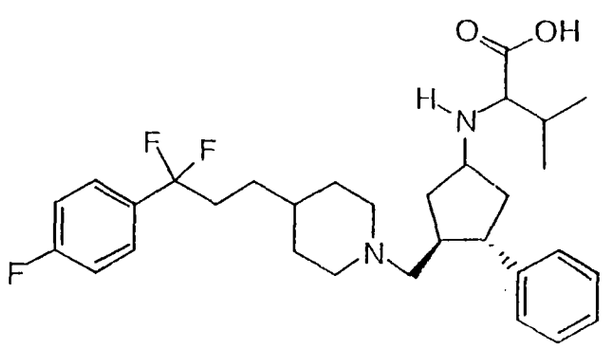


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5995 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

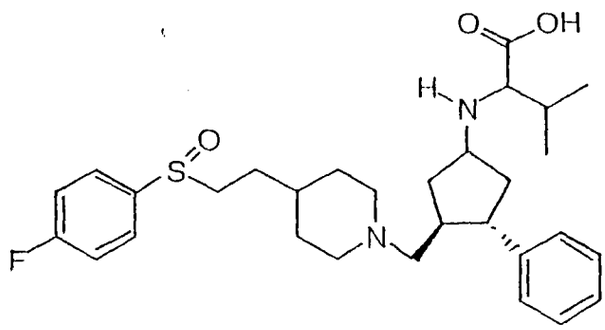


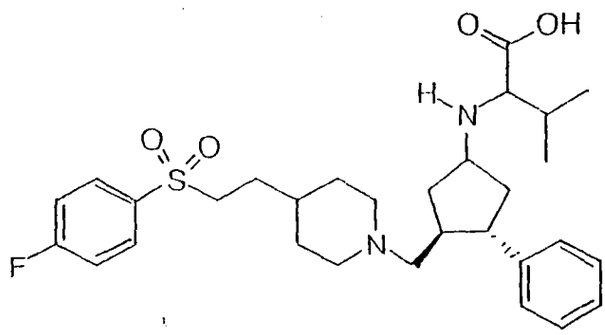


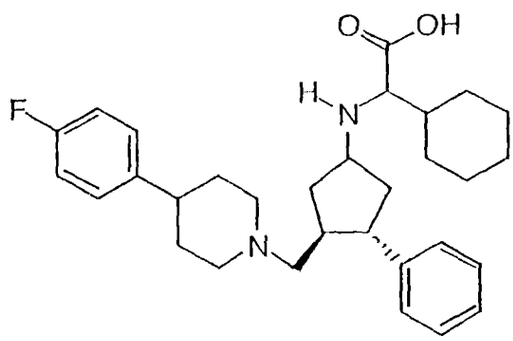


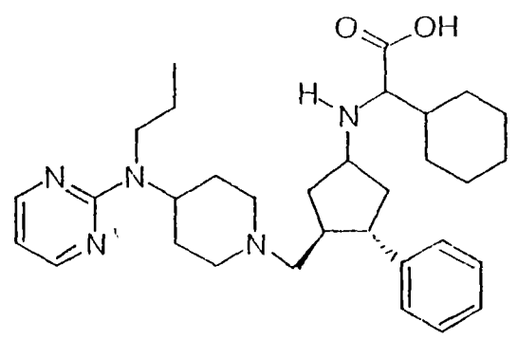


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5595 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

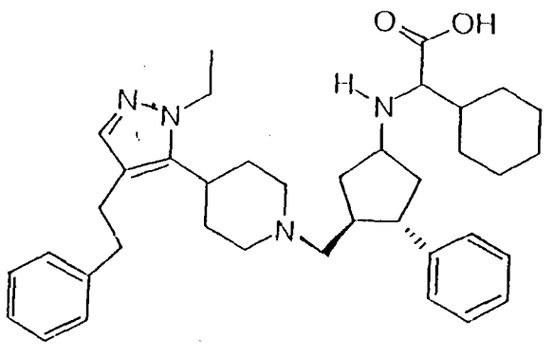


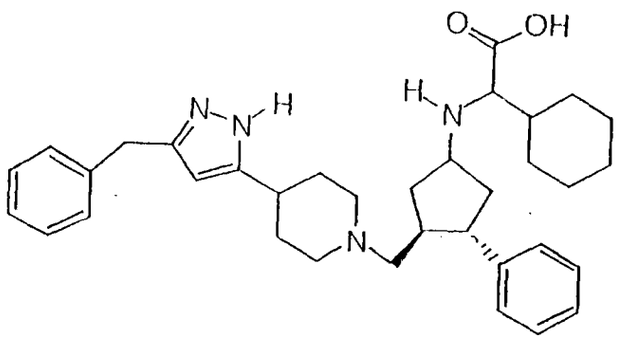


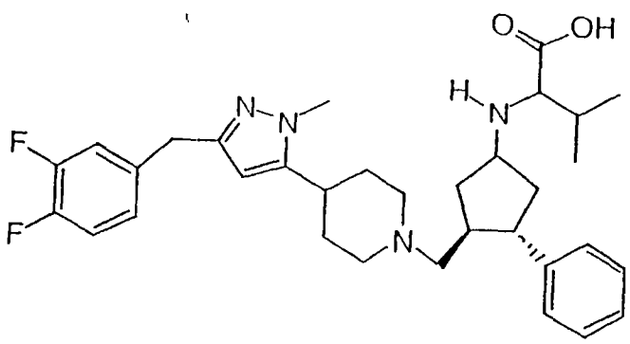


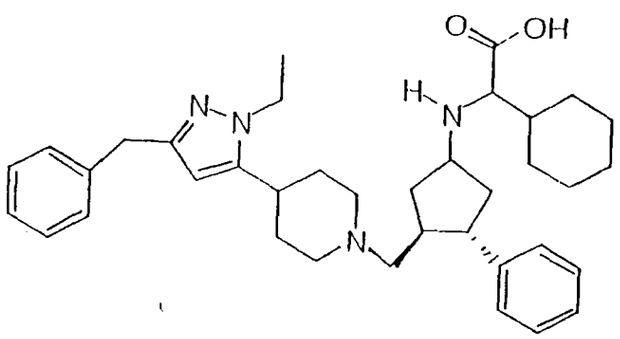


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5396 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

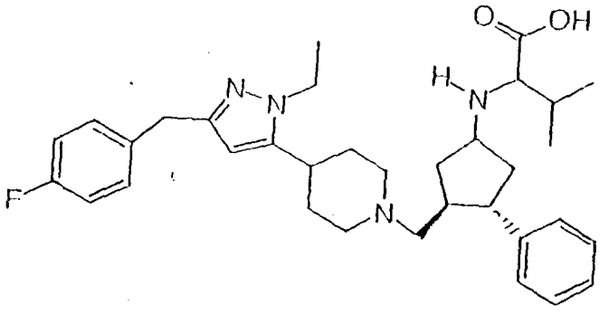


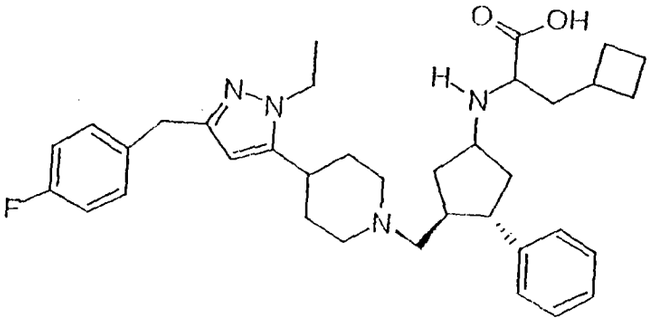


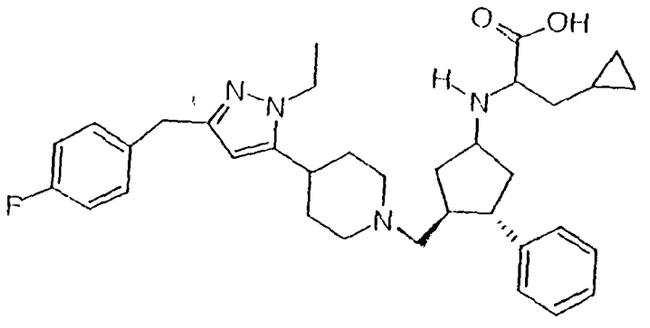


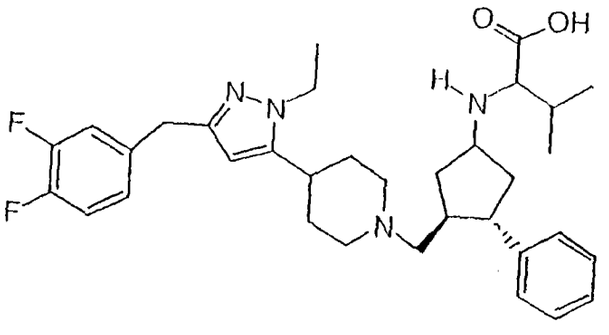


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5096 de Nov. 23/82
Ministerio de Justicia

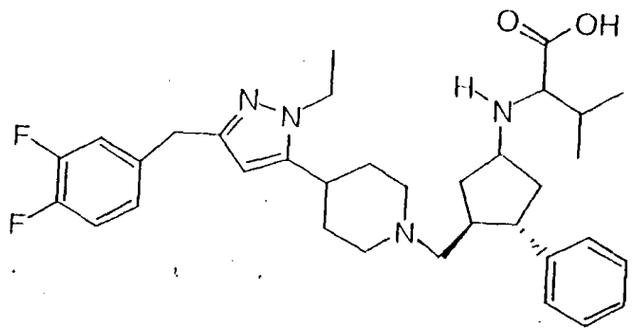


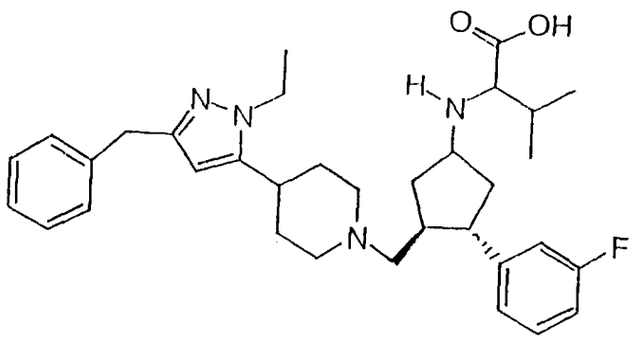


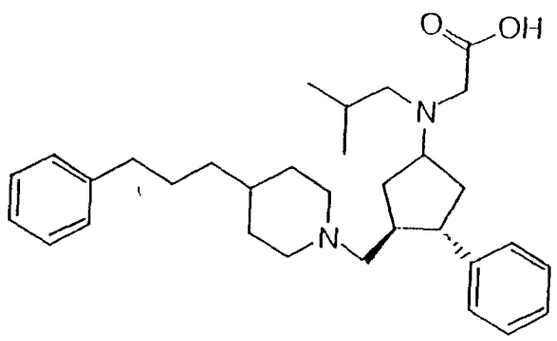


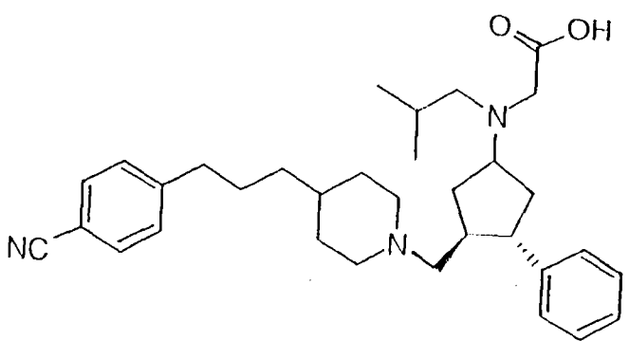


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5995 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

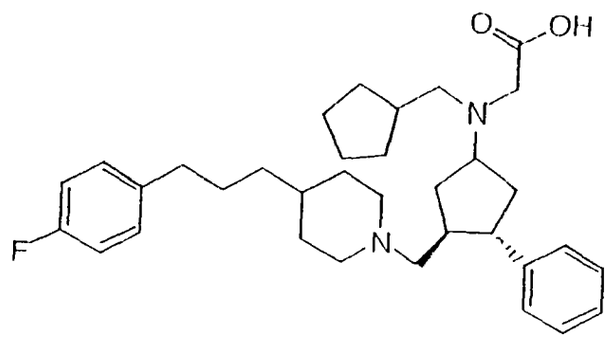


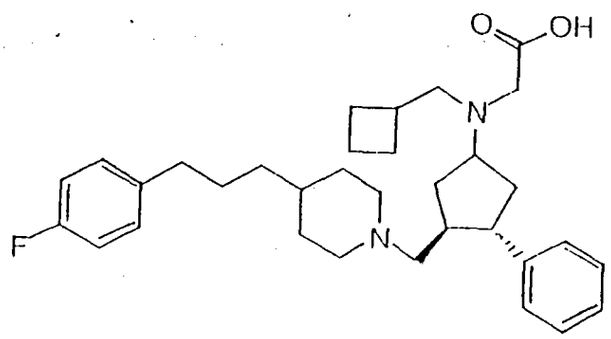


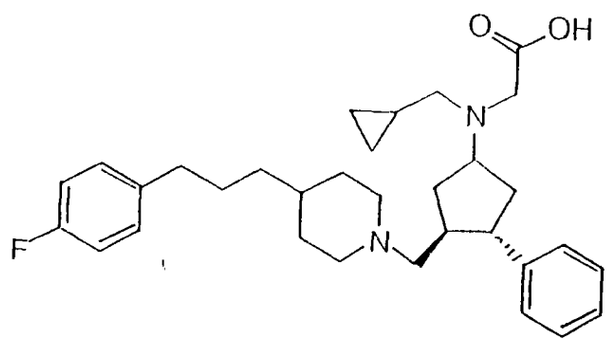


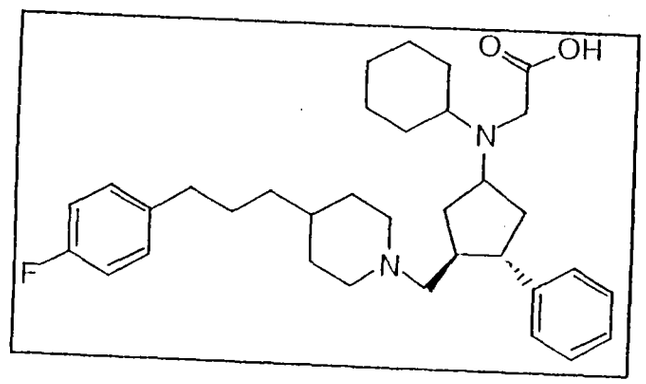


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5995 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

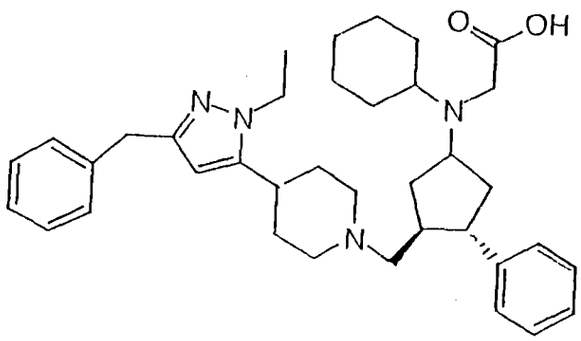


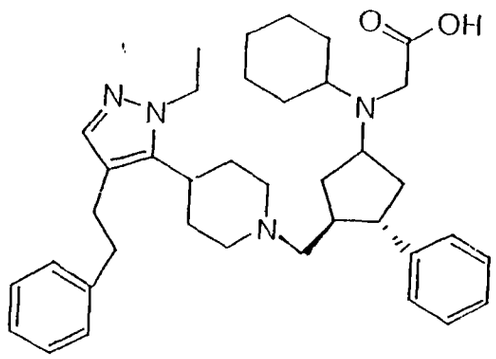


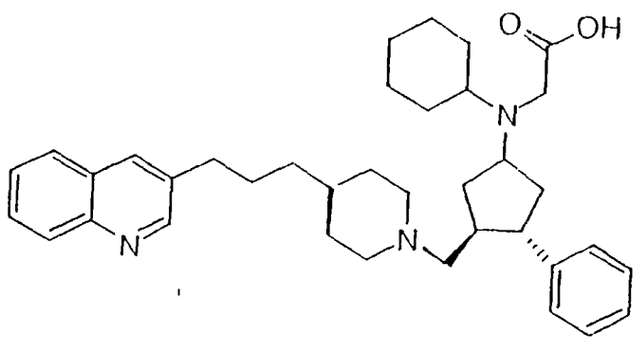


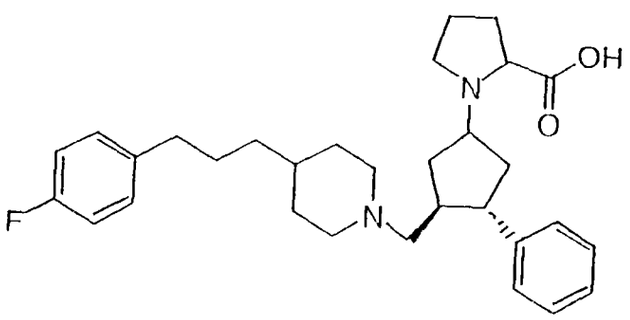


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5896 de Nov 23/82
Ministerio de Justicia

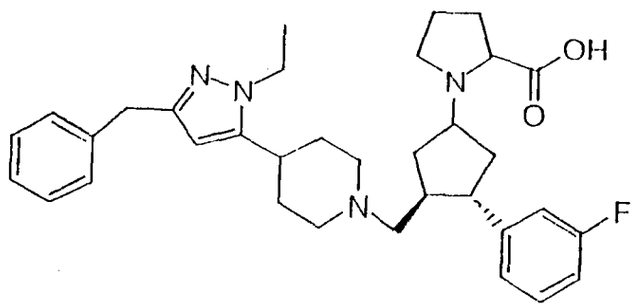


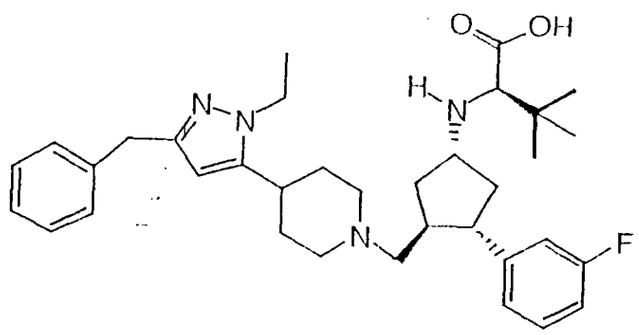


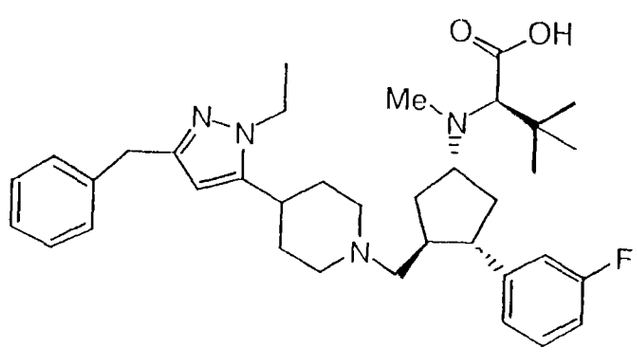


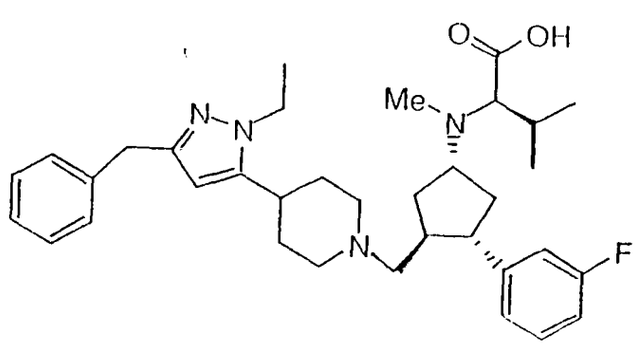


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5505 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

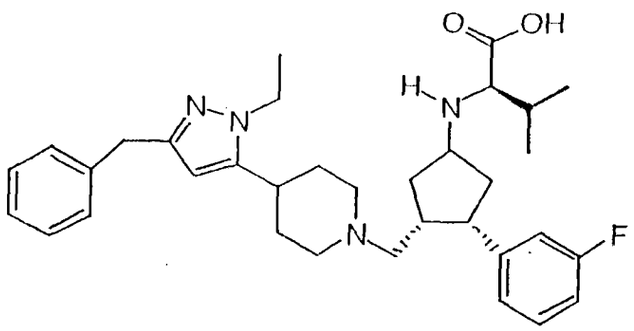


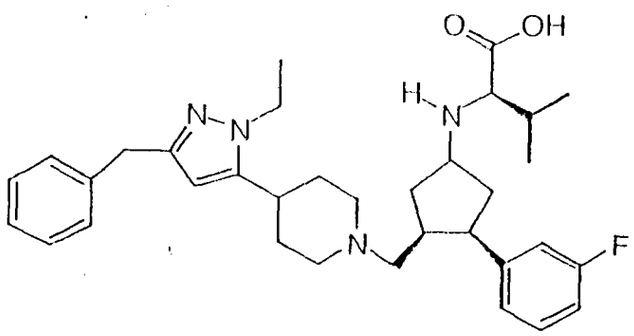


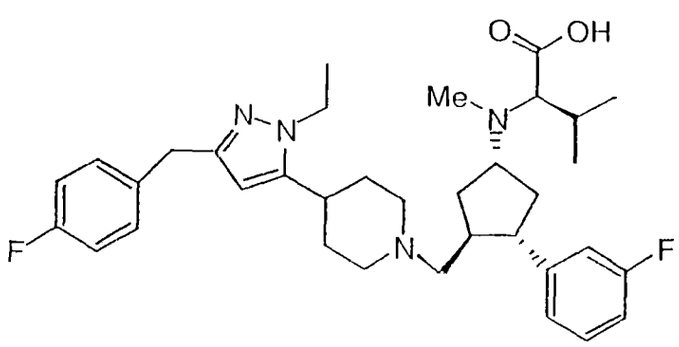


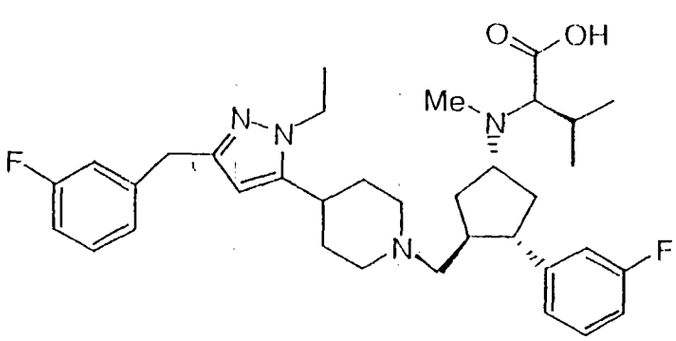


TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5[illegible] de Nov. 23/82
Ministerio de Justicia

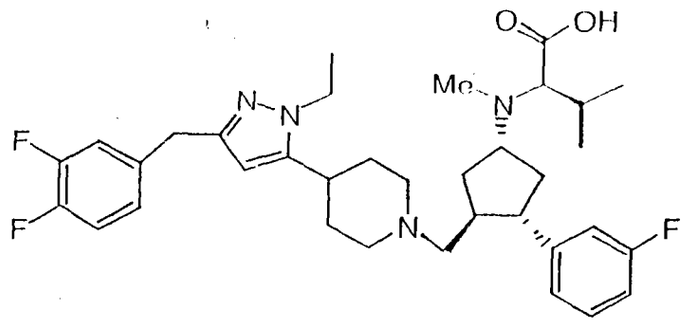


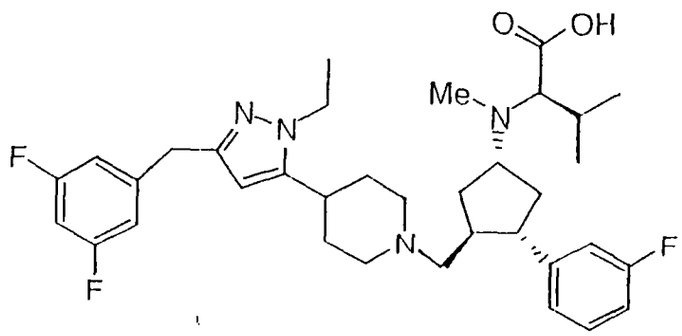


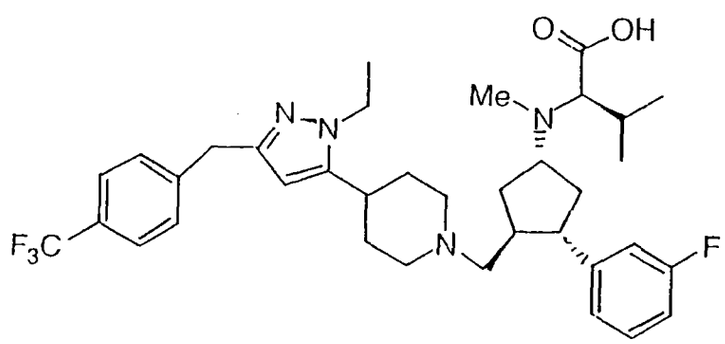


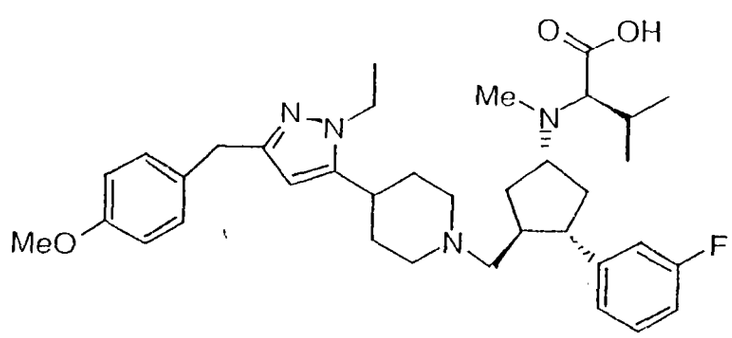


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

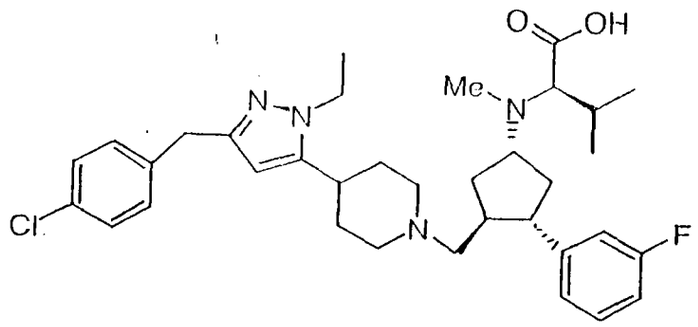


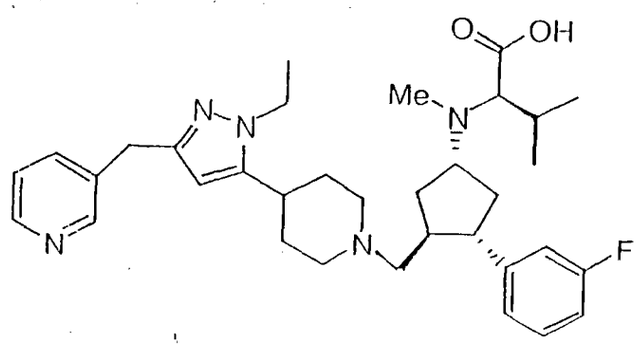


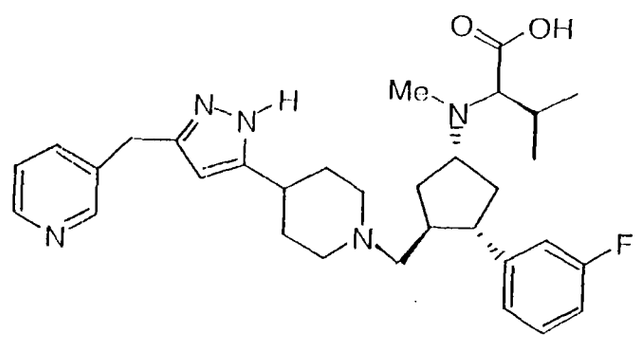


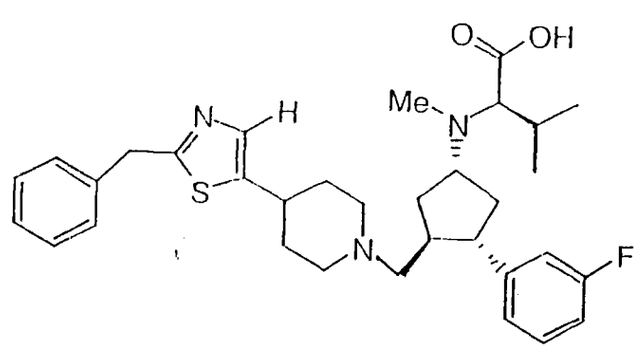


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5755 de Nov. 27/02
Ministerio de Justicia

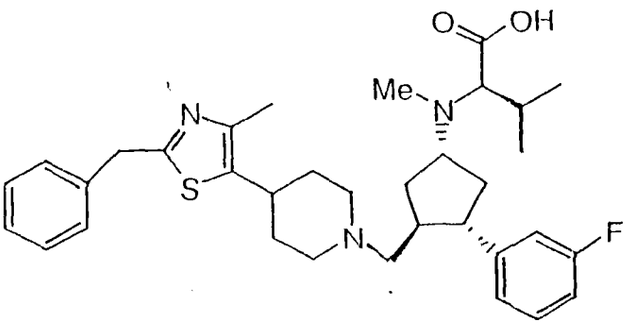


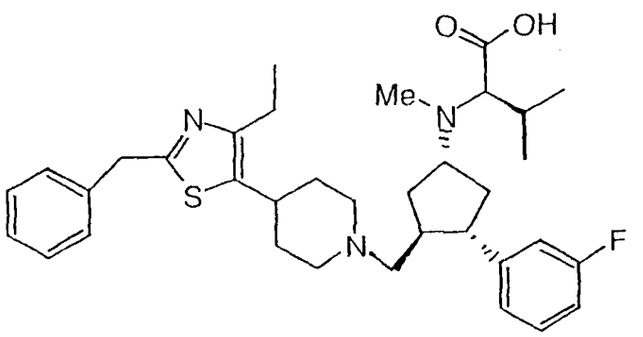


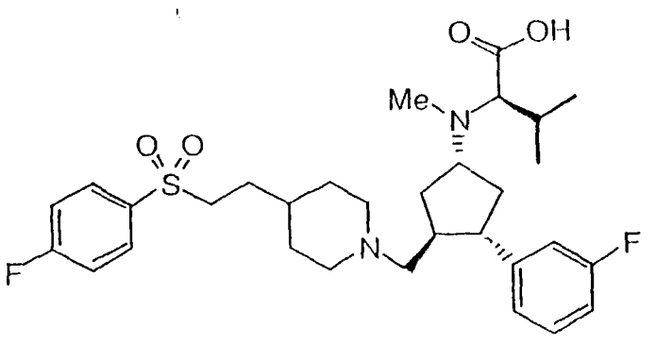


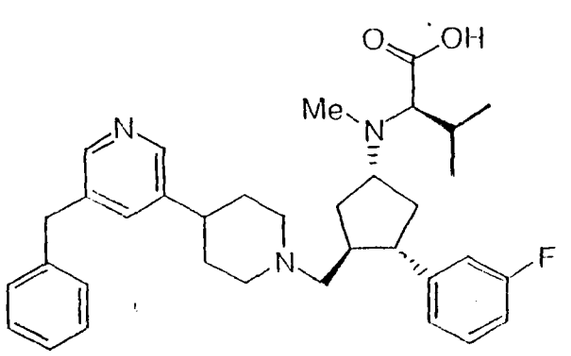


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

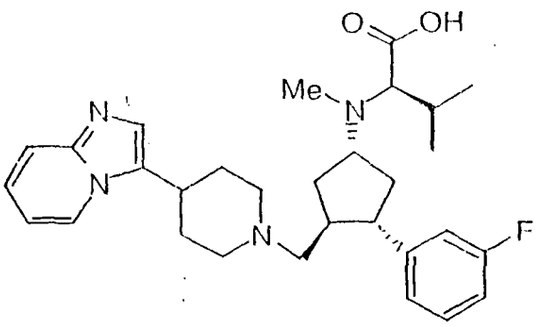






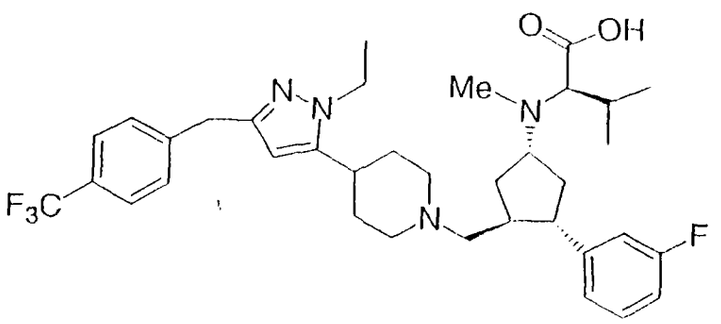


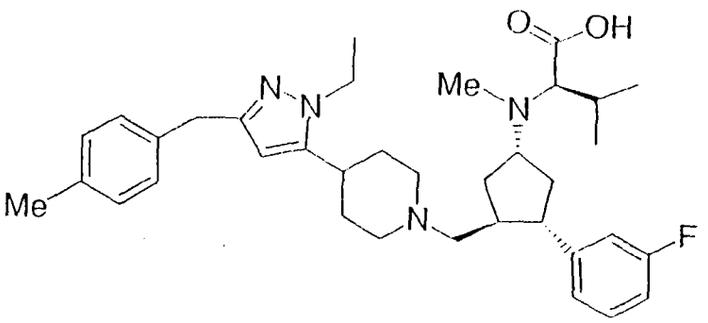
GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5696 de Nov 29/82
Ministerio de Justicia



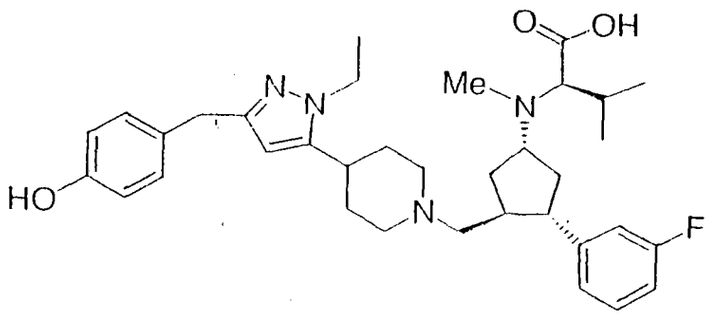
y sus sales y diasterómeros individuales farmacéuticamente aceptables.

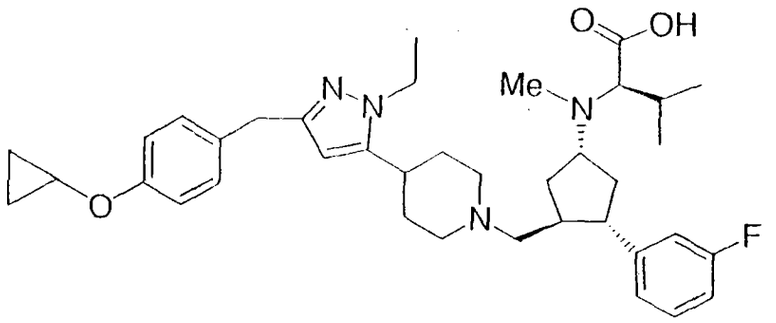
Los compuestos específicos que están dentro del presente invento incluyen además compuestos seleccionados a partir del grupo formado por:

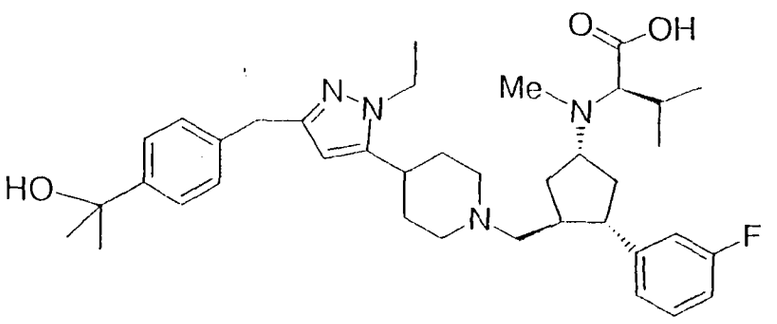


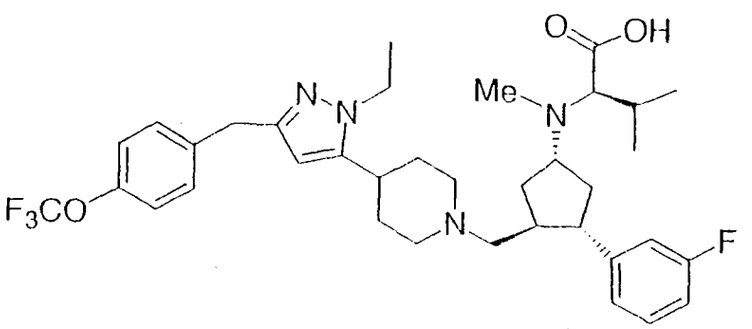


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5906 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

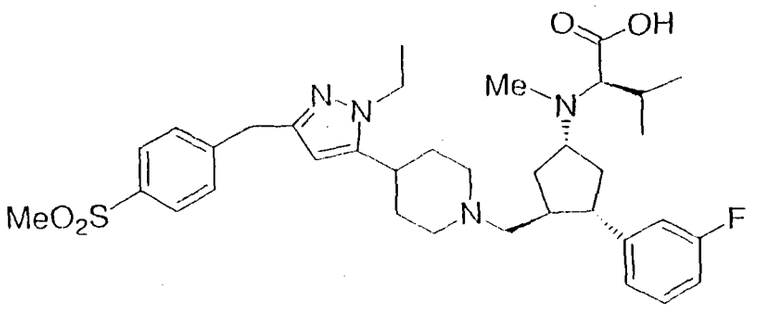


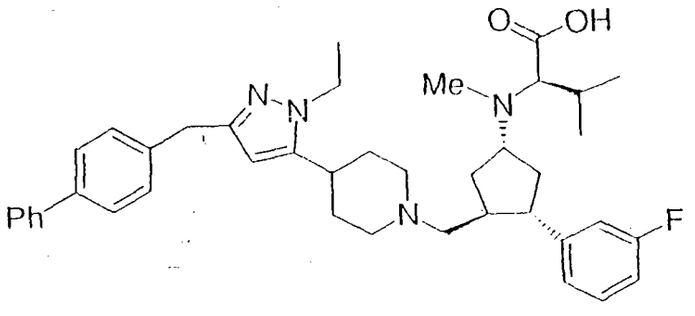


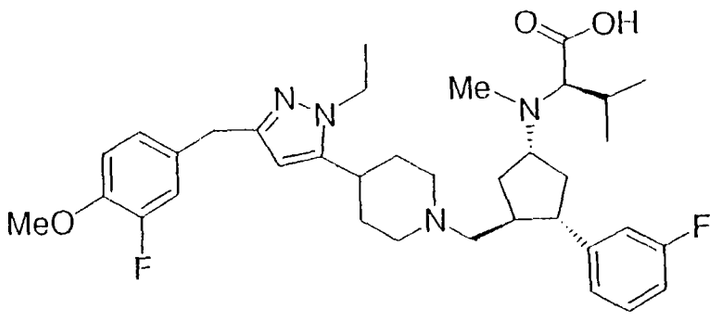


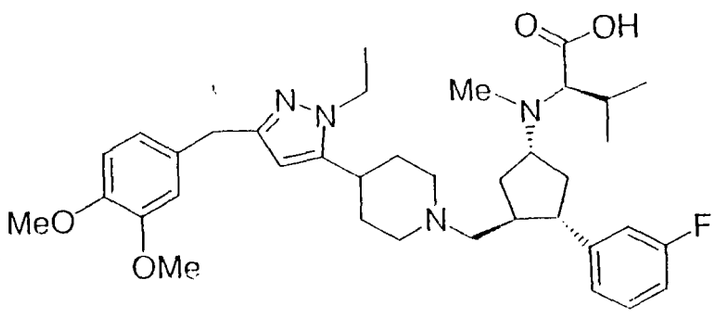


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5095 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

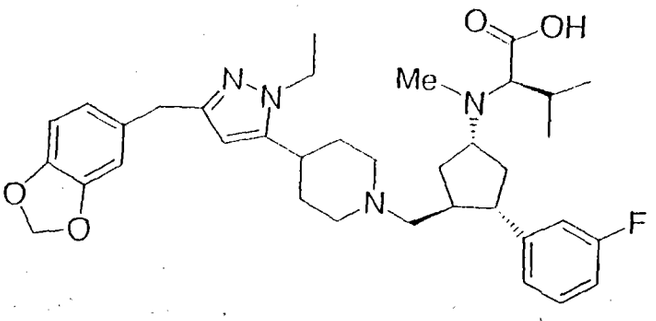


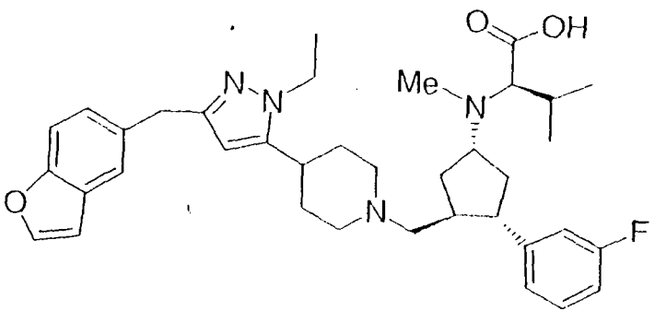


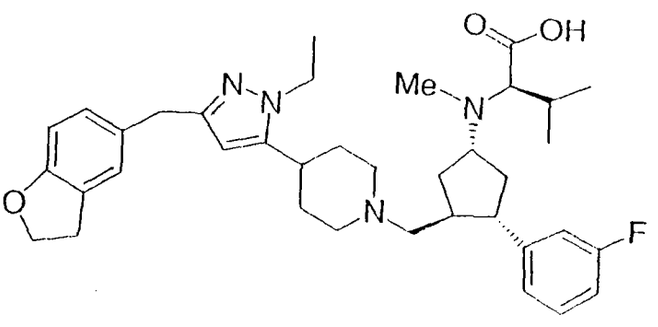


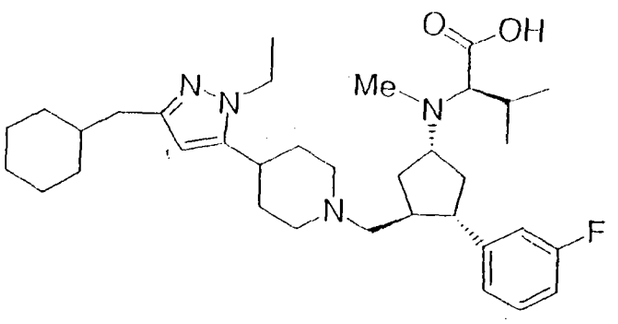


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

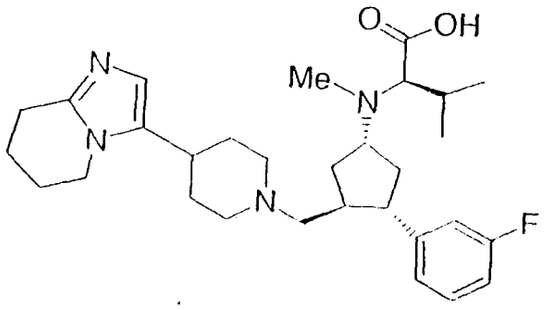


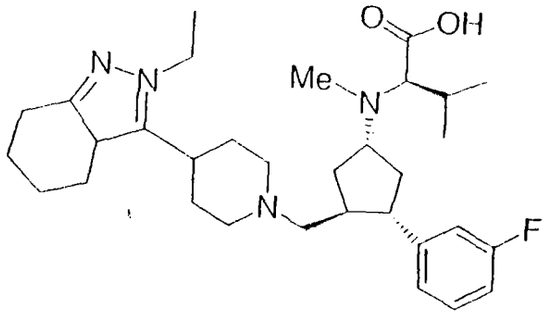


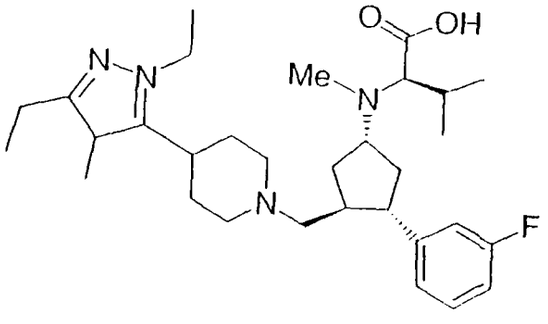


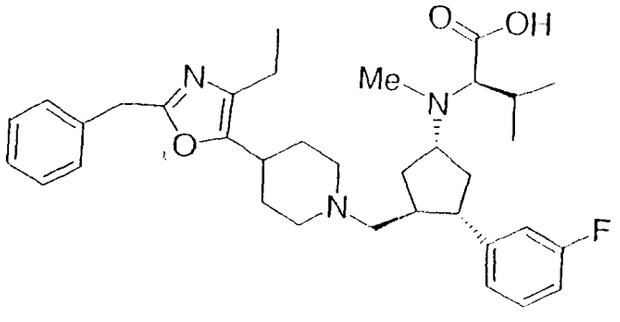


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

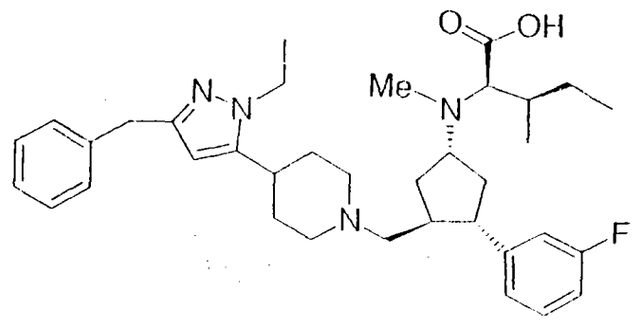


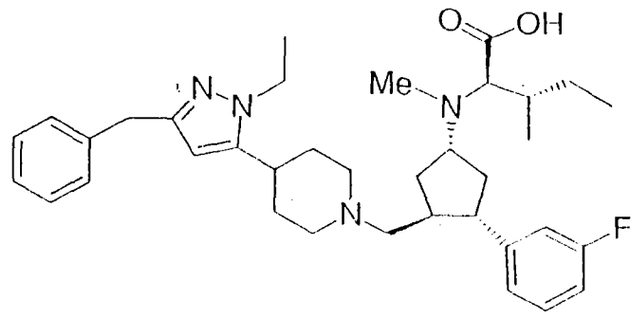


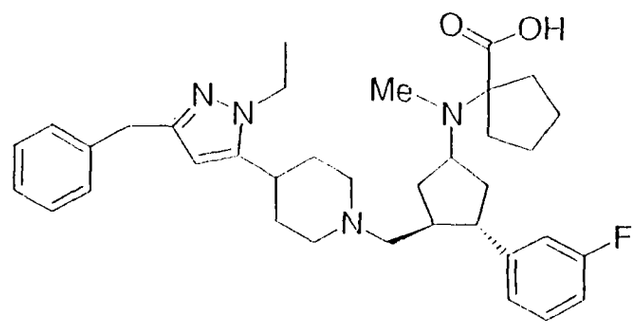


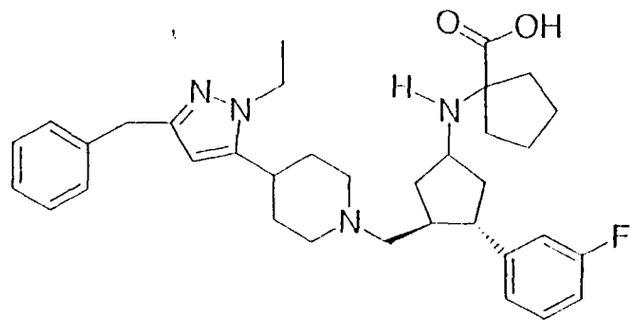


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5096 de Nov. 29/32
Ministerio de Justicia

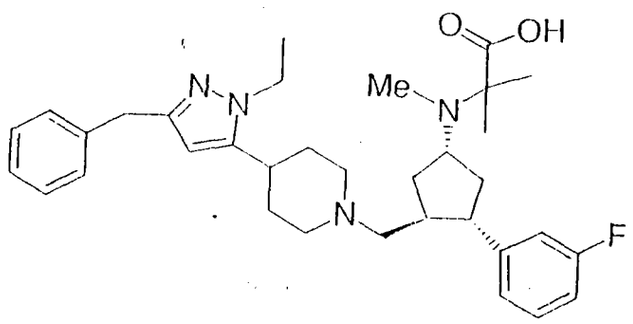


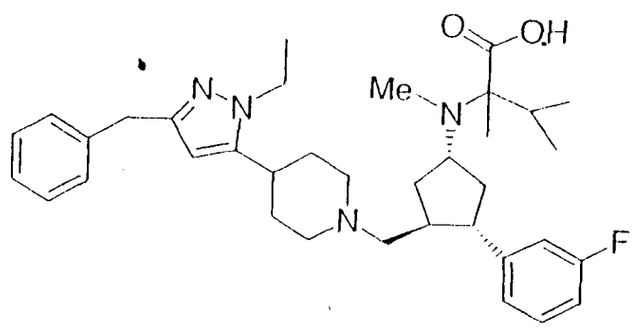


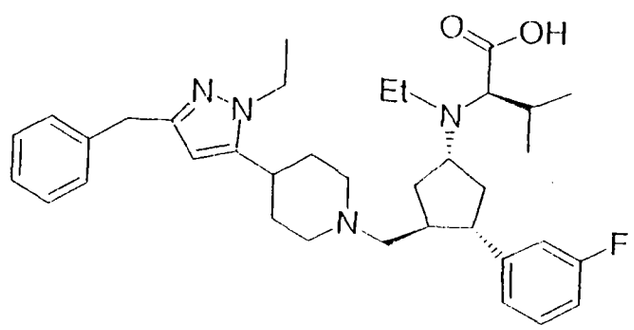


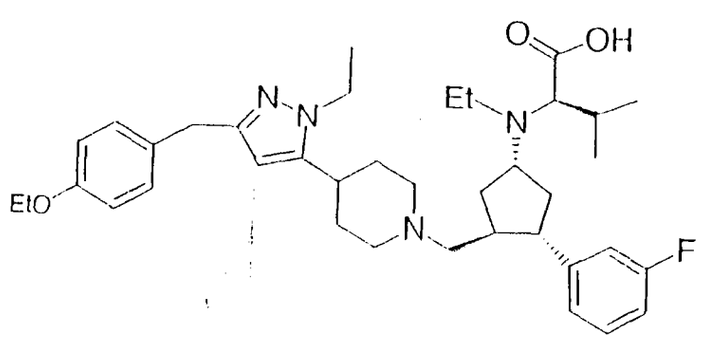


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5396 de Nov 29/32
Ministerio de Justicia

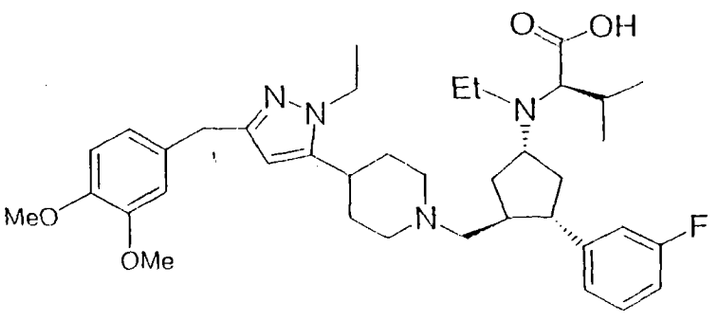






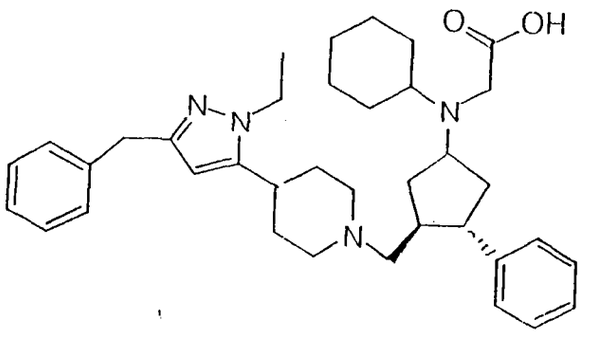


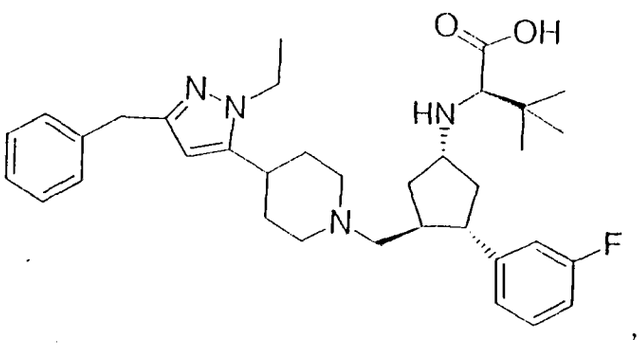
GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5096 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia



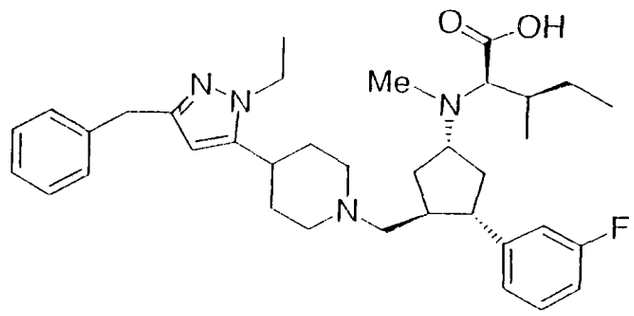
y sus sales y diasterómeros individuales farmacéuticamente aceptables.

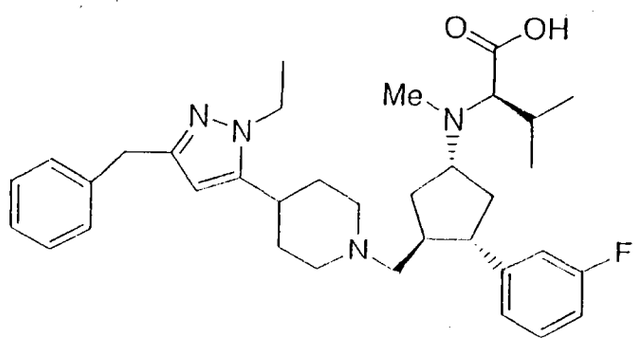
Un aspecto del presente invento es un compuesto que se selecciona a partir del grupo conformado por:

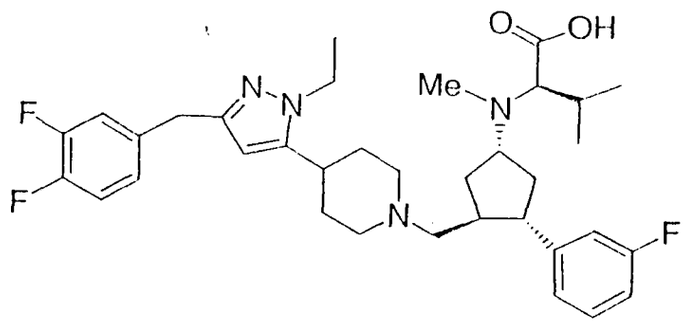


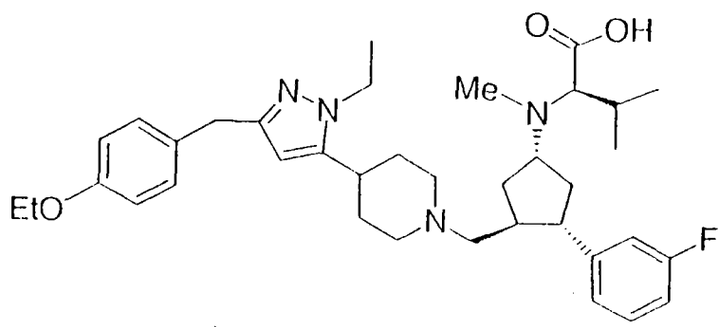


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov 29/82
Ministerio de Justicia

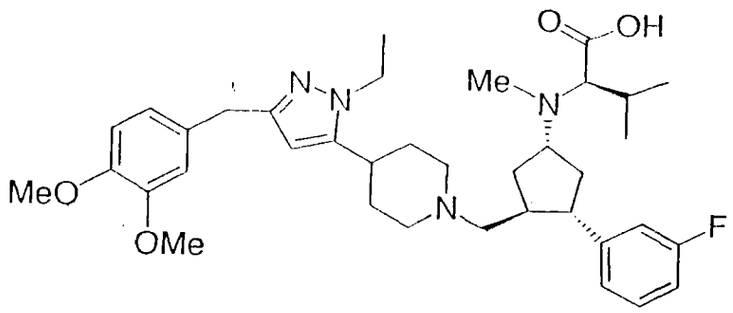


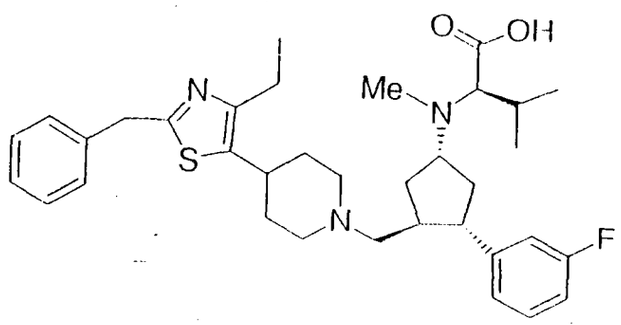


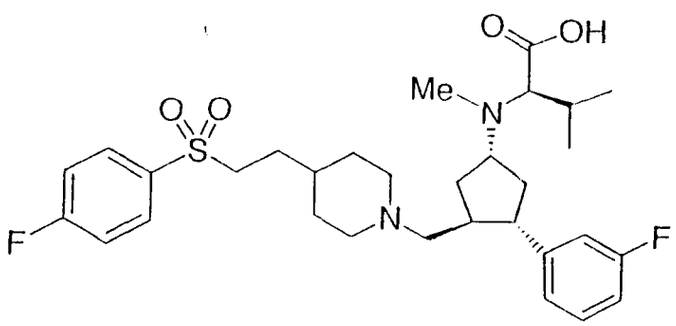


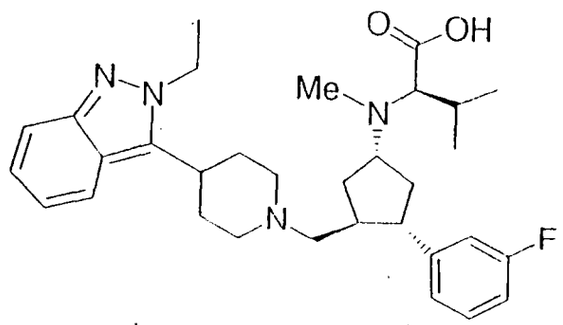


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

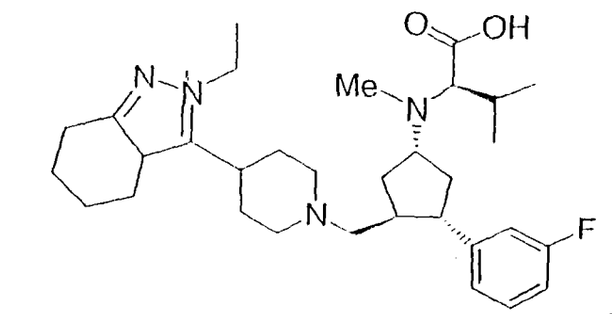


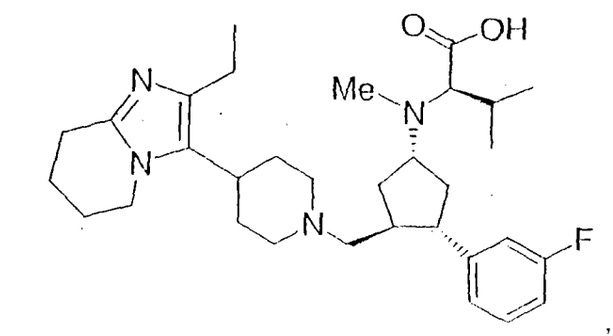


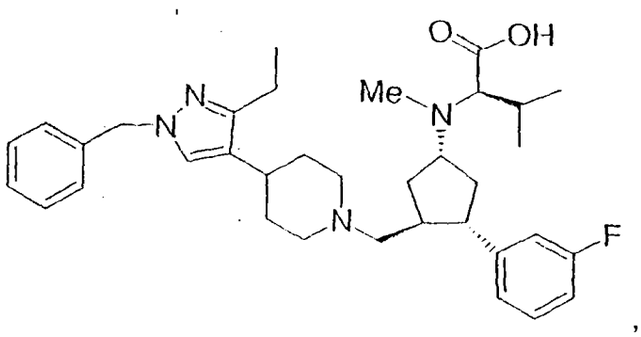




GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov 29/82
Ministerio de Justicia







y sus sales y diasterómeros individuales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos objeto del presente estudio son útiles dentro de un método para modular la actividad receptora de la quimioquina en un paciente que requiera de dicha modulación, y comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov 29/32
Ministerio de Justicia

El presente invento se dirige hacia el uso de los compuestos antes señalados como moduladores de la actividad receptora de la quimioquina. En particular, estos compuestos son útiles como moduladores de los receptores de la quimioquina, incluyendo el CCR-5 y/o CCR-3.

La utilidad de los compuestos de acuerdo con el presente invento como moduladores de la actividad receptora de la quimioquina se pueden demostrar mediante la metodología conocida en el técnica, tal como el estudio para el enlace de la quimioquina presentado por Van Riper, et al., J. Exp. Med., 177, 851-856 (1993) que puede ser adaptado directamente para la medición del enlace CCR-5, y el estudio para el enlace CCR-3 como lo describe Daugherty et al., J. Exp. Med, 183, 2349-2354 (1996). Las líneas celulares para expresar el receptor de interés incluyen aquellas que expresan de manera natural al receptor, como son el EOL-3 o THP-1, o una célula diseñada para expresar un receptor re-combinante, como el CHO, RBL-2H3, HEK-293. Por ejemplo, una línea celular AML14.3D10 transfectada de CCR3 se ha colocado en un depósito restringido con una Recolección de Cultivos Tipo Americano en Rockville, Maryland como ATCC No. CRL-12079, en Abril 5 de 1996. La utilidad de los compuestos de acuerdo con el presente invento como inhibidores de la diseminación de la infección por VIH en células puede demostrarse utilizando la de metodología conocida en la técnica, como la del estudio de cuantificación del VIH descrito por Nunbergt, et al., J. Virology, 65 (9), 4887-4892 (1991).

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5596 de Nov 29/82
Ministerio de Justicia

En particular, los compuestos de los siguientes ejemplos presentaron actividad en poder enlazarse con el CCR-5 o con el CCR-3 que son receptores en los estudios antes mencionados, generalmente con un IC_{50} de menos de 1 μM aproximadamente. Este resultado indica la actividad intrínsica de los compuestos que se utilizan como moduladores de la actividad receptora de la quimioquina.

Los receptores mamarios de la quimioquina ofrecen un blanco para hacer interferencia o para promover la función de los eosinófilos y/o linfocitos en un mamífero como puede ser un humano. Los compuestos que inhiben o promueven la función receptora de la quimioquina son particularmente útiles para modular la función de los eosinófilos y/o linfocitos para propósitos terapéuticos. En este orden de ideas, el presente invento se dirige hacia los compuestos útiles para la prevención y/o tratamiento de una serie de trastornos inflamatorios e inmuno reguladores y una gama de enfermedades, enfermedades alérgicas, condiciones atópicas como la rinitis alérgica, dermatitis, conjuntivitis y asma además de patologías auto inmunes como la artritis reumatoide y la aterosclerosis.

Por ejemplo, un compuesto instantáneo que inhibe una o más funciones de un receptor de la quimioquina en mamíferos (por ejemplo un receptor de la quimioquina humana) se puede administrar con el propósito de inhibir (es decir reducir o prevenir) las inflamaciones. Como resultado de lo anterior, se inhibe uno o más procesos inflamatorios como puede ser la emigración de leucocitos, la quimiotaxis, exocitosis (por

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5906 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

ejemplo de las enzimas, histaminas) o bien una liberación mediadora inflamatoria. Por ejemplo, se puede inhibir las infiltraciones eosinofílicas hacia sitios inflamatorios (como en el caso del asma) de acuerdo con lo que establece el presente método.

De manera análoga, un compuesto instantáneo que promueve una o más funciones de un receptor de la quimioquina mamífera (por ejemplo la quimioquina humana) se administra con propósito de estimular (inducir o mejorar) una respuesta inflamatoria, como sucede con el caso de la emigración de leucocitos, quimiotaxis, exocitosis (por ejemplo enzimas, o histaminas) o liberación de mediador inflamatorio, dando como resultado una estimulación benéfica de los procesos inflamatorios. Por ejemplo, los eosinófilos se reclutan para combatir infecciones parásitas.

Además de los primates, como los humanos, una serie de mamíferos más se pueden tratar de acuerdo con lo establecido en el método del presente invento. Por ejemplo, los mamíferos que incluyen pero sin limitarse a las vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejillos de indias, ratas hembras y otros bovinos, ovinos, equinos, caninos, felinos, roedores o especies de murinos se pueden someter al tratamiento. Sin embargo, el método también se puede practicar en las demás especies, como en las aves (por ejemplo en pollos).

Las enfermedades y condiciones asociadas con inflamaciones e infecciones se pueden tratar utilizando el método del presente invento. En una presentación preferida,

ABRIL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5096 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

la enfermedad o condición es aquella en las cuales las acciones de los eosinófilos o linfocitos deben inhibirse o promoverse, con el propósito de modular la respuesta inflamatoria.

Las enfermedades o condiciones de humanos u otras especies que se puedan tratar como inhibidores de la función receptora de la quimioquina, incluyen entre otros las enfermedades inflamatorias o alérgicas, entre las cuales están las enfermedades alérgicas respiratorias como el asma, específicamente el asma bronquial, rinits alérgica, enfermedad pulmonar hipertensiva, nuemonitis hipertensiva, neumonias eosinofilicas (como el síndrome de Loeffler, neumonía eosinofilica crónica) hipersensibilidad tipo retardo, enfermedad pulmonar intersticial (ILD) (por ejemplo fibrosis pulmonar idiopática, o la enfermedad pulmonar intersticial ILD asociada con la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, síndrome de Sjogren, poliomiositis o dermatomiositis); anafilaxis sistémicas o respuestas de hipersensibilidad, alergias a los medicamentos (por ejemplo a la penicilina, cefalosporinas), alergias a olores de los insectos; enfermedades auto-inmunes como la artritis reumatoide, artritis psoriatica, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, miastenia gravis, diabetis de aparición juvenil; glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Behcet; rechazo a injertos (por ejemplo en trasplantes), incluyendo el rechazo del aloinjerto o enfermedad injerto vs huésped; enfermedad inflamatoria de los intestinos, tales como la enfermedad de Crohn y colitis

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

ulcerativa; espondiloartropatias; escleroderma; psoriasis (incluyendo la psoriasis mediada por las células T) y dermatosis inflamatoria como la dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis por contacto alérgico, urticaria; vasculitis (por ejemplo, vasculitis necrotizante, cutanea e hipersensible); miositis eosinfílica, fascitis eosinofílica, cánceres con infiltración de leucocitos de la piel u órganos. Otras enfermedades o condiciones en las cuales las respuestas inflamatorias no deseadas deben inhibirse por tratamiento, incluyendo pero no limitándose a la afección por perfusión, aterosclerosis, algunas enfermedades malignas hematológicas, toxicidad inducida por la citoquina (por ejemplo shock séptico, shock endotóxico), polimiositis, dermatomiositis.

Enfermedades en condiciones de humanos u otros especies que se pueden tratar con promotores de la función de receptores de la quimioquina, que incluyen entre otros: inmunosupresión, tal como la que se presenta en individuos con el síndrome de inmuno deficiencia como en el caso del SIDA, personas que se someten a terapia por radiación, quimioterapia, terapia para el manejo de enfermedades auto-inmunes y otras terapias farmacéuticas (por ejemplo la terapia con corticosteroides), que causa la inmunosupresión; inmunosupresión debida a deficiencia congénita en la función receptora u otras causas: enfermedades infecciosas tales como las enfermedades parasitarias, que incluyen entre otras las infecciones de el helmintos, como las enfermedades de los nematodos (gusanos redondos); (Tricuriasis, Enterobiasis, Ascariasis, Anquilostoma, Estrongloidiasis, Triquinosis,

ISABEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

filariasis); trematodos (duelas) (Esquistosomiasis, Clonorquiasis), cestodos (solitaria) (Echinococcosis, Taeniasis saginata, Cysticercosis): gusanos viserales, migrantes de larvas viserales (ejemplo Toxocara), gastroenteritis eosinofílica (e.j., Anisaki spp., *Phocanema ssp.*), migrantes de larva cutanea (*Ancylostona braziliense, Ancylostoma caninum*).

Los compuestos del presente invento se utilizan consistentemente para la prevención y tratamiento de una amplia gama de desordenes inflamatorios e inmuno reguladores y demás enfermedades, condiciones alérgicas, condiciones atópicas, como también patologías autoinmunes.

En otro aspecto, el invento instantáneo se puede utilizar para evaluar agonistas específicos adoptados o agonistas de receptores de la quimioquina, incluyendo CCR-5 y/o CCR-3. En este sentido, el presente invento se dirige hacia el uso de estos compuestos para la preparación y ejecución de tamizados para compuestos que modulan la actividad de los receptores de la quimioquina. Por ejemplo, los compuestos de este invento son útiles para aislar los mutantes receptores, que son excelentes herramientas de tamizado para compuestos mas potentes. Por otra parte, los compuestos del presente invento son útiles para establecer o determinar el sitio de enlace de otros compuestos para receptores de la quimioquina, por ejemplo mediante inhibición competitiva. Los compuestos del invento instantáneo son también útiles para la evaluación de moduladores específicos adoptados de los receptores de la quimioquina, entre los

ABDEL RAZZAK CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 6096 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

cuales se incluyen el CCR-5 y/o CCR-3. Como se puede observar en la técnica, mediante la evaluación de agonistas y antagonistas específicos de los receptores de la quimioquina antes mencionados estos se han vistos afectados por la carencia de disponibilidad de compuestos no péptidos (resistentes metabólicamente) con una alta afinidad de enlace para tales receptores. De esta manera los compuestos del presente invento constituyen productos comerciales que se venden para estos propósitos.

El presente invento se dirige además hacia un método para la elaboración de un medicamento para cumplir con la actividad receptora de quimioquina modulada en humanos y animales que comprende la combinación de un compuesto del presente invento con un portador diluyente farmacéutico.

El presente invento se dirige además al uso de estos compuestos en la prevención o tratamiento de infección por un retrovirus, en particular, el virus de la inmuno deficiencia humana (VIH) y para el tratamiento y retardo de la aparición de condiciones patológicas consiguientes como el SIDA. El tratamiento del SIDA o la prevención o tratamiento de la infección por VIH se define como un agente que incluye pero no se limita al tratamiento de una amplia gama de estados de infección por VIH como son: SIDA, ARC (complejo relacionado con el SIDA), tanto sintomático como asintomático, y exposición actual y potencial al VIH. Por ejemplo, los compuestos de este invento son útiles para el tratamiento de la infección por VIH después de que se sospeche de una exposición anterior al virus por ejemplo por transfusión

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5995 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

sanguínea, trasplante de órganos, intercambio de fluidos corporales, mordiscos, punzación accidental con aguja, o exposición a la sangre del paciente durante la cirugía.

En un aspecto preferido del presente invento, un compuestos objeto del presente estudio se puede utilizar en un método para inhibir el enlace de una quimioquina con un receptor de la quimioquina, como el caso del CCR-5 o CCR-3, de una célula objetivo, que comprende la puesta en contacto de esta célula blanco con una cantidad del compuesto eficaz para inhibir el enlace de la quimioquina con el receptor de la quimioquina.

El sujeto tratado según los métodos descritos anteriormente es un mamífero, preferiblemente un humano, de sexo masculino o femenino, para quien se desea una modulación de la actividad receptora de la quimioquina. La "Modulación" como se utiliza en este contexto está diseñada para que comprenda los antagonismos, agonismos, antagonismos parciales, agonismos inversos y/o agonismos parciales. En un aspecto preferido del presente invento, la modulación se refiere a los antagonismos de la actividad receptora de la quimioquina. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto objeto que produzca la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que sea buscada por el investigador, veterinario, médico u otro profesional médico.

El término "composición" como se utiliza en el presente contexto tiene por objeto referirse a un producto que

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

comprende los ingredientes que se especifican en las cantidades señaladas, como también cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, a partir de la combinación de los ingredientes específicos y en las cantidades específicas. La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere al portador, eluyente o excipiente que debe ser compatible con los demás ingredientes de la formulación sin afectar a su receptor.

Los términos "administración de" y/o "administración de un" compuesto deben entenderse en el sentido de suministrar un compuesto del invento al individuo que necesite del tratamiento.

La terapia combinada para modular la actividad receptora de la quimioquina y por lo tanto prevenir y tratar trastornos y enfermedades inflamatorios e inmunoreguladores, incluyendo el asma y las enfermedades alérgicas, como también las patologías autoinmunes como la artritis reumatoide y la aterosclerosis, y aquellas patologías señaladas anteriormente se ilustra mediante la combinación de los compuestos del presente invento y otros compuestos que son conocidos por tener estas mismas características.

Por ejemplo, para el tratamiento o prevención de ~~inflación~~ inflamación, se pueden utilizar estos compuestos junto con un agente antiinflamatorio o analgésico como los agonistas opiacios, un inhibidor de la lipoxigenasa, como el inhibidor de 5-lipoxigenasa, un inhibidor ciclooxigenasa, como el inhibidor ciclooxigenasa-2, un inhibidor de la interleuquina,

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

como el inhibidor interleuquina-1, un antagonista NMDA, un inhibidor de óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis del óxido nítrico, un agente antiinflamatorio no esteroide, o un agente antiinflamatorio supresor de la citoquina, por ejemplo con un compuesto como la aspirina, acetaminofen, codien, fetanil, ibuprofen, indometacin, quetorolac, morfina, naproxen, fenacetina, piroxican, un analgésico esteroide, sufentanil, sunlindac, tenidap, y similares. De igual manera, los compuestos instantáneos se pueden administrar con un analgésico, un potenciador como la cafeína, un antagonista H2, simeticona, hidróxido de aluminio o magnesio, un descongestionante como el fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudofedrina, oximetazolina, efinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina, o levo-desoxi-efedrina; un antiitusivo como la codeína, hidrocodona, caramifen, carbetapentano, o dextrametorfan; un diurético; y un sedante o antiistamina no sedante. De igual forma, los compuestos del presente invento se pueden utilizar en combinación con otros medicamentos que se utilizan para el tratamiento/prevención /supresión o mejoramiento de enfermedades o condiciones para las cuales son útiles los compuestos del presente invento. otros medicamentos se pueden administrar, por una ruta y en una cantidad comúnmente utilizada para los mismos, de manera simultanea o secuencial con un compuesto del presente invento. Cuando se utiliza un compuesto del presente invento simultáneamente con uno o más medicamentos, se prefiere una composición farmacéutica que contenga estos otros medicamentos además del compuesto del presente invento. En este orden de ideas, las composiciones farmacéuticas del presente invento incluyen aquellas que también incluyen uno o

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5896 de Nov 29/82
Ministerio de Justicia

más e los otros ingredientes activos, además de un compuesto del presente invento. Entre los ejemplos de otros ingredientes activos que se pueden combinar con un compuesto del presente invento, ya sea administrándose por separado o en las mismas composiciones farmacéuticas, están pero sin limitarse a lo siguiente: (a) antagonistas VLA-4 tales como los descritos en US 5.510.332, WO95/15973, WO96/01644, WO96/06108, WO96/20216, WO96/22966, WO96/31206, WO96/40781, WO97/03094, WO97/02289, WO 98/42656, WO98/53814, WO98/53817, WO98/53818, WO98/54207, y WO98/58902; (b) esteroides como la beclometasona, metilperdnisolona, betametasona, perdnisona, dexametosa, e hidrocortisona; (c) inmunosupresores como la ciclosporina, tacrolimus, rapamicina y otros inmunosupresores del tipo FK-506; (d) antihistaminas (antagonistas de la histamina H1) como la bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelennamina, hidroxizina, metdilazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina, pirilamina, astemizola, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, descarboetoxiloratadina, y similares; (e) antiasmáticos no esteroides como los agonistas ß2 (terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetarina, albuterol, bitolterol, y pirbuterol), teofilina, sodio de cromolina, atropina, bromura de ipratropium, antagonistas de leucotriene (zafirlukast, montelukast, pranlukas, iralukast, pobilukast, SKB-106.203), inhibidores de la biosintesis de la leucotriene (zileuton, BAY-1005); (f) agentes antiinflamatorios no esteroides (NSAID) tales como los derivados del ácido propionico (alminoprofen, benoxaprofen, ácido bucloxico,

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5096 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

caprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, quetoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozino, pirprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico, y tioxaprofeno), derivados del ácido acético (indometacina, acetamicina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclozico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, sulindaco, tiopinaco, tolmetin, zidometacina y zomepiraco), derivados del ácido fenamico (ácido flufenamico, ácido meclofenamico, ácido mefenamico, ácido niflumico y ácido tolfenamico), derivados del ácido bifenilcarboxilico (diflunisal y flufenisal), oxicams (isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxican), salicilatos (ácido acetil salicílico, sulfasalazina) y las pirazolonas (apazona, bezpiperilona, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona, fenilbutazona); (g) inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2); (h) inhibidores de la fosfodiesterasa tipo IV (PDE-IV); (i) otros antagonistas de los receptores de la quimioquina, especialmente CXCR-4, CCR-1, CCR-2, CCR-3 y CCR-5; (j) agentes para bajar el colesterol como inhibidores de la reductasa HMG-CoA (lovastatina, simvastatina y pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, y otras estatinas); secuestrantes (colestiramina y colestipol), ácido nicotinico, derivados del ácido fenofibrico (gemfibrozil, clofibrat, fenofibrato y benzafibrato), y probucol; (k) agentes anti-diabéticos como la insulina, sulfonilureas, biguanidas (metformina), inhibidores de la α-glucosidasa (acarbosa) y glitazonas (troglitazona y pioglitazona); (l) preparaciones de interferon beta (interferon beta-1α, interferon beta-1β); (m) otros compuestos como el ácido 5-aminosalicilico y sus

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5206 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

prodrogas o precursores, antimetabolitos como la azatioprina y 6-mercaptopurina, y agentes quimioterapéuticos citotoxicos para el tratamiento del cáncer. La relación de peso del compuesto del presente invento con el segundo ingrediente activo puede ser variada y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Por lo general, se utilizará una dosis eficaz de cada uno; así, por ejemplo, cuando se combina un compuesto del presente invento con un NSAID (Agente Anti-inflamatorio No Esteroide) la relación de peso del compuesto del presente invento con el NSAID estará por lo general en un rango de 1000:1 hasta 1:1000 aproximadamente, preferiblemente de 200:1 hasta 1:200 aproximadamente. Las combinaciones de un compuesto del presente invento y otros ingredientes activos por lo general se encuentran también dentro del rango antes señalado, pero en todo caso, debe utilizarse una dosis eficaz de cada uno de los ingredientes activos.

El presente invento está dirigido aún más a combinaciones de los presentes compuestos que tengan uno o más agentes útiles para la prevención o tratamiento del SIDA. Por ejemplo, los compuestos del presente invento pueden administrarse eficazmente, ya sea a períodos de pre-exposición y/o post-exposición, en combinación con cantidades eficaces de los antivirales del SIDA, inmunomoduladores, anti-infecciosos, o vacunas conocidas entre las personas familiarizadas con la técnica.

ANTIVIRALES

Nombre del Medicamento	Fabricante	Indicación

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

097	Hoechst/Bayer	Infección VIH, SIDA, ARC (inhibidor reversivo de la transcriptasa no-nucleosidos)
1141 W94	Glaxo Wellcome	Infección VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la proteasa)
1592U89	Glaxo Wellcome	Infección VIH, SIDA, ARC
Acemannan	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
Aciclovir	Burroughs Wellcome	Infección VIH, SIDA, ARC en combinación con AZT
AD-439	Tanox Biosystems	Infección VIH, SIDA, ARC
AD-519	Tanox Biosystems	Infección VIH, SIDA, ARC
Adefovir dipivoxil	Gilead Sciences	Infección VIH
AL-721	Ethigen (Los Angeles, CA)	ARC, PGL VIH positivo, SIDA
Alfa Interferon	Glaxo Wellcome	Sarcoma de Kaposi, VIH en combinación con Retrovir

MARIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Ansamicina	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamot (Stamford, CT)	ARC
Anticuerpo que neutraliza el Interferon aberrante alfa labile pH	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	SIDA, ARC
AR177	Aronex Pharm	Infección VIH, SIDA, ARC
beta-fluoro-ddA	Nat´l Cancer Institute	Enfermedades asociadas con el SIDA
(-)6-Cloro-4(S)-ciclopropiletinil-4(S)-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona	Merck	Infección VIH, SIDA, ARC (inhibidor reversivo de la transcriptasa no nucleosido)
CI-1012	Warner-Lambert	Infección VIH-1
Cidofovir	Gilead Science	Retinitis CMV, herpes, papilomavirus
Sulfato de Curdlan	AJI Pharma USA	Infección VIH
Globin inmune al citomegalovirus	MedImmune	Retinitis CMV
Citoveno Ganciclovir	Syntex	búsqueda de elementos amenazantes CMV periféricos CMV retinitis

ISABEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Delaviridina	Pharmacia-Upjohn	Infección VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la proteasa)
Sulfato de Dextran	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japan)	Infección positiva sintomática del VIH, SIDA, ARC
ddc Dideoxicitidina	Hoffman-La Roche	Infección VIH, SIDA, ARC
ddI Dideoxiinosina	Bristol-Myers Squibb	Infección VIH, SIDA, ARC; combinación con AZT/d4T
DMP-450	AVID (Camden, NJ)	Infección VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la proteasa)
EL10	Elan Corp. PLC (Gainesville, GA)	Infección VIH
Efavirenz (DMP 266) (-)6-Cloro-4(S)-ciclopropiletinil-4(S)-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona,	DuPont (SUSTIVA) Merck (STOCRIN)	Infección VIH, SIDA, ARC (inhibidor RT no nucleosido)
Famciclovir	Smith Kline	herpes zoster, herpes simplex

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5095 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

FTC	Emory University	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor reversivo de la transcriptasa)
GS 840	Gilead	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor reversivo de la transcriptasa)
GW 141	Glaxo Welcome	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la proteasa)
GW 1592	Glaxo Welcome	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor reversivo de la transcriptasa)
HBY097	Hoechst Marion Roussel	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor reversivo de la transcriptasa no nucleosido)
Hipericina	VIMRx Pharm.	Infección VIH, SIDA, ARC
Recombinante Humano Interferon Beta	Triton Biosciences (Almeda, CA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC
Interferon alfa-n3	Interferon Sciences	ARC, SIDA

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Indinavir	Merck	Infección VIH, SIDA, ARC, VIH positivo asintomático, también en combinación con AZT/ddI/ddC
Compuesto A	Merck	Infección VIH, SIDA, ARC, VIH positivo asintomático
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	Retinitis CMV
KNI-272	Nat´l Cancer Institute	Enfermedades asociadas con VIH
Lamivudina, 3TC	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor reversivo de la transcriptasa); también con AZT
Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	Infección por CMV
Nelfinavir	Agouron Pharmaceuticals	Infección VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la proteasa)
Nevirapina	Boeheringer Ingleheim	Infección VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la proteasa)
Novapreno	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	Inhibidor VIH

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Peptido T Secuencia de Octapeptido	Peninsula Labs (Belmont, CA)	SIDA
Trisodio Fosfonoformato	Astra Pharm. Products, Inc.	Retinitis CMV, infección por VIH, otras infecciones CMV
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	Infección VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la proteasa)
Probucol	Vyrex	Infección VIH, SIDA
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston TX)	Infección VIH, SIDA, ARC
Ritonavir	Abbott	Infección VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la proteasa)
Saquinavir	Hoffmann-La Roche	Infección VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la proteasa)
Estavudina; d4T Didehidrodeoxi-timidina	Bristol-Myers Squibb	Infección VIH, SIDA, ARC
T-20	Trimeris	Infección VIH, SIDA, ARC
Valaciclovir	Glaxo Wellcome	Infecciones genitales HSV y CMV

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5006 de Nov. 23/82
Ministerio de Justicia

Virazola Ribavirina	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	VIH positivo asintomático, LAS, ARC
Amprenivir VX-478	Vertex	Infección VIH, SIDA, ARC
Zalcitabina	Hofmann-La Roche	Infección VIH, SIDA, ARC, con AZT
Zidovudina; AZT	Glaxo Wellcome	Infección VIH, SIDA, ARC, sarcoma de Kaposi, en combinación con otras terapias
ABT-378	Abbott	Infección VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la proteasa)
JE2147/AG1776	Agouron	Infección VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la proteasa)
T-20 T-1249	Trimeris	Infección VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la proteasa)
BMS 232632	Bristol-Myers-Squibb	Infección VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la proteasa)

INMUNO MODULADORES

Nombre del Medicamento	**Fabricante**	**Indicación**
AS-101	Wyeth-Ayerst	SIDA
Bropirimina	Pharmacia Upjohn	Sida avanzado

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov 29/82
Ministerio de Justicia

Acemannan	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	SIDA, ARC
CL246,738	American Cyanamid Lederle Labs	SIDA, sarcoma de Kaposi
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Infección por VIH
	Genentech	ARC, en combinación con TNF (factor de necrosis tumural)
Granulocitos Colonia de Macrófagos Factor Estimulante	Genetics Institute Sandoz	SIDA
Granulocitos Colonia de Macrófagos Factor Estimulante	Hoeschst-Roussel Immunex	SIDA
Granulocitos Colonia de Macrófagos Factor Estimulante	Schering-Plough	SIDA, combinación con AZT
Partícula Núcleo VIH Inmunoestimulante	Rorer	VIH seropositivo
IL-2 Interleuquina-2	Cetus	SIDA en combinación con AZT
IL-2 Interleuquina-2	Hoffman-La Roche Immunex	SIDA, ARC, VIH, en combinación con AZT

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov 23/32
Ministerio de Justicia

IL-2 Interleuquina-2 (aldesluquina)	Chiron	SIDA, incremento en conteo celular CD4
Inmuno Globulina Intravenos (humana)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	SIDA pediátrico, en combinación con AZT
IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
IMREG-2	Imreg (New Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
Imutiol Dietil Ditio Carbamato	Merieux Institute	SIDA, ARC
Alfa-2 Interferon	Schering Plough	Sarcoma de Kaposi con AZT, SIDA
Metionina-Enquefalina	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	SIDA, ARC
MTP-PE Muramil-Tripeptido	Ciba-Geigy Corp.	Sarcoma de Kaposi
Granulocito Factor Estimulante de Colonia	Amgen	SIDA, en combinación con AZT
Remune rCD4 Hibridos rCD4-IgC Recombinantes Solubles Humanos	Immune Response Corp. Genentech	Inmunoterapéutico para SIDA, ARC SIDA, ARC

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Recombinante Soluble Humano CD4	Biogen	SIDA, ARC
Interferon Alfa 2a	Hoffman-La Roche	Sarcoma de Kaposi, SIDA, ARC, en combinación con AZT
SK&F106528 Soluble T4	Smith Kline	Infección por VIH
Timopentina	Inmmunobiology Research Institute	Infección por VIH
Factor de Necrosis Tumoral; TNF	Genentech	ARC, en combinación con gama Interferon
etanercep	Immunex Corp (Enbrel)	Artritis reumatoide
infliximab	Centocor (Remicade)	Artritis reumatoide y enfermedad de Crohn

ANTI-INFECCIOSOS

Nombre del Medicamento	**Fabricante**	**Indicación**
Clindamicina con Primaquina	Pharmacia Upjohn	PCP
Fluconazol	Pfizer	Meningitis criptococa candidiasis
Pastille Pastille Nistatina	Squibb Corp.	prevención de candidiasis oral
Ornidil Eflormitina	Merrell Dow	PCP

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Pentamidina Isetionato (IM & IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	Tratamiento PCP
Trimetoprima		antibacteriana
Trimetoprim/sulfa		antibacteriana
Piritrexim	Burroughs Wellcome	Tratamiento PCP
Pentamidina isetionato para inhalación	Fisons Corporation	Profilaxis PCP
Espiramicina	Rhone-Poulenc	Diarrea criptosporidial
Intraconazole-R51211	Janssen Pharm.	histoplasmosis; meningitis criptococa
Trimetrexato	Warner-Lambert	PCP

OTROS

Nombre del Medicamento	**Fabricante**	**Indicación**
Daunorubicina	NeXstar, Sequus	Sarcoma de Karposi
Eritropoietina Recombinante Humana	Ortho Pharm. Corp.	Anemina severa asociada con terapia con AZT
Hormona del Crecimiento Humano Recombinante	Serono	Desechos relacionados con SIDA, cachexia
Antagonista del Receptor Leucotriene B4	-	Infección por VIH

ADELA BUSTA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Acetato de Megestrol	Bristol-Myers Squibb	Tratamiento de anorexia asociada con SIDA
Proteínas Soluble CD4 y Derivados	-	Infección VIH
Testosterona Enteral Total Nutrition	Alza, Smith Kline Norwich Eaton Pharmaceuticals	Evacuación por diarrea relacionada con SIDA y malabsorpción relacionada con SIDA

Se comprenderá que el alcance de las combinaciones de los compuestos del presente invento con los antivirales del SIDA, inmunomoduladores, anti-infecciosos o vacunas no se limita al listado de la tabla anterior, sino que incluye en principio cualquier combinación con una composición farmacéutica útil para el tratamiento del SIDA.

Las combinaciones preferidas son tratamientos simultáneos o alternativos con un compuesto del presente invento y un inhibidor de la proteasa del VIH y/o un inhibidor no nucleosido de la transcriptasa reversiva del VIH. Un cuarto componente opcional en la combinación es un inhibidor nucleosido de la transcriptasa reversiva del VIH, tal como el AZT, 3TC, ddC o ddI. Los agentes preferidos para la terapia de combinación incluyen: Zidovudina, Lamivudina, Estavudina, Efavirenz, Ritonavir, Nelfinavir, Abacavir, Indinavir, 141-W94 (4-amino-N-((2 syn,3S)-2-hidroxi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxicarbonilamino)-butil)-N-

ADRIANA RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5396 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

isobutil-bencenosulfonamida), N-(2(R)-hidroxi-1(S)-indanil)-2(R)-fenilmetil-4-(S)-hidroxi-5-(1-(4-(2-benzo[b]furanilmetil)-2(S)-N'(t-butilcarbox-amido)-piperazinil))-pentanoamida, y Delaviridina. Un inhibidor preferido de proteasa VIH es el indinavir, que es la sal de sulfato de N-(2(R)-hidroxi-1(S)-indanil)-2(R)-fenilmetil-4-(S)-hidroxi-5-(1-(4-(3-piridil-metil)-2(S)-N'-(t-butilcarbo-xamido)-piperazinil)-pentano-amida etanolato, y se sintetiza de acuerdo con lo establecido en la patente U.S. 5.413.999. El indinavor se administra por lo general a una dosis de 800 mg tres veces al día. Otros inhibidores preferidos de la proteasa del VIH incluyen el nelfinavir y ritonavir. Los inhibidores no nucleosidos preferidos de la transcriptasa reversible del VIH incluyen (-)6-cloro-4(S)-ciclopropiletinil-4(S)-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, que se puede preparar por medio de los métodos descritos en EP 0.582.455. La preparación de ddC, ddI y AZT también se describen en la patente EPO 0.484.071. Estas combinaciones pueden tener efectos inesperados sobre el límite de la diseminación y grado de infección del VIH. Las combinaciones preferidas con los compuestos del presente invento incluyen las siguientes: (1) Zidovudina y Lamivudina; (2) Estavudina y Lamivudina; (3) Efavirenz; (4) Ritoavir; (5) Nelfinavir; (6) Abacavir; (7) Indinavir; (8) 141-W94; y (9) Delavirdina. Las combinaciones preferidas con los compuestos del presente invento incluyen además las siguientes: (1) indinavir, con efavirenz o (-)6-cloro-4(S)-ciclopropiletinil-4(S)-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, y opcionalmente, AZT y/o 3TC y/o ddI y/o ddC; (2) indinavor, y cualquiera de los AZT y/o ddI y/o ddC.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

El compuesto A de la Tabla anterior es N-(2(R)-hidroxi-1(S)-indanil)-2(R)-fenilmetil-4(S)-hidroxi-5-(1-(4-(2-benzo [b]furanilmetil)-2(S)-N'-(t-butilcarboxamido)-piperazinil) pentanoamida, que se administra preferiblemente como sal de sulfato. El compuesto A se puede preparar según se describe en la patente US 5646148.

En estas combinaciones el compuesto del presente invento y otros agentes activos se pueden administrar por separado o en forma conjunta. Por otra parte, la administración de un elemento puede ser antes, concurrente o posterior a la administración de otros agentes.

Los compuestos del presente invento se pueden administrar por vía oral, parenteral (es decir, por vía intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección intracisternica o infusión, inyección subcutanea, o implante), por spray para inhalación, por vía nasal, vaginal, rectal, sublingual, o vías tópocas de administración y se puede formular, en forma aislada o conjunta, en formulaciones de dosis adecuadas que contengan portadores, adyuvantes y vehículos convencionales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables apropiados para cada una de estas rutas de administración. Además del tratamiento de animales de sangre caliente como ratas machos, ratas hembras, caballos, ganado vacuno, ovejas, perros, gatos, micos, etc., los compuestos del invento son eficaces para uso en humanos.

Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de este invento se pueden presentar

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5096 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

adecuadamente en forma de dosis unitaria y se preparan aplicando cualquiera de los métodos conocidos en la técnica farmacéutica. Todos los métodos incluyen el paso de asociar el ingrediente activo con el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En términos generales, las composiciones farmacéuticas se preparan tomando los ingredientes activos de manera uniforme e íntima y asociándolos con un portador líquido o con un portador sólido finamente dividido o ambos, y luego si fuere necesario, haciendo el moldeo del producto hasta darle la formulación deseada. En la composición farmacéutica el compuesto objeto activo se incluye en una cantidad suficiente hasta producir el efecto deseado sobre el proceso o condición patológica. Tal y como se utiliza en el presente estudio, el término "composición" está diseñado para que encierre un producto que comprende los ingredientes específicos en cantidades específicas, como también cualquier producto que resulte, directa o indirectamente de la combinación de los ingredientes específicos en cantidades igualmente específicas.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los ingredientes activos pueden presentarse en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, en forma de tabletas, troches, lozenges, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersos, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones diseñadas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes que se

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

seleccionan a partir del grupo conformado por agentes edulcorantes, agentes saborizantes, colorantes y preservativos con el fin de lograr preparaciones farmacéuticamente adecuadas y agradables al paladar. Las tabletas que contengan ingredientes activos se mezclan con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos deben ser adecuados para la fabricación de las tabletas. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como el carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granuladores y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes de enlace, por ejemplo almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. las tabletas pueden estar sin revestir o bien revestidas de acuerdo con las técnicas conocidas en el campo farmacéutico con el fin de retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal suministrando por lo tanto una acción sostenida en un período más prolongado. Por ejemplo, un material con retardo de tiempo como el monoestearato de gliceril o el distearato de gliceril se pueden utilizar para estos propósitos. Los productos también pueden estar revestidos aplicando las técnicas descritas en las Patentes U.S. 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 para formar tabletas terapéuticas osmóticas para el control de la liberación del contenido.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas duras de gelatina donde el ingrediente activo se mezcla con diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio, o caolina, o

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

cápsulas blandas de gelatina, donde el ingrediente activo se mezcla con agua o con medio aceitoso, por ejemplo aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la elaboración de suspensiones acuosas. Estos excipientes son agentes en suspensión, por ejemplo el carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxi-propilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinil-pirrolidona, tragacanto de goma y goma de acacia; agentes de disperción o humectantes como los fosfatidos que existen en la naturaleza, por ejemplo la lecitina, o productos de condensación de un óxido alquileno con ácidos grasos, por ejemplo el estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetileneoxicetanol, o productos de condensación del óxido de etileno con esteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol como el monooleato de sorbitol de polioxietileno, o productos de condensación del óxido de etileno con esteres parciales derivados de los ácidos grasos y anhídridos hexitoles, por ejemplo monooleato de sorbitan de polietileno. Las suspensiones acuosas pueden también contener uno o más preservativos, por ejemplo el etil, o n-propil, p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes edulcorante, tales como la sucrosa o sacarina.

Las suspensiones aceitosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

ejemplo el aceite de arachis, aceite de oliva, aceite de ajonjolí o de coco o en un aceite mineral como la parafina líquida. Las suspensiones aceitosas pueden contener un agente engruesador, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetilo. Los agentes edulcorantes como los descritos anteriormente, y los agentes saborizantes se pueden adicionar para lograr una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones pueden ser preservadas mediante la adición de un antioxidante como el ácido ascorbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente en suspensión y uno o más preservativos. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes suspensores se ejemplifican por los mencionados anteriormente. Los excipientes adicionales, por ejemplo los agentes endulzantes, saborizantes y colorantes también pueden estar presentes.

Las composiciones farmacéuticas del invento también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, como el de oliva o el arachis, o uno mineral como la parafina líquida o mezclas de estas. Losa gentes emulsificantes adecuados pueden ser gomas dadas por la naturaleza, como la goma de acacia o el tragacanto, fosfatidos que se presentan en la naturaleza como el frijol de soya, lecitina y esteres o esteres parciales derivados de ácidos grasos y anhidridos de hexitol, por ejemplo el monooletao de sorbitan y productos de condensación

ABDUL RAZAK CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

de los mencionados esteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo el monooleato de sorbitan polioxietileno. Las emulsiones pueden contener también agentes saborizantes y endulzantes.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes endulzantes, por ejemplo glicerol, glicol de propileno, sorbitol o sucrosa. Estas formulaciones también pueden contener un demulcent, un preservativo y agentes de sabores y colores.

Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de suspensión inyectable acuosa u oleaginosa esterilizadas. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando los agentes dispersores o humectantes adecuados o agentes suspensores que han sido mencionados anteriormente. La preparación esterilizada inyectable también puede ser una solución con estas mismas características o bien una suspensión en un diluyente o solvente no tóxico aceptable por vía parenteral, por ejemplo una solución en 1,3-butanediol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden ser utilizados están el agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Por otra parte, los aceites esterilizados y fijos se utilizan convencionalmente como solvente o como un medio de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo blando se puede emplear incluyendo los mono o diglicéridos sintéticos. Por otra parte, los ácidos grasos como el ácido oleico se utilizan en la preparación de inyectables.

ABDEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Los compuestos del presente invento también se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal del medicamento. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el medicamento con un excipiente adecuado no irritante que sea sólido a temperaturas corrientes, pero que se alicue a la temperatura rectal y que por consiguiente se disuelva en el recto con el fin de liberar el medicamento; estos materiales son la manteca de cacao y los polietileno glicoles.

Para uso tópico, se utilizan cremas, ungüentos, gelatinas, soluciones o suspensiones, que contengan los compuestos del presente invento. (Para los propósitos de esta aplicación, el uso tópico incluirá lavados bucolas y gárgaras).

La composición y método farmacéutico del presente invento puede comprender además otros compuestos terapéuticamente activos según se indica en el presente documento que por lo general se aplican para el tratamiento de las condiciones patológicas antes señaladas.

Para el tratamiento o prevención de condiciones que requieran de la modulación receptora de la quimioquina un nivel apropiado de dosificación por lo general será en forma aproximada de 0.01 a 500 mg por kg según peso corporal del paciente por día que se puede administrar en dosis sencillas o múltiples. Preferiblemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0.1 a 250 mg/kg por día; más preferiblemente de 0.5 a 100 mg/kg por día en forma

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5096 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

aproximada. Un nivel adecuado de dosificación puede estar entre 0.01 a 250 mg/kg por día aproximadamente; aproximadamente de 0.05 a 100 mg/kg por día, o aproximadamente 0.1 a 50 mg/kg por día. Dentro de este rango la dosificación puede ser de 0.05 a 0.5, 0.5 a 5 o 5 a 50 mg/kg por día. para la administración oral, las composiciones se suministran preferiblemente en forma de tabletas que contengan 1.0 a 1000 miligramos del ingrediente activo, particularmente 1.0, 5.0, 10.0, 15.0, 20.0, 25.0, 50.0, 75.0, 100.0, 150.0, 200.0, 250.0, 300.0, 400.0, 500.0, 600.0, 750.0, 800.0, 900.0, y 1000.0 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se deba tratar. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferiblemente 1 o 2 veces al día.

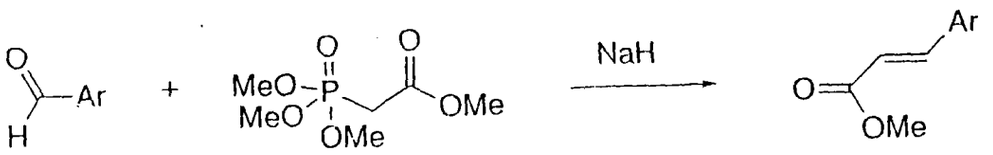
Se comprenderá sin embargo que el nivel específico de dosis y la frecuencia de ésta para un paciente en particular se pueden variar y dependerán de una serie de factores entre los cuales están la actividad del compuesto específico utilizado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de dicho compuesto, edad, peso corporal, condiciones generales de salud, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, promedio de excresión, combinación de medicamentos, severidad de una condición en particular y el huésped sometido a terapia.

Se ilustran varios métodos para la preparación de los compuestos del presente invento en los siguientes Esquemas y Ejemplos. Los materiales de partida se elaboran de acuerdo

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov 29/82
Ministerio de Justicia

con los procedimientos conocidos en la técnica o según se ilustra.

ESQUEMA 1

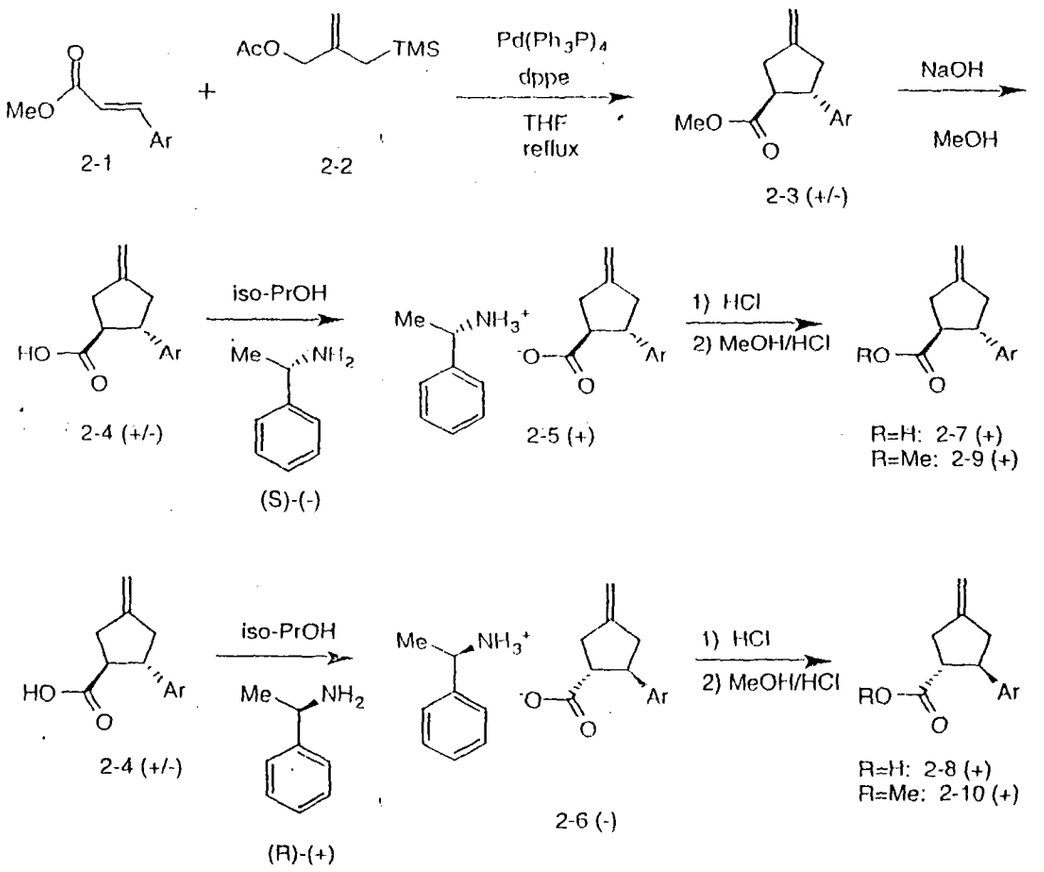


1-1 1-2 1-3

La preparación de los esteres de cinamato como el 1-3 como intermedios que se pueden utilizar para la síntesis de los compuestos dentro del alcance del invento instantáneo se detallan en el Esquema 1. Los esteres cinamatos de la estructura 1-3 se pueden obtener comercialmente o se pueden sintetizar haciendo reaccionar un aldehido aromático adecuado 1-1 con un fosfonoacetato como el 1-2 en presencia del hidruro de sodio u otras bases como el sodio, litio o hexametildisilazida de potasio, t-butoxido de potasio, y similares. Se puede obtener el aldehido 1-1 comercialmente o bien se prepara de distintas manera utilizando materiales comerciales (ver March J. "Advanced Organic Chemistry", 4th ed., John Wiley & Sons, New York, pp. 1270-1271 (1992)).

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5006 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

ESQUEMA 2



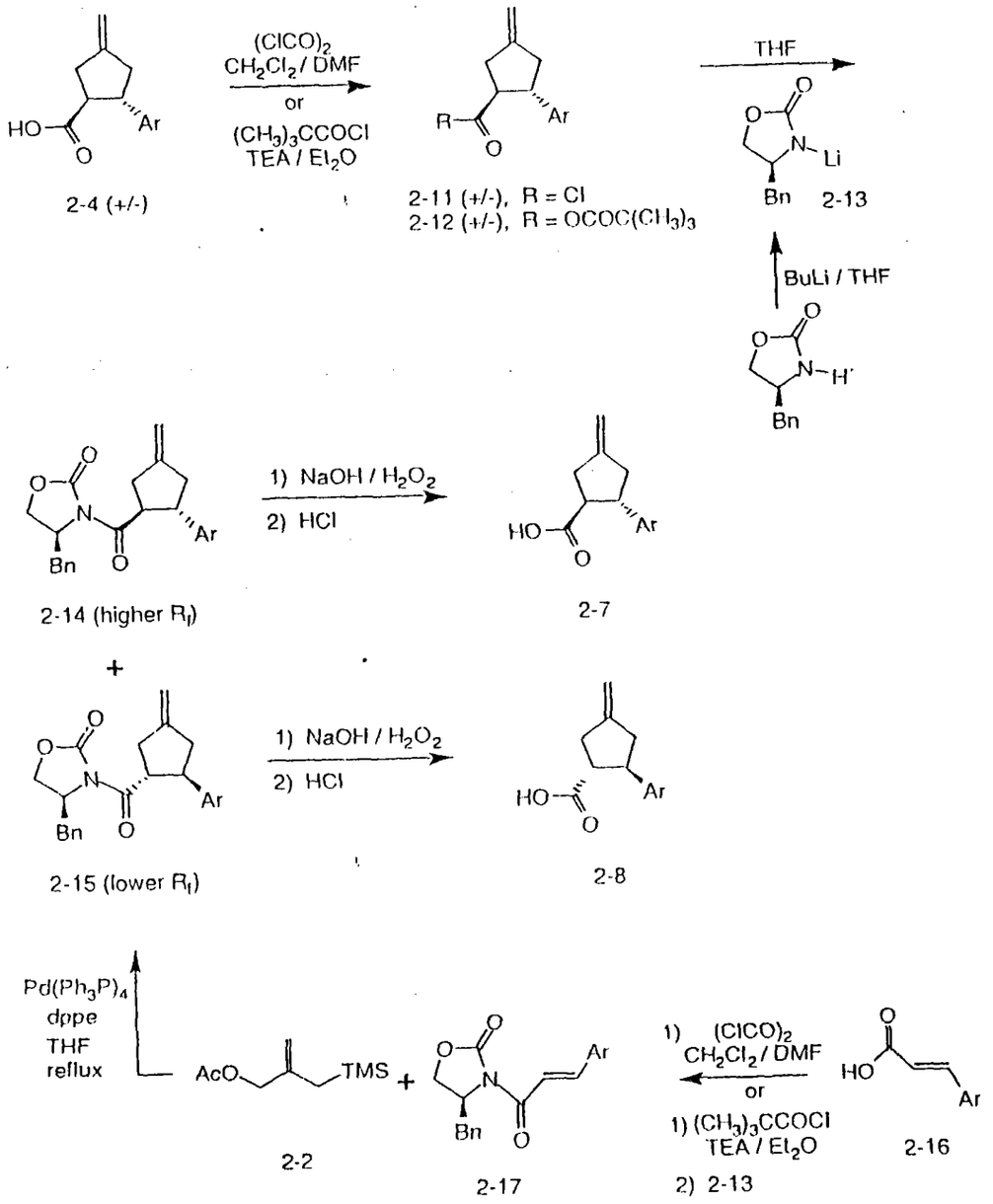
Se detalla una preparación de los intermedios ciclopentanos que tienen un sustituto arilo C-4 dentro del alcance del invento detallado en el Esquema 2 que se puede utilizar para preparar derivados ciclopentanos no racémicos cuando los pasos de resolución se aplican. El tratamiento de un ester trans-cinamico como el 2-1 (ver Esquema 1) con 2-((trimetilsilil)metil)-2-propen-1-il acetato (2-2) en presencia de una cantidad catalítica de tetraquis (trifenilfosfina)paladium (0) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano en THF al reflujo produjo el exo-metileno ciclopentano 2-3. La hidrólisis del ester se puede realizar de varias maneras, como puede ser con el sodio acuoso o hidróxido de litio en metanol o THF, con el fin de obtener el ácido racémico 2-4.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

La resolución de los enanciomeros se puede lograr mediante la cristalización fraccionada a partir del isopropanol, u otros solventes adecuados, de las sales con (R)-(+)- o (S)-(-)- α-metilbencil amina hasta obtener las sales 2-5 y 2-6. Los ácidos no racémicos 2-7 y 2-8 se recuperan mediante acidificación y extracción. La reesterificación hasta obtener el 2-9 y 2-10 no racémico se puede lograr de una serie de maneras, tales como el uso del trimetilsilildiazometano o la esterificación catalida del ácido en metanol.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

ESQUEMA 2A



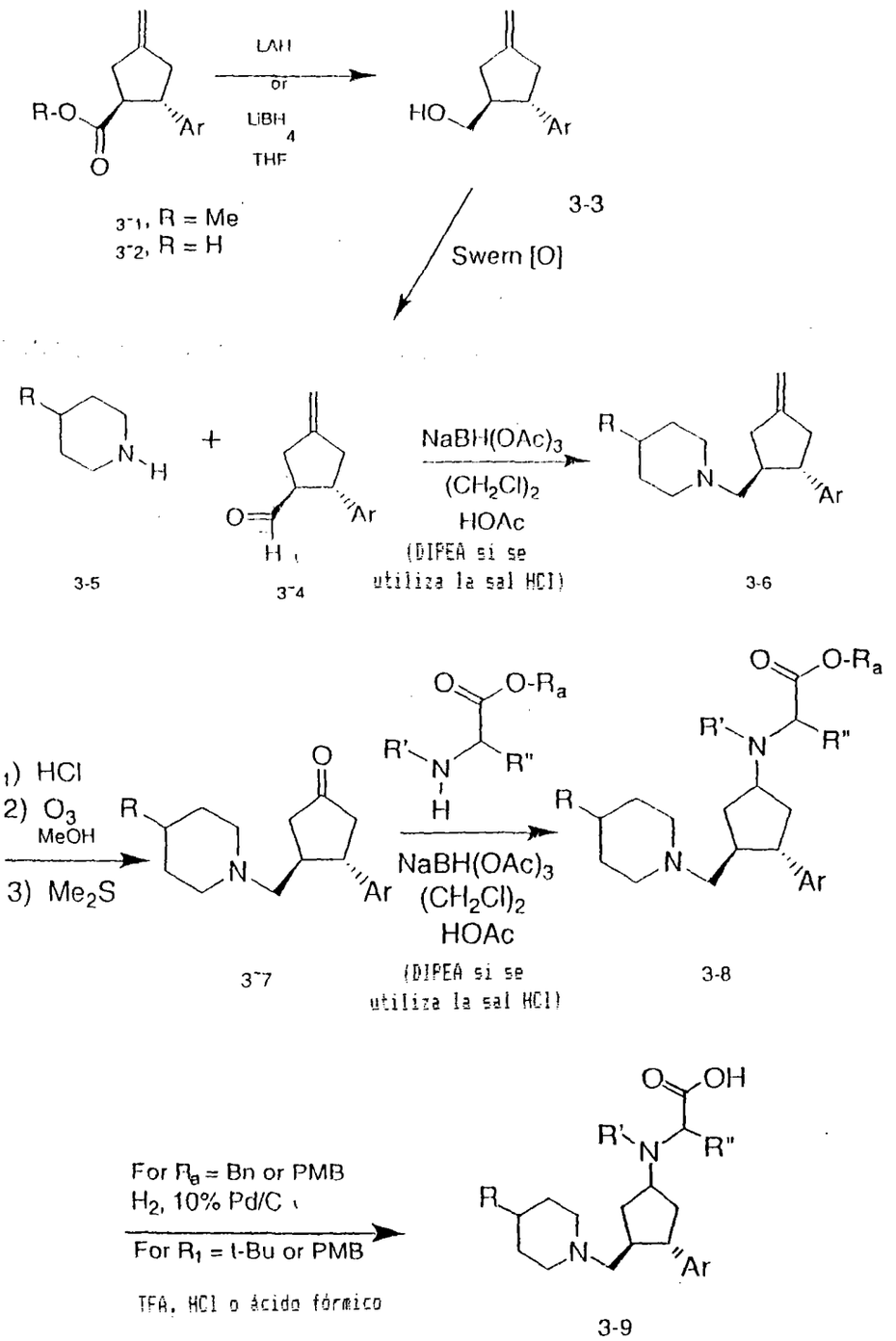
Una preparación alternativa de intermedios ciclopentanos no racémicos que tengan un sustituto arilo C-4 dentro del alcance del invento instantáneo se detalla en el Esquema 2A. la conversión del ácido ciclopentano 2-4 en el cloruro ácido 2-11 bajo condiciones estándar, tales como el uso del cloruro

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

oxalilo en cloruro de metileno con una cantidad catalítica de DMF, o para obtener el anhidrido 2-12 mezclado, se prepara in situ con cloruro de trimetilacetilo en eter con TEA como base, seguido de la reacción con la sal de litio preformada de (S)-(-)-4-bencil-2-oxazolidinona 2-13, lo cual permitió obtener los dos productos diasteroméricos no racémicos 2-14 y 2-15, que resultan luego separables mediante cromatografía. La hidrólisis de cada diasterómero bajo condiciones estándar, como el uso del hidróxilo de litio y peróxido de hidrógeno o trimetilamina-N-óxido, que permitió obtener los dos ácidos no racémicos 2-7 y 2-8. De manera alterna, y con el propósito de obtener una cantidad mejorada del diasterómero deseado 2-14 antes de la separación, la conversión similar del ácido inicial trans-cinámico 2-16 (Esquema 1) al chiral trans-cinámato 2-17 fue seguida por la formación anular con 2-((trimetilsili)metil)-2-propen-1-il acetato (2-2) según se detalla en el Esquema 2 y que permitió obtener una mezcla de productos 60:40 de 2-14 : 2-15.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5096 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

ESQUEMA 3



GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5096 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

La preparación de algunos ciclopentanos 1,3,4-trisustituidos dentro del alcance del invento instantáneo se observa en el Esquema 3. La reducción del ester 3-1 (ya sea racémico o no racémico) (Esquema 2), por ejemplo con borohidruro de litio, hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de aluminio de litio, o hidruro de sodio bis(2-metoxietoxi) aluminio en un solvente adecuado, como el eter o THF, proporciona el alcohol primario 3-3. Alternativamente, la reducción del ácido 3-2 (ya sea racémico o no racémico) (Esquemas 2 o 2A), por ejemplo con el hidruro de aluminio de litio en THF, proporcionará también el alcohol 3-3. En los casos en los cuales la mitad Ar no conduzca a una resolución de sal como se detalló en el Esquema 2, con frecuencia se puede alcanzar una resolución alterna utilizando métodos chirales HPLC para separar los enanciomeros de 3-3.

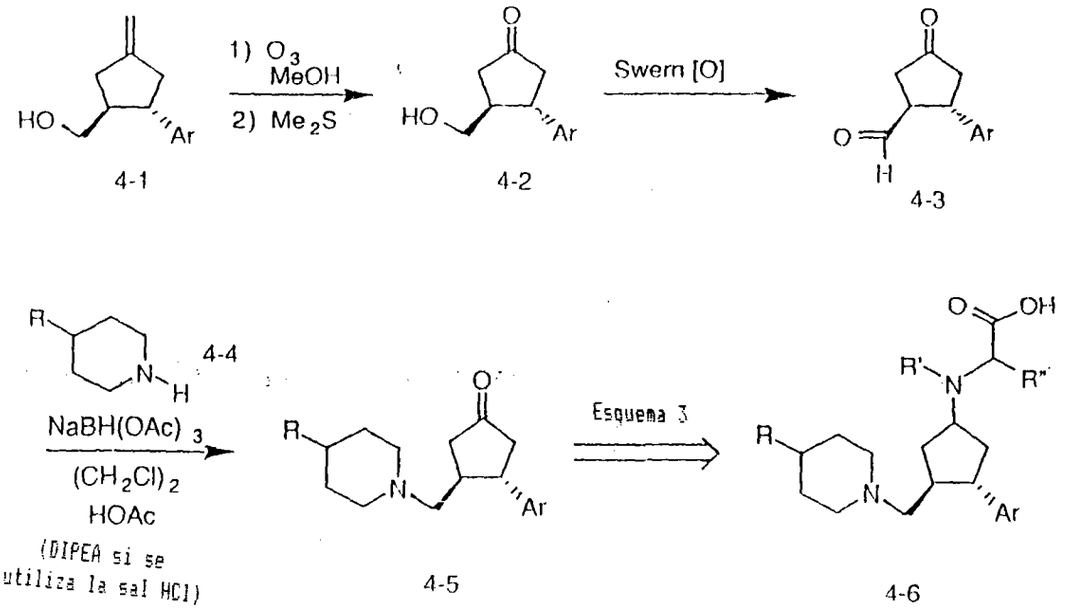
La oxidación de 3-3 hasta obtener el aldehido 3-4 se puede llevar a cabo bajo condiciones numerosas, tales como el DMSO y el cloruro de oxalilo a bajas temperaturas, seguido de la trietilamina (oxidación de Swern). con la periodinana Dess-martin, con N-metilmorfolina en presencia de una cantidad catalítica de TPAP, o con diversos reactivos de base trioxida de cromo (ver March J. "Advanced Organic Chemistry", 4th ed., John Wiley & Sons, New York, pp. 1167-1171 (1992)). La alquilación reductiva de una amina cíclica, como la piperidina 3-5 (ver Esquemas 12 a 29), utilizando por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio, o cianoborohidruro de sodio en un solvente adecuado como el cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, THF, acetonitrilo o metanol, con 3-4, suministra entonces un 3-((4-piperidin-1-il sustituida)metil)

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5035 de Nov 29/82
Ministerio de Justicia

ciclopentano derivativo 3-6. En los casos en los cuales el grupo R de la piperidina sea establece al ozono, la ozonolisis del exometileno seguida por un tratamiento reductivo con sulfuro de dimetilo proporciona la cetona 3-7. en forma alterna, se puede obtener 3-7 a partir 3-6 a través de una oxidación gradual utilizando el tetroxido de osmio catalítico en presencia de N-metilmorfolina-N-oxido seguido de una división periodata de sodio del diol intermedio. Una segunda alquilación reductiva de un D- y/o L-ester amino ácido, como el metilo, etilo, t-butilo, bencilo o ester 4-metoxibencilo de glicina (R"=H), alanina (R"=Me), valina (R"=iso-Pr), leucina (R"=iso-Bu), isoleucina (R´=sec-Bu), ciclopropilalanina (R"=CH_2cycPr), ciclobutilalanina (R"=CH_2cycBu), ciclohexilglicina (R"=cycHex) o un amino ácido N-alquilo, como la glicina N-metilo (R´=Me), o un amino ácido cíclico, tal como la prolina (R´R"=-$(CH_2)_3$-) con 3-7 según se describió anteriormente con triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio para lograr el 3-8. La desprotección final del ester bajo condiciones en las cuales el grupo R es estable, tal como el HCl en el eter, TFA o ácido fórmico para t-butil y esteres 4-metoxibencilo, hidrogenación para esteres bencilo o hidrólisis estándar para alquilo o esteres bencilo, proporciona los productos finales 3-9 que se encuentran dentro del alcance del invento instantáneo y que pueden ser moduladores receptores de la quimioquina. Los dos isómeros C-1 (cuatro diasterómeros cuando la estructura del ciclopentilo o el amino ácido son racémicos) se pueden separar mediante cromatografía de flash, o aplicando los métodos Prep TLC o HPLC bien sea como esteres penúltimos 3-8 y/o compuestos finales 3-9.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 23/82
Ministerio de Justicia

ESQUEMA 4

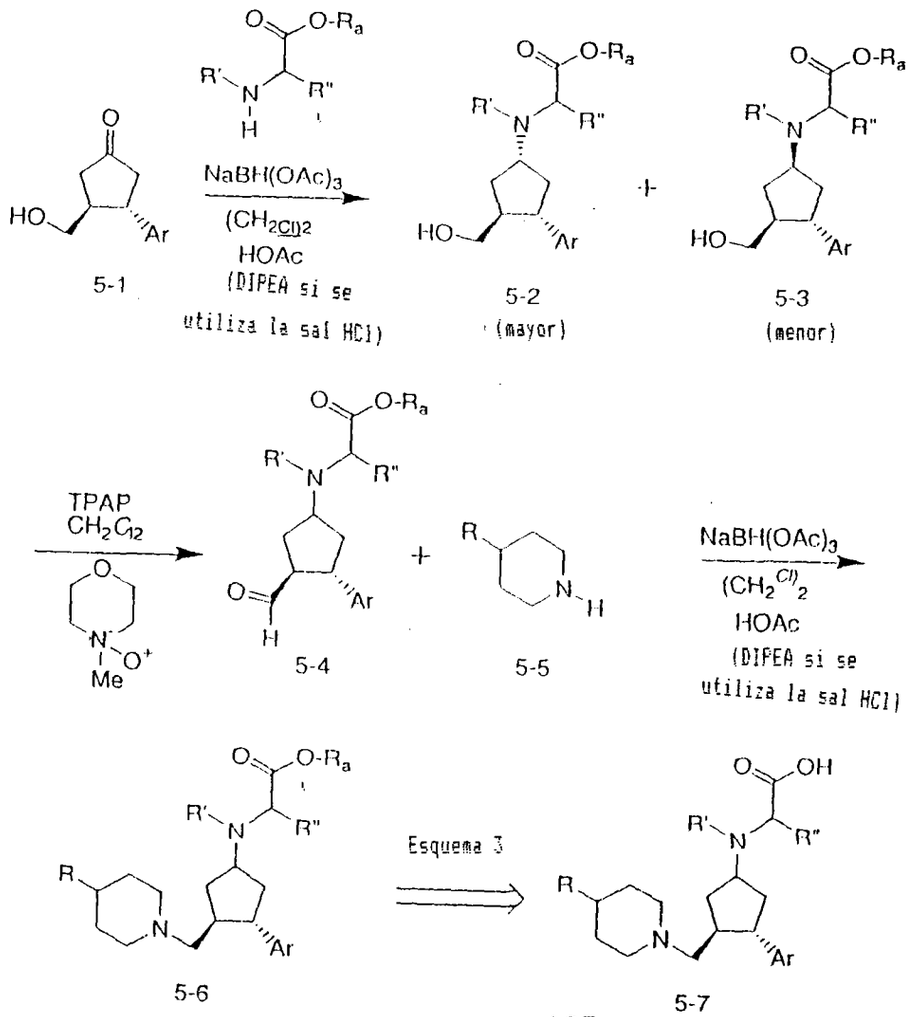


Una ruta alternativa para la preparación de algunos ciclopentanos 1,3,4-trisustituidos dentro del alcance del invento instantáneo se aprecia en el Esquema 4. En los casos en los cuales el grupo R de la piperidina en el Esquema 3 no es estable al ozono o a la secuencia de periodato de sodio/ tetroxido de osmio, la oxidación del exo-metileno se puede realizar antes de la alquilación reductiva de la piperidina. De esta manera, la ozonolisis del alcohol 4-1 (Esquema 3) seguida de un manejo reductivo con el sulfuro de dimetilo proporciona el alcohol cetona 4-2. La oxidación hasta obtener el aldehido cetona 4-3 se puede hacer como se describió para el Esquema 3 con el N-metilmorfolina/TPAP o bajo condiciones de Swern. La alquilación selectiva reductiva de 4-piperidina 4-4 sustituida (ver Esquemas 12 a 29) con el aldehido de 4-3,

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 23/82
Ministerio de Justicia

utilizando por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio en un solvente adecuado como el cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, THF, acetonitrilo o metanol, proporciona luego el derivado 4-5 3-((4-piperidin sustituido-1-il)metil)ciclopentano (igual al 3-7). Lo anterior se puede también convertir en un producto final 4-6 según se describe en el Esquema 3.

ESQUEMA 5

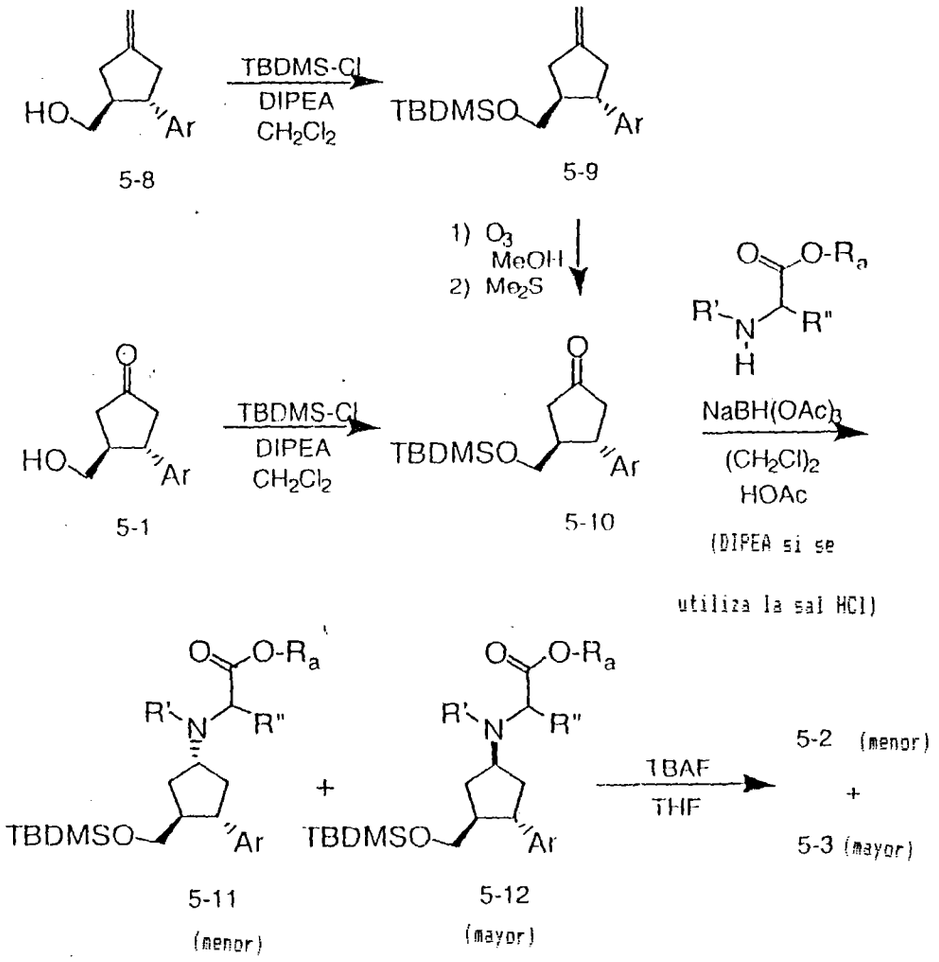


G. ABRIL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5096 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Una ruta alternativa para la preparación de algunos ciclopentanos 1,3,4-trisustituidos dentro del alcance del invento instantáneo se observa en el Esquema 5. la alquilación reductiva con alcohol cetona 5-1 (Esquema 4) de una serie de esteres de amino ácidos (ver Esquema 3) proporciona los alcoholes 5-2 y 5-3, de los cuales el 5-2 es el producto principal (el R_f inferior cuando R" es (S), el superior R_f cuando R" es (R)) y 5-3 es el producto menor (R_f superior cuando R" es (S), R_f inferior cuando R" es (R)). La separación de los diasterómeros individuales (2 cuando ambos reactivos son no racémicos, 4 cuando solo uno es no racémico) se puede lograr en este paso intermedio o en uno posterior. La oxidación de 5-2 y/o 5-3 hasta obtener los aldehidos 5-4 se pueden realizar según se describe en el Esquema 3, preferiblemente ahora con el N-metilmorfolina/TPAP debido a la presencia del N-H secundario. la alquilación reductiva del 4-piperidina sustituida 5-5 (ver Esquemas 12 a 29) con el aldehido de 5-4, utilizando por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio en un solvente adecuado como el cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, THF, acetonitrilo o metanol, proporciona luego el derivado 5-6 3-((4-piperidin sustituido-1-il)metil)ciclopentano. Los esteres intermedios se pueden luego convertir en el producto final 5-7 según se describe en el Esquema 3.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

ESQUEMA 5A

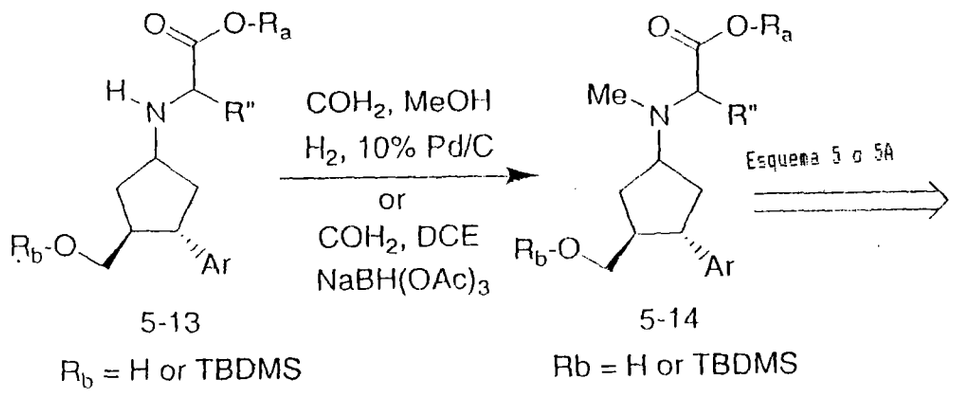


Una preparación alternativa de los intermedios 5-2 y 5-3 en el Esquema 5 que reversa la selectividad isomérica C-1 aparece en el Esquema 5A. La sililación del medio de alcohol de 5-1 (Esquema 4) produce el eter sililo 5-10. de manera alterna, la sililación del alcohol 5-8 (Esquema 3) proporciona 5-9 que en la ozonolisis puede también proporcionar el eter sililo 5-10. La alquilación reductiva de

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5095 de Nov. 29/32
Ministerio de Justicia

los esteres amino ácidos antes mencionados utilizando ahora el eter sililo 5-10 proporciona los productos 5-11 y 5-12 en una relación esencialmente opuesta como se obtiene en el Esquema 5 para 5-2 y 5-3. La desililación TBAF proporciona luego en esencia el 5-3; de esta manera, la orientación preferida C-1 se puede seleccionar para depender de los requerimientos de los compuestos finales deseados.

ESQUEMA 5B



5-13

R_b = H or TBDMS

5-14

Rb = H or TBDMS

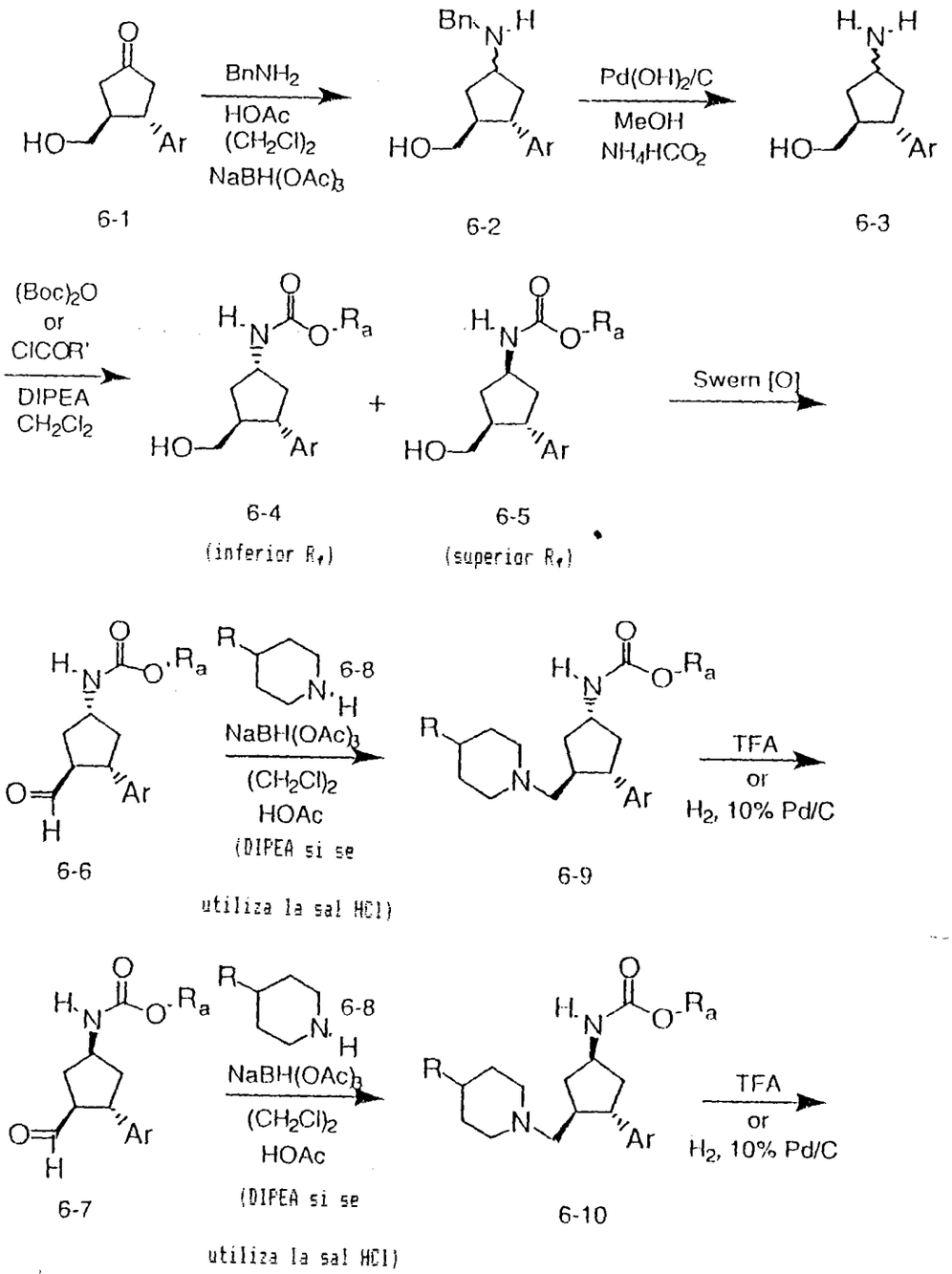
Una preparación alterna del intermedio 5-2 o 5-3 en el Esquema 5 y los intermedios 5-11 y 5-12 en el Esquema 5A cuando R´ es Me aparece en el Esquema 5B. Cuando 5-13 se forma en la aminación reductiva con cetonas 5-1 (R_b=H) o 5-10 (R_b=TBDMS), una segunda aminación reductiva de 5-13 con formaldehido, ya sea en presencia de hidrógeno y un catalizador adecuado, como el 10% Pd/C o el catalizador de Pearlman, en metanol o reacción estándar con triacetoxiborohidruro de sodio en 1,2-dicloroetano, proporciona los intermedios metilatados 5-14. Estos

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/32
Ministerio de Justicia

intermedios pueden elaborarse posteriormente hasta obtener los productos finales según se describe en los Esquemas 5 y/o 5A.

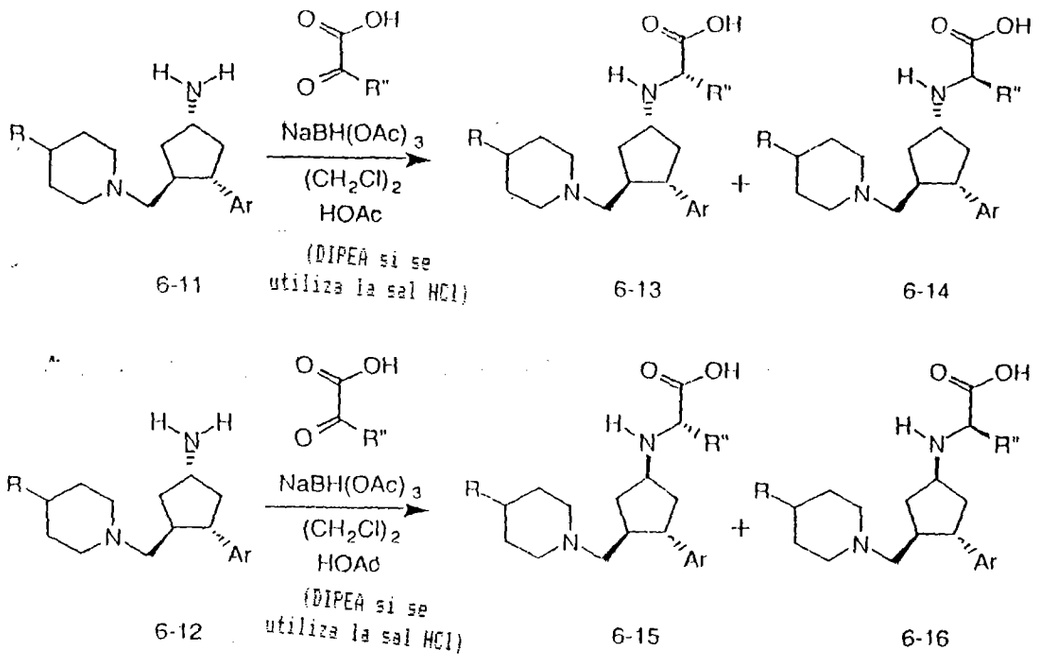
GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5896 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

ESQUEMA 6



GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5096 de Nov. 23/02
Ministerio de Justicia

ESQUEMA 6 (continuación)



Una ruta alterna para la preparación de algunos ciclopentanos 1,3,4-trisustituidos dentro del alcance del invento instantáneo se encuentra en el Esquema 6. La alquilación reductiva de la bencilamina con alcohol cetona 6-1 (Esquema 4, ya sea racémica o racémica) utilizando por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, proporciona 6-2 que se puede hidrogenar bajo condiciones estándar en metano en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo Pd/C o catalizador de Pearlmen y utilizando hidrógeno bajo presión o formato de amonio al reflujo, hasta obtener la amina primaria 6-3. La reacción de la amina con cloruro CBZ o anhidrido Boc proporcionan los carbamatos amino protegidos 6-4 y 6-5 como una mezcla de

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Paso D: 1-(t-Butoxicarbonil)-4-(3,3-difluoro-3-(2-piridil)propil)piperidina

El azodicarboxilato (246 mg, 1.27 mmol) de potasio se agrego a una solución agitada de 1-(t-Butoxicarbonil)-4-(3,3-difluoro-3-(2-piridil)prop-1-enil)piperidina (143 mg, 0.42 mmol, del Procedimiento 35, Paso C) en metanol (1.4 mL) a temperatura ambiente. Se agrego una solución (0.58 mL) de 75:25 v/v CH_3OH/AcOH en tres porciones a intervalos de 30 minutos. Después de 2 horas, se agrego otra porción de azodicarboxilato de potasio (246 mg, 1.27 mmol) después de una solución (0.58 mL) de 75:25 v/v CH_3OH/AcOH que se agregaron en tres porciones a intervalos de 30 minutos. Después de otras 2 horas, una tercera porción de azodicarboxilato de potasio (246 mg, 1.27 mmol) se agrego, seguida de una solución (0.58 mL) de 75:25 v/v CH_3OH/AcOH que se agregaron de la misma manera descrita anteriormente. Después de agitar durante la noche, la mezcla se diluyó con etil acetato (50 mL) y se lavo con bicarbonato de sodio acuoso y saturado (30 mL) después con sal muera acuosa y saturada (30 mL). La capa orgánica se seco (sulfato de sodio) decanto y evaporo hasta obtener el producto crudo que contenía aproximadamente 30% de la olefina de partida. Este material se combino con el producto crudo obtenido de manera análoga a partir de 1-(t-Butoxicarbonil)-4-(3,3-difluoro-3-(2-piridil)prop-1-enil)piperidina (20 mg, 0.059 mmol) y se purifico mediante HPLC preparativo sobre una columna Chiracel OD de 20 x 250 mm, eluyéndose con 98:2 v/v hexanos/isopropanol, hasta obtener 105 mg del compuesto del título:

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5036 de Nov 29/32
Ministerio de Justicia

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (d, J=5, 1H), 7.82 (td, J=8, 2, 1H), 7.64 (d, J=8, 1H), 7.38 (dd, J=8, 5, 1H), 4.17-4.00 (bs, 2H), 2.75-2.62 (m, 2H), 2.42-2.30 (m, 2H), 1.67 (d, J=12, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.45-1.38 (m, 3H), 1.15-1.04 (m, 2H).

ESI-MS 241 (M+H-100); HPLC A: 4.36 min.

Paso E: 4-(3,3-Difluoro-3-(2-piridil)propil)piperidina

El compuesto del título se preparo aplicando procedimientos análogos a los descritos en el Procedimiento 17, Paso H, sustituyendo 1-(t-butoxicarbonil)-4-(3,3-difluoro-3-(2-piridil)propil)piperidina (a partir del Procedimiento 35, Paso D) por 1-(t-butoxicarbonil)-4-(3,3-difluoro-3-(4-fluorofenil)propil)piperidina. Luego se obtuvo el compuesto del título:

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.62 (d, J=5, 1H), 7.95 (td, J=8, 2, 1H), 7.68 (d, J=8, 1H), 7.50 (dd, J=8, 5, 1H), 2.99 (d, J=12, 2H), 2.53 (td, J=12, 3, 2H), 2.37-2.26 (m, 2H), 1.67 (d, J=12, 2H), 1.42-1.28 (m, 3H), 1.08 (dq, J=12, 2, 2H); ESI-MS 241 (M+H); HPLC A: 2.21 min.

PROCEDIMIENTO 36

4-(3,3-Difluoro-3-(6-metilpiridazin-3-il)propil)piperidina

Paso A: 3-Bromo-6-metilpirizadina

Una solución (3.0 mL) que contenía 30% HBr en ácido acético se adicionó a 3-(trifluorometanosulfoniloxi)-6-metilpiridazina (preparada según se describió en M. Rohr, *et*

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5896 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

al., Heterocicles, 1996, *43*, 1459-64) y luego la mezcla se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 2.5 horas. La mezcla se dejo enfriar en un baño de hielo, se ajusto a un pH de ≥ 9 (de acuerdo con la determinación utilizando papel pH) adicionándose cuidadosamente 20% NaOH acuosa, y extrayéndose con eter (3x20 mL). Las capas orgánicas se secaron (sulfato de sodio), decantaron y evaporaron hasta obtener el compuesto de la titulación en forma de 359 mg de cristales de sombreado pálido. Luego se obtuvo el compuesto del título:

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (d, J=9, 1H), 7.22 (d, J=9, 1H), 2.70 (s, 3H).

Paso B: Etil difluoro(6-metilpiridazin-3-il)acetato

Este procedimiento se deriva del método general de T. Taguchi, *et al. (Tetrahedron Lett.*, 1986, *27*, 6103-6106). El etil difluoroyodoacetato (0.355 mL, 651 mg, 2.60 mmol) se agrego a una suspensión agita rápidamente de polvo de cobre (333 mg, 5.24 mmol) en DSMO (6.5 mL) a temperatura ambiente. Después de 50 minutos, se adicionó 3-bromo-6-metilpiridazina (300 mg, 1.73 mmol) en DSMO (1.0 mL). Después de 20 horas, la mezcla se transfirió a un embudo de separación que contenía agua (25 mL) y NH_4Cl acuosa saturada (25 mL) y se extrajo con etil acetato (2x50 mL). Los extractos orgánicos se lavaron sal muera acuosa y saturada, se secaron (sulfato de sodio), decantaron y evaporaron. La purificación se hizo por medio de cromatografía de columna de flash sobre silica gel, eluyéndose con 70:30 v/v hexanos/etil acetato hasta lograr 363 mg del compuesto del título en forma de líquido color ámbar. Luego se obtuvo el compuesto del título:

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5006 de Nov. 29/92
Ministerio de Justicia

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, J=9, 1H), 7.35 (d, J=9, 1H), 4.43 (q, J=7, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.38 (t, J=7, 3H).

Pasos C-E: 4-(3,3-Difluoro-3-(6-metilpiridazina-3-il)propil)piperidina

El compuesto del título se preparo aplicando procedimientos análogos a los descritos en el Procedimiento 35, Pasos C-E, sustituyendo el etil difluoro(6-metilpiridazin-3-il)acetato (del Procedimiento 36, Paso B) por etil difluoro(2-piridil)acetato del Paso C. Luego se obtuvo el compuesto del título:

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.86 (d, J=9, 1H), 7.74 (d, J=9, 1H), 2.29 (dm, J=12, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.54 (td, J=12, 3, 2H), 2.51-2.40 (m, 2H), 1.69 (bd, J=12, 2H), 1.47-1.34 (m, 3H), 1.10 (qd, J=12, 4, 2H).

PROCEDIMIENTO 37

4-(3,3-Difluoro-3-(5-trifluorometil)pirid-2-il)propil) piperidina

El compuesto del título se preparo utilizando los procedimientos análogos a los descritos en el Procedimiento 36, sustituyendo el 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina por 3-bromo-6-metilpiridazina en el Paso B, para obtener el compuesto del título:

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.96 (s, 1H), 8.28 (dd, J=8, 2, 1H), 7.88 (d, J=8, 1H), 2.99 (bd, J=12, 2H), 2.53 (td, J=12,

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5886 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

2, 2H), 2.43-2.31 (m, 2H), 1.68 (bd, J=13, 2H), 1.44-1.28 (m, 3H), 1.09 (qd, J=12, 3, 2H);
ESI-MS 309 (M+H); HPLC A: 2.32 min.

PROCEDIMIENTO 38

4-(3,3-Difluoro-3-(3-piridil)propil)piperidina

Paso A: Dimetil (2-oxo-2-(3-piridil)etil)fosfonato

Una solución de n-butil litio en hexanos (9.0 mL, 1.6 M, 14 mmol) se adicionó durante 10 minutos a una solución de dimetil metilfosfonato (1.50 mL, 1.72 g, 13.8 mmol) en THF (60 mL) dejándose enfriar en un baño de hielo seco/isopropanol. Después de 30 minutos, se agrego una solución de metil nicotinato (757 mg, 5.52 mmol) en THF (6 mL) durante 2 minutos. La solución se agito en el baño de enfriado durante 45 minutos antes de dejarse calentar a 0°C durante 1 hora. La reacción se neutralizo con NH_4Cl (50 mL) acuosa saturada y luego se dividió entre sal muera acuosa saturada (50 mL) y cloruro de metileno (200 mL). La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio) decantaron y evaporaron. La purificación por medio de cromatografía de columna de flash sobre silica gel eluyéndose con etil acetato seguida por 97:3 v/v cloruro de metileno/CH_3OH, produjo un material que contenía algunas impurezas residuales. La purificación posterior medio de cromatografia de columna de flash sobre silica gel, eluyéndose con 50:50:5 v/v/v a 50:50:10 v/v/v tolueno/etil acetato/CH_3OH produjo 1.15 g del compuesto del título, para

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5036 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

obtener el siguiente compuesto del título: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26-9.20 (bs, 1H), 8.83 (d, J=4, 1H), 8.34 (dt, J=8, 2, 1H), 7.70 (dd, J=8, 4, 1H), 3.82 (d, J=11, 6H), 3.67 (d, J=24, 2H).

Paso B: 1-(t-Butoxicarbonil)-4-(3-oxo-3-(3-piridil)prop-1-enil)piperidina

1,1,1-Triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzoyodoxol-3(1H)-ona (750 mg, 1.77 mmol) se adicionó a una solución de 1-(t-butoxicarbonil)-4-(hidroximetil)piperidina (339 mg, 1.57 mmol, del Procedimiento 17, Paso A) en cloruro de metileno (10 mL) y luego la mezcla se agito a temperatura ambiente. Luego de 45 minutos, se adicionó otra porción de 1,1,1-Triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzoyodoxol-3(1H)-ona (150 mg, 0.35 mmol). Después de otros 30 minutos, el eter (30 mL) y 1.3 N NaOH (10 mL) se adicionaron y se agitaron en forma continuada durante 20 minutos. La mezcla se transfirió a un embudo de separación con eter adicional (30 mL) y 1.3 N NaOH (15 mL). La capa orgánica se separo, lavo con agua (20 mL), seco (sulfato de sodio), decanto y evaporó hasta obtener 291 mg de 1-(t-butoxicarbonil)-4-piperidinacarboxialdehido en forma de aceite incoloro.

Se tomo una solución de (2-oxo-2-(3-piridil)etil)fosfonato (150 mg, 0.65 mmol, del Procedimiento 38, Paso A) en THF (1.8 mL) y se adicionó a una suspensión agitada de hidruro de sodio (60% dispersión de aceite, 15 mg de hidruro de sodio, 0.63 mmol) en THF (3.0 mL). La suspensión resultante se calentó en un baño de aceite a 45°C durante 30 minutos. Luego la mezcla se había enfriado a

G ABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5396 de Nov. 23/82
Ministerio de Justicia

temperatura ambiente, 1-(t-butoxicarbonil)-4-piperidinacarboxialdehido (112 mg, 0.53 mmol) se agrego en THF (1.5 mL). Luego de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se diluyo con eter (20 mL) y se lavo con 2.5 N NaOH (20 mL) después de sal muera acuosa saturada (20 mL). Las capas acuosas se extrajeron en forma sucesiva con eter (20 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), decantaron y evaporaron. La purificación por medio de cromatografía de columna de flash sobre silica gel, eluyéndose con 80:20 v/v a 60:40 v/v hexanos/etil acetato, produjo 135 mg del compuesto del título (trans isómero) en forma de jarabe amarillo. Hasta obtener el siguiente compuesto: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17-9.13 (bs, 1H), 8.81 (bd, J=4, 15, 1H), 8.27 (d, J=8, 1H), 7.49 (dd, J=8, 4, 1H), 7.07 (dd, J=15, 7, 1H), 6.85 (dd, J=15, 1, 1H), 4.25-4.13 (bs, 2H), 2.87-2.78 (m, 2H), 2.51-2.41 (m, 1H), 1.83 (d, J=12, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.45 (qd, J=12, 4, 2H). ESI-MS 261 (M+H-56), 217 (M+H-100); HPLC A: 1.73 min.

Paso C: 1-(t-Butoxicarbonil)-4-(3-oxo-3-(3-piridil)propil) piperidina

1-(t-Butoxicarbonil)-4-(3-oxo-3-(3-piridil)prop-1-enil) piperidina (940 mg, 2.97 mmol, del Procedimiento 38, Paso B) se hidrogeno utilizando 5% Pd/C en 95% etanol a presión atmosférica. La purificación se hizo por medio de cormatografía de columna de flash sobre silica gel, eluyéndose con 90:10 v/v/ a 50:50 hexanos/etil acetato hasta obtener 884 mg del compuesto del título en forma de jarabe incoloro, hasta lograr el siguiente compuesto:

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5083 de Nov 29/32
Ministerio de Justicia

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23-9.15 (bs, 1H), 8.81 (bd, J=4, 1H), 8.28 (dt, J=8, 1, 1H), 7.48 (dd, J=8, 4, 1H), 4.19-4.04 (bs, 2H), 3.04 (t, J=8, 2H), 2.70 (bt, J=11, 2H), 1.78-1.70 (m, 4H), 1.56-1.45 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.17 (qd, J=12, 4, 2H).

ESI-MS 263 (M+H-56), 219 (M+H-100); HPLC A: 1.78 min.

Paso D: 1-(t-Butoxicarbonil)-4-(3,3-difluoro-3-(3-piridil)propil)piperidina

Una solución de 1-(t-Butoxicarbonil)-4-(3-oxo-3-(3-piridil)propil)piperidina (810 mg, 2.54 mmol, del Procedimiento 38, Paso C) en trifluoruro (dietilamino(azufre (3.30 mL, 3.66 g, 23 mmol) se agito en un tubo de teflón a 40°C durante 2 días. la reacción se diluyó con cloruro de metileno (20 mL) y la solución resultante se adicionó en porciones a una mezcla agita de agua (150 mL), hielo (150 g) y bicarbonato de sodio (29.3 g). Luego de que se había calmado la reacción resultante, la mezcla se extrajo con etil acetato (2x200 mL). Las capas orgánicas fueron lavadas en orden sucesivo con sal muera acuosa y saturada (100 mL), secadas (sulfato de sodio), decantadas y evaporadas. La cromatografía de columna de flash sobre silica gel, se eluyó con 80:20 v/v a 50:50 v/v tolueno/eter hasta producir el material que contenía ciertas impurezas residuales. Se hizo otra purificación por medio de HPLC preparativo sobre una columna Chiracel OD de 20x250 mm, eluyéndose con 80:20 v/v hexanos/isopropanol, hasta obtener 395 mg del compuesto del título:

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5785 de Nov. 28/82
Ministerio de Justicia

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.69 (s, 1H), 8.64 (d, J=5, 1H), 7.97 (d, J=8, 1H), 7.54 (dd, J=8, 5, 1H), 4.04, (d, J=13, 2H), 2.78-2.62 (bs, 2H), 2.31-2.20 (m, 2H), 1.68 (d, J=12, 2H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.40-1.34 (m, 2H), 1.02 (qd, J=12, 4, 2H).

ESI-MS 285 (M+H-56), 241 (M+H-100); HPLC A: 2.10 min.

Paso E: 4-(3,3-difluoro-3-(3-piridil)propil)piperidina

El compuesto del título se preparó aplicando procedimientos análogos a los descritos en el Procedimiento 17, Paso H, sustituyendo 1-(t-Butoxicarbonil)-4-(3,3-difluoro-3-(3-piridil)propil)piperidina (del Procedimiento 38, Paso D) por 1-(t-Butoxicarbonil)-4-(3,3-difluoro-3-(4-fluorofenil)propil)piperidina. hasta obtener el siguiente compuesto de la titulación:

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.68 (s, 1H), 8.64 (d, J=4, 1H), 7.97 (d, J=8, 1H), 7.54 (dd, J=8, 4, 1H), 2.98, (bd, J=12, 2H), 2.52 (td, J=12, 3, 2H), 2.30-2.18 (m, 2H), 1.66 (bd, J=13, 2H), 1.44-1.30 (m, 3H), 1.08 (qd, J=12, 3, 2H); ESI-MS 241 (M+H).

PROCEDIMIENTO 39

4-(3,3-Difluoro-3-(1-metilpirazol-4-il)propil)piperidina

El compuesto del título se preparó aplicando procedimientos análogos a los descritos en el Procedimiento 38, sustituyendo el etil 1-metil-4-pirazolecarboxilato, obtenido por metilación del metil 4-pirazolecarboxilato con

ABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5395 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

yodometano y K_2CO_3 en CH_3CN a temperatura ambiente por metil nicotinato en el Paso A. Se obtuvo el siguiente compuesto:

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.78 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.00 (dt, J=12, 3, 2H), 2.55 (dt, J=12, 3, 2H), 2.22-2.10 (m, 2H), 1.69 (bd, J=12, 2H), 1.45-1.34 (m, 3H), 1.10 (qd, J=12, 4, 2H).
ESI-MS 244 (M+H, 60%), 224 (M-19, 100%); HPLC A: 0.98 min.

PROCEDIMIENTO 40

Sal TFA de 4-(7-Cloroimidazol[1,2-a]piridin-3-il)piperidina

El compuesto del título se preparo a partir de 350 mg de 1-(t-butoxicarbonil)-4-(1-bromo-2-oxoetil)piperidina (a partir del Procedimiento del Paso C) y 165 mg de 2-amino-4-cloropiridina (preparada aplicando los procedimientos análogos a los descritos por R.J. Sundberg *et al, Org. preparations & Procedures Int.*, **1997**, 29, (1), 117-122) en 10 mL de etanol aplicando un procedimiento análogo al descrito en el Procedimiento 27, Paso A-B hasta lograr 240 mg del intermedio BOC en forma de sólido antes de obtener el de-BOC final y lograr así la sal TFA del título.

PROCEDIMIENTO 41

Sal TFA de 4-(7-n-Propilimidazol[1,2-a]piridin-3-il)piperidina

El compuesto del título se preparo de acuerdo con los métodos generales contenidos en los Procedimientos 27 y 28,

ABDEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5295 de Nov. 29/92
Ministerio de Justicia

aplicando la 2-amino-4-n-propilpiridina (preparada de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito al Procedimiento 28, Paso A) en lugar de la 2-aminopiridina en el Procedimiento 27, Paso A.

PROCEDIMIENTO 42

Sal TFA de 4-(6-Fluoroimidazol[1,2-a]piridin-3-il)piperidina

El compuesto del título se preparo a partir de 1-(t-butoxicarbonil)-4-(1-bromo-2-oxoetil)piperidina (según el Procedimiento 23, Paso B) y la 2-amino-5-fluoropiridina (se preparo aplicando procedimientos análogos a los descritos por D.C. Baker *et al*, *Synthesis*. **1989**, 905) aplicando un método similar al descrito en el Procedimiento 27, Pasos A-C.
Para el intermedio BOC:

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.51 (s, 9H), 1.60-1.80 (m, 2H), 2.07- (br d, 2H), 2.85-3.00 (m, 3H), 4.20-4.40 (br, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.47 (s, 3H), 7.60 (m, 1H), 7.89 (m, 1H).

PROCEDIMIENTO 43

4-(6-fluoro-7-metilimidazol[1,2-a]piridil-3-il)piperidina

El compuesto del título se preparo aplicando métodos análogos a los descritos en el Procedimiento 27, Pasos A-C, exceptuando la 2-amino-5-fluoro-4-metilpiridina (que se preparo aplicando métodos análogos a los descritos por D.C. Baker *et al*, *Synthesis*. **1989**, 905) y se empleó en lugar de la

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5336 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

2-amino-5-fluoropiridina en el Paso A.

PROCEDIMIENTO 44

Sal de TFA 4-(2-etilindazol-3-il)piperidina

Paso A: 2-Etilindazola

A una solución de indazola (6.2 g, 52.5 mmol) en DMF (30 mL) se le adicionó hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral 3.0 g, 75.0 mmol) a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 20 minutos, se agrego etil yoduro (5 mL, 62.5 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla se agito a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se dividió entre etil acetato y agua. La capa acuosa se extrajo con etil acetato (3X). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sal muera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El valor TLC indicaba que una mezcla 2:1 de dos isómeros se había formado, la cual se purifico mediante cromatografía de flash (hexanos: etil acetato = 4:1, luego 1:1) hasta obtener 2.34 g del compuesto del título en forma de aceite viscoso (isómero de desplazamiento lento).

Paso B: 2-Etil-3-bromoindazola

A una solución de 2-etilindazola (2.32 g, 15.87 mmol) en etanol (20 mL) se le adicionó bromo (2.54 g, 15.87 mmol) en etanol (1 mL)/agua (1 mL) a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 10 minutos, y a temperatura ambiente durante 1 hora, la reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso. La mezcla se dividió entre etil acetato y bicarbonato de sodio acuoso. La capa acuosa se extrajo con etil acetato (3X). La

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5013 de Nov. 20/92
Ministerio de Justicia

fase orgánica combinada se lavo con sal muera, se seco sobre sulfato de magnesio anhidro. La purificación se hizo mediante cromatografía de flash (hexanos: etil acetato = 1:1, posteriormente 100% etil acetato) que produjo 2.34 g del compuesto del título en forma de aceite viscoso.

Paso C: 1-(t-Butoxicarbonil)-4-hidroxi-4-(2-etil-indazol-3-il)piperidina

A una solución de 2-etil-3-bromoindazola (3.4 g, 15.18 mmol) en THF (30 mL) se le adicionó t-BuLi (1.7 M en pentano, 10.72 mL, 18.22 mmol) gota a gota a -78°C. Después de agitar a -78°C durante 20 minutos, se le adicionó *tert*-butil 4-oxo-1-piperidinacarboxilato (3.03 g, 15.18 mmol) en THF (10 mL) gota a gota a -78°C. La mezcla se agito a -78°C durante 10 minutos y a temperatura ambiente por espacio de 18 horas. Después de que la reacción se había neutralizado con NH_4Cl acuoso, la mezcla se dividió entre etil acetato y agua. La capa acuosa se extrajo con etil acetato (3X). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sal muera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La concentración seguida por purificación mediante cromatografía de flash (hexanos etil acetato = 4:1, posteriormente 1:1) hasta alcanzar 1.18 g del compuesto del título en forma de sólido espumoso.

Paso D: 1-(t-Butoxicarbonil)-4-(2-etil-indazol-3-il)-[1,2,3,6]tetrahidropiridina

A una solución de 1-(t-butoxicarbonil)-4-hidroxi-4-(2-etil-indazol-3-il)piperidina (651 mg, 1.89 mmol) en tolueno (5 mL) se le adicionó sal interna de hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoil)-trietilamonio (540 mg, 2.27 mmol).

TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 23/82
Ministerio de Justicia

Después de calentar a -70°C durante 10 minutos, se le agregaron otros 5 mL de tolueno. La mezcla se agito a 70°C durante 2 horas adicionales. La mezclas luego se dividió entre etil acetato y bicarbonato de sodio acuoso. La capa acuosa se extrajo con etil acetato (3X). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sal muera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La concentración seguida por purificación mediante cromatografía de flash (hexanos: etil acetato = 4:1, posteriormente 1:1) hasta alcanzar 514 g del compuesto del título en forma de aceite viscoso.

Paso E: 1-(t-Butoxicarbonil)-4-(2-etil-[5,6,7,8] tetrahidroindazol-3-il)piperidina

Una solución de 1-(t-butoxicarbonil)-4-(2-etil-indazol-3-il)-[1,2,3,6]tetrahidropiridina (500 mg, 1.53 mmol) en metanol (5 mL) se hidrogenó utilizando $Pd(OH)_2$ (100 mg) bajo H_2 atmosférico durante 4.5 horas. Después de la adición de óxido de Platino (IV) (100 mg) la hidrogenación se continúo durante 4 horas más. La mezcla se filtro a través de celita y se concentro hasta obtener el compuesto del título (461 mg) en forma de aceite viscoso. ESI-MS 333 (M+1); HPLC A: 2.45 min.

Paso F: 1-(t-Butoxicarbonil)-4-(2-etilindazol-3-il)piperidina

A una solución de 1-(t-butoxicarbonil)-4-(2-etil-[5,6,7,8]tetrahidroindazol-3-il)piperidina (80 mg, 0.24 mmol) en tolueno (3 mL) se le adicionó DDQ (115 mg, 0.51 mmol) a temperatura ambiente. Después del reflujo durante 4 horas, la mezcla se dividió entre etil acetato y agua. Se extrajo la

TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5596 de Nov 23/92
Ministerio de Justicia

capa acuosa con etil acetato (3X). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sal muera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La concentración produjo 25 mg del compuesto del título en forma de aceite viscoso.
ESI-MS 274 (M+1+t-Bu); HPLC A: 3.09 min.

Paso G: Sal TFA de 4-(2-etilindazol-3-il)piperidina

Aplicando básicamente el mismo método que aparece en el Procedimiento 27, Paso B, se obtuvo el compuesto del título en forma de sal TFA.

PROCEDIMIENTO 45

Sal di-HCl de 4-(1,3-Dietil-4-metil-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

Paso A: 1-(t-Butoxicarbonil)-4-(N-metil-N-metoxicarboxamido)piperidina

Una solución de ácido 1-(t-butoxicarbonil)isonipecotico (13.74 g, 0.06 mol), TEA (14.7 mL, 0.105 mol), 4-DMAP (1.83 g, 0.015 mol), N-etil-N´-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida x HCl (11.50 g, 0.06 mol) y O,N-dimetilhidroxilamina x HCl (6.27 g, 0.09 mol) en cloruro metileno (250 mL) se agito a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla se dividió entre 1 L de eter y 500 mL de agua separándose las capas. La capa orgánica se lavo con 500 mL de 1.0 N HCl, 500 mL de 1.0 N NaOH, 500 mL de cloruro de sodio saturado, secado sobre sulfato de magnesio y concentrado hasta lograr 14.34 g (88%) del compuesto del título:

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5993 de Nov 23/22
Ministerio de Justicia

^{1}H NMR (500 MHz) δ 1.46 (s, 9H), 1.65-1.80 (4H), 2.76-2.86 (3H), 3.19 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.15 (2H).

Paso B: 1-(t-Butoxicarbonil)-4-formilpiperidina

Una solución de 1-(t-butoxicarbonil)-4-(N-metil-N-metoxicarboxamido)piperidina (4.80 g, 17.6 mmol) (del Paso A) en cloruro de metileno (100 mL) a -78°C se trato con solución 1.0 M DIBALH en cloruro de metileno (25 mL) y se agito en frío durante 30 minutos. La reacción se neutralizo con 1.0 N HCl (250 mL) y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla neutralizada se extrajo con 300 mL de eter, y posteriormente el extracto se lavo con 150 mL de 1.0 N NaOH, 150 mL de cloruro de sodio saturado, se seco sobre sulfato de magnesio y posteriormente se concentró. La cromatografía de flash sobre 125 g de silica gel utilizando 1:1 v/v hexanos/eter como eluyente produjo 3.60 g (95%) del compuesto del título:

^{1}H NMR (500 MHz) δ 1.46 (s, 9H), 1.52-1.59 (m, 2H), 1.85-1.91 (m, 2H), 2.38-2.43 (m, 1H), 2.93 (app t, J=11.0, 2H), 3.95-4.05 (m, 2H), 9.66 (s, 1H).

Paso C: 1-(t-Butoxicarbonil)-4-(1-(RS)-hidroxi-2-(RS)-metil-3-oxopent-1-il)piperidina

Una solución de diisopropilamina (0.63 mL, 4.5 mmol) en THF (16 mL) a 0°C se trato con 1.6 M n-butillitio en solución en hexanos (2.8 mL). La solución resultante se agito a 0°C durante 10 minutos, luego se enfrío a -78°C. Se adicionó 3-Pentanona (0.41 mL, 4.1 mmol) y la mezcla resultante se agito en frío durante 1 hora. Una solución de 1-(t-butoxicarbonil)-4-formilpiperidina (435 mg, 2.05 mmol) (del Paso B) en THF (3

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 6096 de Nov. 23/82
Ministerio de Justicia

mL) se agrego posteriormente. Después de 15 minutos, la reacción se neutralizó con cloruro de amonio saturado (25 mL) y se extrajo con eter (100 mL). El extracto se seco sobre sulfato de magnesio y se concentro. El MPLC (Biotage) sobre un cartucho 40S de silice utilizando 4:1 v/v, luego 3:2 v/v hexanos/etil acetato como eluyente produjo 517 mg (83%) del compuesto del título.

Paso D: 1-(t-Butoxicarbonil)-4-(1,3-dioxo-2-(RS)-metilpent-1-il)piperidina

Una solución de cloruro de oxalilo (0.34 mL, 3.9 mmol) en cloruro de metileno (12 mL) a -78°C se trato con DMSO (0.43 mL, 6.0 mmol) y la mezcla resultante se agito en frío durante 10 min. Una solución de 1-(t-butoxicarbonil)-4-(1-(RS)-hidroxi-2-(RS)-metil-3-oxopent-1-il)piperidina (514 mg, 1.7 mmol) (del Paso C) se adicionó y la solución resultante se agito en frío durante 1 hora. N,N-Diisopropiletilamina (2.4 mL, 13.7 mmol) se adicionó y la mezcla resultante se calentó a 0°C. La reacción se neutralizo con 1.0 N HCl (25 mL) y se extrajo con eter (100 mL). El extracto se seco sobre sulfato de magnesio y se concentro. El MPLC (Biotage) sobre un cartucho 40S de silice utilizando 2:1 v/v hexanos/etil acetato como eluyente produjo 435 mg (85%) del compuesto del título.

Paso E: 1-(t-Butoxicarbonil)-4-(1,3-dietil-4-metil-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

Una solución de 1-(t-butoxicarbonil)-4-(1,3-dioxo-2-(RS)-metilpent-1-il)piperidina (435 mg, 1.5 mmol) (del Paso D) en 2:1 v/v acetonitrilo/agua (12 mL) se trato con

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 0006 de Nov 29/82
Ministerio de Justicia

etilhidrazina (34% solución en agua, 0.28 mL, 1.6 mmol) y la mezcla resultante se agito a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se dividió entre 75 mL de eter y 25 mL de cloruro de sodio saturado y las capas se separaron posteriormente. La capa orgánica se seco sobre sulfato de magnesio y luego se concentro. El MPLC (Biotage) sobre un cartucho 40S de silice utilizando 4:1 v/v, luego 1:1 v/v hexanos/etil acetato como eluyente produjo 348 mg (74%) del compuesto del título.

^{1}H NMR (500 MHz) δ 1.21 (t, J=7.5, 3H), 1.36 (t, J=7.5, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.68-1.72 (m, 2H), 1.86-1.91 (m, 2H), 2.54 (q, J=1.5, 2H), 2.72-2.79 (3H), 4.08 (q, J=7.5, 2H), 4.20-4.30 (m, 2H).

Paso F: Sal di-HCl de 4-(1,3-Dietil-4-metil-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

Una solución de 1-(t-butoxicarbonil)-4-(1,3-dietil-4-metil-(1H)-pirazol-5-il)piperidina (348 mg) (del Paso E) en 2.5 N HCl en metanol se agito a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se concentro y el sólido resultante se suspendió en etil acetato, se filtro y seco hasta lograr 293 mg (92%) del compuesto del título.

PROCEDIMIENTO 46

Aplicando básicamente los mismos métodos descritos en el Procedimiento 45 y sustituyendo el material apropiado de partida y/o el reactivo de hidracina, se puede preparar una serie de otros 4-(1,3,4-trialquil)-(1H)-pirazol-5-

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov 23/82
Ministerio de Justicia

il)piperidinas, usualmente en forma de sales de di-hidrocloruro y utilizarse en los siguientes Ejemplos en la medida en que se requiera.

PROCEDIMIENTO 47

Aplicando básicamente los mismos métodos descritos en los Procedimientos 1 y 2 y sustituyendo el material apropiado de partida y/o el reactivo de hidracina, se pueden preparar las siguientes 4-(3-(sustituida)-1-(H o alquilo)-(1H)-pirazol-5-il)piperidinas representativas, usualmente en forma de sales de di-hidrocloruro y utilizarse en los siguientes Ejemplos en la medida en que se requiera.

4-(3-(benzil)-1-(metil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(benzil)-1-(n-propil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(benzil)-1-(isopropil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(2-Fluorobenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(3-Fluorobenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(4-Fluorobenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(4-Fluorobenzil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(4-Fluorobenzil)-1-(metil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(4-Fluorobenzil)-1-(n-propil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(3,4-Difluorobenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(3,4-Difluorobenzil)-1-(metil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(3,4-Difluorobenzil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(3,5-Difluorobenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

ABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 3505 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

4-(3-(2,4-Difluorobenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(3-Clorobenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(4-Clorobenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(3,4-Diclorobenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(3-Cianobenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(4-Cianobenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(3-Metilsulfonilbenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(4-Metilsulfonilbenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(3-Metoxibenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(4-Metoxibenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(4-Metoxibenzil)-1-(metil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(4-Metoxibenzil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(3-Etoxibenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(4-Etoxibenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(4-Etoxibenzil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(3-Isopropoxibenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(4-Isopropoxibenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(4-Ciclobutoxibenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(4-Butoxibenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(4-t-Butoxibenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(4-Ciclobutoxibenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(4-Difluorometoxibenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-

G ABRIEL RUEDA CHACON
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5595 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

il)piperidina

4-(3-(4-Trifluorometoxibenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(4-(2,2,2-Trifluorometoxi)benzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(3,4-Metilenodioxibenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(3,4-Dimetoxibenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(3,4-Dietoxibenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(3-Fluoro-4-metoxibenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(4-Fluoro-3-metoxibenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(3-Fluoro-4-etoxibenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(4-Fluoro-3-etoxibenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(3-Ciano-4-metoxibenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(4-Ciano-3-metoxibenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(3-Ciano-4-etoxibenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(4-Ciano-3-etoxibenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(benzofuran-6-il)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(benzofuran-5-il)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(2,3-Dihidrobenzofuran-6-il)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5596 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

il)piperidina

4-(3-(4-Benziloxibenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(4-Hidroxibenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(3-Metilbenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(4-Metilbenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(3-Etilbenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(4-Etilbenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(4-Etilbenzil)-1-(metil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(4-Etilbenzil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(4-Isopropilbenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(4-t-Butilbenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(4-Trifluorometilbenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(3-Fenilbenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(4-Fenilbenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(1-Naftil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(2-Naftil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(4-Acetilbenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(4-(1-Metil-1-hidroxietilbenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(3-Trifluorometilbenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(4-Trifluorometilbenzil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(Piridin-3-il)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(Piridin-3-il)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(Ciclohexilmetil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(4-Metilciclohexilmetil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5936 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

il)piperidina

4-(3-(Cicloheptilmetil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(Piran-4-ilmetil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina

4-(3-(Tiopiran-4-ilmetil)-1-(etil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina, S,S-dióxido.

PROCEDIMIENTO 48

Aplicando básicamente los mismos métodos descritos en los Procedimientos 22 - 26 y sustituyendo el material apropiado de partida y/o el reactivo, se pueden preparar las siguientes 4-(2-(sustituida)-4-(H o alquilo)tiazol-5-il)piperidinas representativas, usualmente en forma de sales de di-hidrocloruro y utilizarse en los siguientes Ejemplos en la medida en que se requiera.

4-(2-(Benzil)-4-(etil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(Benzil)-4-(metil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(Benzil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(2-Fluorobenzil)-4-(etil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(2-Fluorobenzil)-4-(metil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(2-Fluorobenzil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(3-Fluorobenzil)-4-(etil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(3-Fluorobenzil)-4-(metil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(3-Fluorobenzil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(4-Fluorobenzil)-4-(etil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(4-Fluorobenzil)-4-(metil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(4-Fluorobenzil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(2-Clorobenzil)-4-(etil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(2-Clorobenzil)-4-(metil)tiazol-5-il)piperidina

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5986 de Nov. 23/82
Ministerio de Justicia

4-(2-(2-Clorobenzil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(3-Clorobenzil)-4-(etil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(3-Clorobenzil)-4-(metil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(3-Clorobenzil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(4-Clorobenzil)-4-(etil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(4-Clorobenzil)-4-(metil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(4-Clorobenzil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(3-Cianobenzil)-4-(etil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(3-Cianobenzil)-4-(metil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(3-Cainobenzil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(4-Cianobenzil)-4-(etil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(4-Cianobenzil)-4-(metil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(4-Cainobenzil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(3,4-Difluorobenzil)-4-(etil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(3,4-Difluorobenzil)-4-(metil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(3,4-Difluorobenzil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(3,5-Difluorobenzil)-4-(etil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(3,5-Difluorobenzil)-4-(metil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(3,5-Difluorobenzil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(2,4-Difluorobenzil)-4-(etil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(2,4-Difluorobenzil)-4-(metil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(2,4-Difluorobenzil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(3,4-Diclorobenzil)-4-(etil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(3,4-Diclorobenzil)-4-(metil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(3,4-Diclorobenzil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(3,5-Diclorobenzil)-4-(etil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(3,5-Diclorobenzil)-4-(metil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(3,5-Diclorobenzil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(2,4-Diclorobenzil)-4-(etil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(2,4-Diclorobenzil)-4-(metil)tiazol-5-il)piperidina

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5766 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

4-(2-(2,4-Diclorobenzil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(3-Metilbenzil)-4-(etil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(3-Metilbenzil)-4-(metil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(3-Metilbenzil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(4-Metilbenzil)-4-(etil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(4-Metilbenzil)-4-(metil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(4-Metilbenzil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(3-Etilbenzil)-4-(etil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(3-Etilbenzil)-4-(metil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(3-Etilbenzil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(4-Etilbenzil)-4-(etil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(4-Etilbenzil)-4-(metil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(4-Etilbenzil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(4-Isopropilbenzil)-4-(etil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(4-Isopropilbenzil)-4-(metil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(4-Isopropilbenzil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(4-t-Butilbenzil)-4-(etil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(4-t-Butilbenzil)-4-(metil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(4-t-Butilbenzil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(3-Trifluorometilbenzil)-4-(etil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(3-Trifluorometilbenzil)-4-(metil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(3-Trifluorometilbenzil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(4-Trifluorometilbenzil)-4-(etil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(4-Trifluorometilbenzil)-4-(metil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(4-Trifluorometilbenzil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(3-Metoxibenzil)-4-(etil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(3-Metoxibenzil)-4-(metil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(3-Metoxibenzil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(4-Metoxibenzil)-4-(etil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(4-Metoxibenzil)-4-(metil)tiazol-5-il)piperidina

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5395 de [illegible] 23/22
[illegible]

4-(2-(4-Metoxibenzil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(3-Etoxibenzil)-4-(etil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(3-Etoxibenzil)-4-(metil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(3-Etoxibenzil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(4-Etoxibenzil)-4-(etil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(4-Etoxibenzil)-4-(metil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(4-Etoxibenzil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(3-Trifluorometoxibenzil)-4-(etil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(3-Trifluorometoxibenzil)-4-(metil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(3-Trifluorometoxibenzil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(4-Trifluorometoxibenzil)-4-(etil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(4-Trifluorometoxibenzil)-4-(metil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(4-Trifluorometoxibenzil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(4-Metilsulfonilbenzil)-4-(etil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(4-Metilsulfonilbenzil)-4-(metil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(4-Metilsulfonilbenzil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(4-Nitrobenzil)-4-(etil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(4-Nitrobenzil)-4-(metil)tiazol-5-il)piperidina

4-(2-(4-Nitrobenzil)tiazol-5-il)piperidina

EJEMPLO 1

La sal di-hidrocloruro N-(1-(SR)-3-(SR)-((4-(3-(Fenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(SR)-fenilciclopent-1-il)-L-leucina y la sal di-hidrocloruro N-(1-(SR)-3-(SR)-((4-(3-(fenil)prop-1-il)piperidin-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(SR)-fenilciclopent-1-il)-D-leucina.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5995 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Paso A: Metil (+-)-trans-4-metileno-2-fenilciclopentanoato

Una mezcla de metil trans-cinamato (5.0 g, 31 mmol), tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (2.6 g, 2.3 mmol), 1,2-bis(difenilfosfino)etano (0.70 g, 1.8 mmol) y 2-((trimetilsili)metil-2-propen-1-il acetato (6.90 g, 37 mmol) en THF (60 mL) bajo argón se calentó al reflujo durante 4 horas. Una alicuota adicional de 2-((trimetilsili)metil)-2-propen-1-il acetato (3.40 g) se adicionó y la reacción se continúo durante otras 16 horas. Los elementos volátiles se removieron al vacío y el residuo se purifico mediante FC (10% etil acetato en hexanos) hasta lograr el compuesto del título (6.2 g).

^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ: 2.52 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.75-2.9 (m, 2H), 2.95 (ddd, 1H), 3.45 (ddd, 1H), 3.57 (s, 3H), 4.92 (m, 2H), 7.15-7.3 (m, 5H).

Paso B: (+-)-trans-1-Hidroximetil-4-metileno-2-fenilciclopentano

A una solución de metil (+-)-trans-4-metileno-2-fenilciclopentanoato (26.0 g, 128 mmol) preparado como se indica en el Paso A en THF (600 mL) bajo nitrógeno y enfriado a -10°C se adicionó gota a gota durante 15 minutos hidruro de aluminio 1M litio (LAH) en THF (193 mL). Después de 1 hora, el baño se removió y la reacción se agito a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se dejo enfriar en un baño de hielo/metanol y el LAH sobrante se neutralizo por adición gota a gota de acetona. La reacción se virtío luego en HCL acuoso y diluido. La mezcla se extrajo dos veces con eter y las capas orgánicas se lavaron con sal muera, secadas

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5396 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

luego sobre sulfato de sodio, se combinaron y concentraron. El residuo se purifico mediante FC (20-30% etil acetato en hexanos) hasta lograr el producto del título (23.8 g).

Paso C: (+-)-trans-1-Hidroximetil-4-oxo-2-fenilciclopentano

Dentro de una solución de (+-)-trans-1-Hidroximetil-4-metileno-2-fenilciclopentano del Paso B (22.7 g, 121 mmol) en metanol (300 mL) enfriada en un baño de hielo seco/acetona se hizo burbujear el ozono hasta cuando persistió el color azul. El exceso de ozono se removió con un chorro de nitrógeno y luego de dimetilsulfuro (25 mL) que se agrego. Luego de 30 minutos, el baño se removió y la reacción se dejo calentar a temperatura ambiente durante otras 16 horas. Las materias volátiles se removieron al vacío y el residuo se purifico mediante FC (15-30% etil acetato en hexanos) hasta lograr el compuesto del título (22.1 g).

^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ: 2.2-2.5 (m, 4H), 2.71 (dd, 1H), 3.28 (m,1H), 3.55 (dABq, 2H), 7.23 (m, 3H), 7.34 (m, 2H).

Paso D: 1-(SR)-Benzilamino-3-(SR)-hidroximetil-4-(SR)-fenilciclopentano y 1-(RS)-benzilamino-3-(SR)-hidroximetil-4-(SR)-fenilciclopentano

A una solución de (+-)-trans-1-Hidroximetil-4-oxo-2-fenilciclopentano del Paso C (9.8 g, 52 mmol) en 1,2-dicloroetano (200 mL) se le adicionó benzilamina (11.3 mL, 103 mmol) y ácido acético (6.2 mL, 103 mmol). Después de 10 minutos, se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (33 g, 155 mmol) en porciones y la reacción se agito a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se neutralizo en

ANA CRISTINA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5866 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

carbonato de sodio acuoso y diluido y la mezcla se extrajo dos veces con etil acetato. Las capas orgánicas se lavaron con sal muera, se secaron sobre sulfato de sodio y se combinaron y concentraron. El residuo fue luego purificado por FC (1-5% metanol en eter) hasta obtener los productos del título (13.1 g) en forma de mezcla de isómeros C-1.

Paso E: 1-(SR)-Benziloxicarbonilamino-3-(SR)-hidroximetil-4-(SR)-fenilciclopentano (isómero elevado R_f) y 1-(SR)-benziloxicarbonilamino-3-(SR)-hidroximetil-4-(SR)-fenilciclopentano (isómero inferior R_f)

A una solución de 1-(SR)-benzilamino-3-(SR)-hidroximetil-4-(SR)-fenilciclopentano y 1-(RS)-benzilamino-3-(SR)-hidroximetil-4-(SR)-fenilciclopentano (13 g, 46 mmol) del Paso D se le adicionó 20% de hidróxido de paladio (2.5 g, 50% por peso de agua), formato de amonio (60 g, 930 mmol) y 200 adicionales de metanol. La reacción se calentó a 60°C durante 6 horas. Esta reacción luego se filtro y concentro. El residuo se tomo en agua y se extrajo dos veces en cloruro de metileno hasta remover cualquier intermedio restante de benzilamina. La capa acuosa se hizo básica con hidróxido de sodio 2N y se extrajo dos veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se lavaron con sal muera, se secaron sobre sulfato de sodio, se combinaron y concentraron hasta lograr 8.1 g de amino-alcohol crudo.

El producto antes descrito (8.1 g, 42 mmol) fue tomado en cloruro de metileno (200 mL), enfriado en un baño de hielo y DIPEA (22 mL, 126 mmol) y cloroformato de benzilo (6.33 mL, 44 mmol) se agregaron. Después de 2.5 horas a temperatura

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5508 de Nov. 25/92
Ministerio de Justicia

ambiente, la reacción se virtío en HCl acuoso diluido y se extrajo dos veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se lavaron con sal muera, se secaron sobre sulfato de sodio, y luego se combinaron y concentraron. El residuo fue purificado por Prep LC (30-75% etil acetato en hexanos) hasta lograr los compuestos del título (4.0 g, más elevado, 6.6 g inferior).

Paso F: 1-(SR)-Benziloxicarbonilamino-3-(SR)-formil-4-(SR)-fenilciclopentano (isómero más elevado R_f) y 1-(SS)-benziloxicarbonilamino-3-(SR)-formil-4-(SR)-fenilciclopentano (isómero inferior R_f)

A una solución de cloruro de oxalilo (0.350 mL, 3.85 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) a -70°C se le agrego gota a gota DMSO (0.550 mL, 7.65 mmol). Después de 15 minutos, una solución de 1-(SR)-benziloxicarbonilamino-3-(SR)-hidroximetil-4-(SR)-fenilciclopentano (isómero más elevado R_f del Paso E) (500 mg, 1.53 mmol) en cloruro metileno (10 mL) se le adicionó. La reacción se agito a -70°C durante 1 hora y luego se adicionó DIPEA (2.7 mL, 15 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) gota a gota durante 5 minutos. Luego de otros de 10 minutos, se permitió que la mezcla se calentara a temperatura ambiente por espacio de 1 hora y luego se diluyó con cloruro de metileno y se vertió en HCl acuoso diluido. Las capas se separaron posteriormente y la acuosa se re-extrajo con una segunda porción de cloruro de metileno, y luego las capas orgánicas se lavaron cada una con sal muera, se secaron sobre sulfato de sodio, combinaron y concentraron al vacío. El residuo se purifico mediante FC (20-30% etil acetato en hexanos) hasta lograr el producto del

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5096 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

título (465 mg) en forma de aceite.

^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ: 1.9-2.0 (m, 1H, 2b-H), 2.05-2.15 (m, 2H, 5-H´s), 2.3-2.45 (m, 1H, 2a-H), 3.06 (q, 1H, 3-H), 3.47 (q, 1H, 4-H), 4.32 (br m, 1H, 1-H), 4.94 (br s, 1H, NH), 5.08 (s, 2H, CH_2O), 7.1-7.4 (m, 10H), 9.74 (s, 1H, COH). La asignación de cis esteroquímica entre C-1 y C-3 y la trans entre C-1 y C-4 se confirmaron mediante 2-D NOESY NMR.

Aplicando básicamente el mismo procedimiento descrito anteriormente, el material derivado del isómero inferior del Paso E (500 mg, 1.5 mmol) también se transformo en el compuesto del título R_f inferior (457 mg).

^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ: 1.71 (q, 1H, 5z-H), 1.8-1.95 (m, 1H, 2a-H), 2.48 (p, 1H, 2b-H), 2.5-2.6 (m, 1H, 5b-H), 3.0-3.1 (m, 1H, 3-H), 3.3-3.4 (m, 1H, 4H), 4.0-4.2 (m, 1H, 1-H), 4.82 (br s, 1H, NH), 5.08 (s, 2H, OCH_2), 7.2-7.4 (m, 10H), 9.63 (d, 1H, COH). La asignación de trans esteroquímica entre C-1 y C-3 y la cis entre C-1 y C-4 se confirmaron mediante 2-D NOESY NMR.

Paso G: 1-(SR)-(Benziloxicarbonilamino-3-(SR)-((4-(3-fenilprop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(SR)-fenilciclopentano (isómero R_f más elevado)

A una solución de 1-((SR)-(benziloxicarbonilamino)-3-(SR)-(carbonil)-4-(SR)-fenilciclopentano (del Paso F, derivado del isómero superior R_f en el Paso E) (450 mg, 0.1.4 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 mL) se le agrego 4-(3-fenilprop-1-il)piperidina (424 mg, 2.1 mmol) y ácido acético (0.125 mL, 2.1 mmol). Luego de 15 minutos, se adicionó

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5955 de

triacetoxiborohidruro de sodio (890 mg, 4.2 mmol) en porciones durante 30 minutos y la reacción se agito a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción fue diluida con cloruro de metileno, neutralizada con carbonato de sodio acuoso y se extrajo tres veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas fueron cada una lavadas con sal muera, secadas sobre sulfato de sodio, combinadas y concentradas al vacío. El residuo se purifico mediante FC (30-40% etil acetato en hexanos) hasta lograr el producto del título (698 mg) en forma de amina libre.

MS (NH_3/ESI): m/z 511 (M+1)

Paso H: 1-(SR)-(Amino)-3-(SR)-((4-(3-fenilprop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(SR)-fenilciclopentano (isómero R_f más elevado)

A una solución de 1-(SR)-(benziloxicarbonilamino-3-(SR)-((4-(3-fenilprop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(SR)-fenilciclopentano (del Paso G, derivado del isómero R_f más elevado del Paso E) (500 mg, 1.0 mmol) en metanol (10 mL) se le agrego 10% Pd/C (100 mg). La mezcla fue luego hidrogenada sobre un agitador Parr a 40 psi durante 2 horas y luego se filtro y concentro hasta lograr el compuesto crudo del título (350 mg) en forma de aceite.

Paso I: Sal di-hidrocloruro N-(1-(SR)-3-(SR)-((4-(3-(Fenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(SR)-fenilciclopent-1-il)-L-leucina y sal di-hidrocloruro N-(1-(SR)-3-(SR)-((4-(3-(fenil)prop-1-il)piperidin-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(SR)-fenilciclopent-1-il)-D-leucina.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5256 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

A una solución de 1-(SR)-(Amino)-3-(SR)-((4-(3-fenilprop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(SR)-fenilciclopentano (del Paso H, derivado del isómero elevado R_f del paso E) (25 mg, 0.067 mmol), el ácido 4-metil-2-oxovalerico (17 mg, 0.13 mmol) y el ácido acético (0.008 mL, 0.13 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 mL) se le adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (42 mg, 0.20 mmol). La reacción se agito a temperatura ambiente durante 24 horas y luego se neutralizo hasta obtener una solución de carbonato de sodio acuosa y diluida y se extrajo posteriormente tres veces con etilo acetato. La capas orgánicas se lavaron con sal muera, se secaron sobre sulfato de sodio, y posteriormente se combinaron y evaporaron. El residuo fue purificado mediante Prep TLC (5% metanol en cloruro de metileno) hasta lograr la separación de los 2 compuestos del título. Los hidrocloruro se prepararon tomando en cloruro de metileno la adición del exceso de 1M HCl en eter, y la evaporación hasta el estado de secada.

Nivel superior: MS (NH_3/ESI): m/z 491 (M+1)
Nivel inferior: MS (NH_3/ESI): m/z 491 (M+1).

EJEMPLO 2

Sal di-hidrocloruro N-(1-(SR)-3-(SR)-((4-(3-(Fenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(SR)-fenilciclopent-1-il)-L-leucina y sal di-hidrocloruro N-(1-(SR)-3-(SR)-((4-(3-(fenil)prop-1-il)piperidin-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(SR)-fenilciclopent-1-il)-D-leucina.

ABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5006 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Aplicando básicamente los mismos procedimientos que aparecen en el Ejemplo 1, Pasos G-I, pero sustituyendo el producto inferior R_f de los Pasos E y F, los 2 compuestos del título se obtuvieron después de la separación de Prep TLC.

Nivel superior: MS (NH_3/ESI): m/z 491 (M+1)
Nivel inferior: MS (NH_3/ESI): m/z 491 (M+1).

EJEMPLO 3

Sal di-hidrocloruro N-(1-(SR)-3-(SR)-((4-(3-(Fenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(SR)-fenilciclopent-1-il)-L-norvalina y sal di-hidrocloruro N-(1-(SR)-3-(SR)-((4-(3-(fenil)prop-1-il)piperidin-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(SR)-fenilciclopent-1-il)-D-norvalina

Aplicando básicamente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 1, Paso I, pero sustituyendo el ácido 2-oxovalerico del Paso I, se obtuvieron los 2 compuestos del título en forma de mezclas después de la purificación de Prep TLC. (sin separación observable de los diasterómeros en este caso).
MS (NH_3/ESI): m/z 477 (M+1).

EJEMPLO 4

Sal di-hidrocloruro N-(1-(SR)-3-(SR)-((4-(3-(Fenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(SR)-fenilciclopent-1-il)-L-norvalina y sal di-hidrocloruro N-(1-(RS)-3-(SR)-((4-(3-(fenil)prop-1-il)piperidin-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(SR)-

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5006 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

fenilciclopent-1-il)-D-norvalina

Aplicando básicamente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 1, Pasos G-I, pero sustituyendo el producto del límite inferior R_f de los Pasos E y F y el ácido 2-oxovalerico del Paso I, se obtuvieron los 2 compuestos del título como mezcla después de la purificación de Prep TLC. (no se observo separación de diasterómeros en este caso).
MS (NH_3/ESI): m/z 477 (M+1).

EJEMPLO 5

Sal di-hidrocloruro N-(1-(RS)-3-(SR)-((4-(3-(Fenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(SR)-fenilciclopent-1-il)-L-fenilglicina y sal di-hidrocloruro N-(1-(RS)-3-(SR)-((4-(3-(fenil)prop-1-il)piperidin-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(SR)-fenilciclopent-1-il)-D-fenilglicina

Aplicando básicamente los mismos procedimientos que aparecen en el Ejemplo 1, Pasos G-I, pero sustituyendo el producto del límite inferior R_f de los Pasos E y F y el ácido 2-oxovalerico del Paso I, se obtuvieron los 2 compuestos del título en forma de mezcla después de la purificación de Prep TLC. (no se observo separación de diasterómeros en este caso).
HPLC/MS (ESI): m/z 511 (M+1).

Los ejemplos 6-9 ilustran la química descrita en los Esquemas X-Y de la sección de química general y se utilizaron para determinar la estereoquímica absoluta en las posiciones

PEDRO RUEDA CRADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

C-1, 3 y 4 de la estructura del ciclopentilo para los intermedios y los productos finales. Lo anterior se aplico luego a la preparación y asignación de la esteroquímica para los ejemplos posteriores de esta misma patente.

EJEMPLO 6

Sales di-TFA N-(1-(S)-3-(R)-((4-(N-(4-Nitrobenziloxicarbonil)-N-(alil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-(R)-fenilciclopent-1-il)-L-leucina (Isómero 6A), N-(1-(S)-3-(S)-((4-(N-(4-Nitrobenziloxicarbonil)-N-(alil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-L-leucina (Isómero 6B), N-(1-(R)-3-(S)-((4-(N-(4-Nitrobenziloxicarbonil)-N-(alil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-L-leucina (Isómero 6C) y N-(1-(R)-3-(R)-((4-(N-(4-Nitrobenziloxicarbonil)-N-(alil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-(R)-fenilciclopent-1-il)-L-leucina (Isómero 6D).

Paso A: Acido (+-)-trans-4-metileno-2-fenilciclopentanoico

A una solución de metil (+-)-trans-4-metileno-2-fenilciclopentanoato preparado como se indica en el Ejemplo 1, Paso A (28.4 g, 131 mmol) en metanol (400 mL) se le adicionó 5N hidróxido de sodio (131 mL, 656 mmol). La reacción se calentó a 65°C durante 1 hora y luego se enfrió y concentro. El residuo se diluyo con agua, se acidifico con 2M ácido hidrocloruro y se extrajo dos veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas fueron lavadas cada una sal muera, secadas sobre sulfato de sodio, combinadas y concentradas la vacío hasta lograr el ácido crudo del título

ABEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5695 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

(27.2 g) que se utilizo directamente en el Paso B.

Paso B: (+-)-trans-4-Hidroximetil-4-metileno-2-fenilciclopentano

A una solución de ácido (+-)-trans-4-metileno-2-fenilciclopentanoico (26 g, 129 mmol) del Paso A en THF (600 mL) bajo nitrógeno a -10°C se agrego gota a gota durante 15 minutos 1M hidruro de aluminio de litio (LAH) en THF (193 mL, 193 mmol). Después de 16 horas a temperatura ambiente, el LAH sobrante se neutralizo por medio de adición gota a gota de acetona y la reacción fue luego vertida en HCl acuoso diluido. La mezcla se extrajo dos veces con eter y las capas orgánicas se lavaron con sal muera, se secaron sobre sulfato de sodio, se combinaron y concentraron. El residuo fue luego purificado por FC (20% etil acetato en hexanos) hasta lograr el producto del título (23.8 g) en forma de aceite.

Paso C: (+-)-trans-1-Hidroximetil-4-oxo-2-fenilciclopentano

Dentro de una solución de (+-)-trans-1-hidroximetil-4-metileno-2-fenilciclopentano del Paso B (22.7 g, 121 mmol) en metanol (200 mL) enfriado en un baño de hielo seco/acetona se formo el burbujeo del ozono hasta que cuando persistió el color azul. El azul en exceso se removió con un chorro de nitrógeno y luego se aplico dimetilsulfuro (20 mL). Después de 10 minutos, se removió el baño y se dejo calentar la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Los elementos volátiles se removieron al vacío y el residuo se purifico mediante FC (15-30% etil acetato en hexanos) hasta lograr el compuesto del título (22.1 g).

TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5333 de nov. 25/92
Ministerio de Justicia

Paso D: (+-)-trans-4-Oxo-2-fenilciclopentanocarboxaldehido

A una solución de cloruro de oxalilo (1.15 mL, 13.1 mmol) en cloruro de metileno (30 mL) a -70°C se le agrego gota a gota de DMSO (1.87 mL, 26.3 mmol). Luego de 15 minutos, una solución de (+-)-trans-1-Hidroximetil-4-oxo-2-fenilciclopentano del Paso C (1.0 g, 5.26 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se adicionó. La reacción se agito a -70°C durante 1.5 horas y luego se adicionó DIPEA (9.25 mL, 53 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) gota a gota durante 5 minutos. Después de otros 10 minutos, se dejo calentar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se diluyó con cloruro de metileno se virtío en HCl acuoso diluido. Las capas fueron posteriormente separadas y la acuosa se volvió a extraer con una segunda porción de cloruro de metileno y las capas orgánicas fueron cada una de ellas lavadas con sal muera, secadas sobre sulfato de sodio, combinadas y concentradas al vacío. El residuo se purifico mediante FC (30% etil acetato en hexanos) hasta lograr el producto del título (0.9 g) después de un secado al vacío.

Paso E: Sal di-hidrocloruro 3-(SR)-((4-(N-(4-Nitrobenziloxicarbonil)-N-(alil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-(SR)-fenilciclopent-1-ona

A una solución de (+-)-trans-4-Oxo-2-fenilciclopentanocarboxaldehido del Paso D (327 mg, 1.74 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 mL) se le adicionó hidrocloruro 4-(N-(4-nitrobenziloxicarbonil)(N-alil)amino)piperidina (667 mg, 1.9 mmol) y DIPEA (0.36 mL, 2.1 mmol). Después de 5 minutos, se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (740 mg, 3.5 mmol) y la reacción se agito a temperatura ambiente

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 3393 de Nov. 23/92
Ministerio de Justicia

durante 4 horas. La reacción se diluyo con cloruro de metileno, se neutralizo con carbonato de sodio acuoso luego se extrajo 3 veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas fueron cada una de ellas lavadas con sal muera, secadas sobre sulfato de sodio, combinadas y concentradas al vacío. El residuo fue luego purificado por medio de FC eluyéndose con un gradiente de 35 a 75% etil acetato en hexanos hasta lograr el producto del título (365 mg) en forma de amina libre. Este producto fue tomado luego en eter y 1M cloruro de hidrógeno en eter (0.5 mL) se agrego con el fin de formar la sal di-hidrocloruro. las materias volátiles se removieron al vacío hasta obtener la sal del título.
MS (NH_3/ESI): m/z 492 (M+1)

Paso F: N-(1-(S)-3-(R)-((4-(N-(4-Nitrobenziloxicarbonil)-N-(alil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-(R)-fenilciclopent-1-il)-L-leucina t-butil ester (Isómero A), N-(1-(S)-3-(S)-((4-(N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-N-(alil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-L-leucina t-butil ester (Isómero B), N-(1-(R)-3-(S)-((4-(N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-N-(alil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-L-leucina t-butil ester (Isómero C) y N-(1-(R)-3-(R)-((4-(N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-N-(alil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-(R)-fenilciclopent-1-il)-L-leucina t-butil ester (Isómero D).

A una solución de 3-(SR)-((4-(N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-N-(alil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-(SR)-fenilciclopent-1-ona (52 mg, 0.10 mmol) del Paso E, L-

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5525 de Nov 23/92
Ministerio de Justicia

leucina t-butil ester hidrocloruro (65 mg, 0.29 mmol) y DIPEA (0.069 mL, 0.40 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 mL) a temperatura ambiente se le adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (41 mg, 0.20 mmol). La reacción se agito a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se diluyo con cloruro de metileno, se neutralizo con carbonato de sodio acuoso y se extrajo 3 veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se lavaron cada una con sal muera, se secaron sobre sulfato de sodio, y luego se combinaron y concentraron al vacío. El residuo fue purificado por Prep TLC eluyéndose en primer lugar con 75% etil acetato en hexanos hasta lograr la separación parcial de los cuatro productos diasteroméricos de la titulación. El Prep YLC se repitió con 40% etil acetato en hexanos para cada una de las bandas hasta lograr un producto más elevado R_f limpio (Isómero A), una mezcla de los productos medios (Isómeros B y C) y producto del nivel inferior R_f (isómero D) en forma de aminas libres.

(R_f superior): HPLC/MS (ESI): m/z 663 (M+1)

(R_f medio): HPLC/MS (ESI): m/z 663 (M+1) (se observan 2 isómeros)

(R_f inferior): HPLC/MS (ESI): m/z 663 (M+1).

Paso G: Sales di-TFA N-(1-(S)-3-(R)-((4-(N-(4-Nitrobenziloxicarbonil)-N-(alil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-(R)-fenilciclopent-1-il)-L-leucina (Isómero 6A), N-(1-(S)-3-(S)-((4-(N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-N-(alil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-L-leucina (Isómero 6B), N-(1-(R)-3-(S)-((4-(N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-N-(alil)amino)piperidin-1-

GABRIEL ROCDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5035 de fecha 29/32
Ministerio de Justicia

il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-L-leucina (Isómero 6C) y N-(1-(R)-3-(R)-((4-(N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-N-(alil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-(R)-fenilciclopent-1-il)-L-leucina (Isómero 6D).

Los 2 diasterómeros individuales y los mezclados del Paso F fueron cada uno de ellos tomados en 1:1 cloruro de metileno:eter (2mL) y 1M cloruro de hidrógeno en eter (1 mL) que se adicionó. Después de 3 días a temperatura ambiente las materias volátiles se removieron bajo nitrógeno hasta obtener los compuestos del título en forma de sólidos blancos. Se hizo luego un análisis mediante HPLC (Ventaja 4.6 x 150 mm en columna C-18, utilizando un gradiente de 10% A:90% B hasta 35% A:65% B sobre 30 minutos; A=0.5% TFA en agua, B=0.5% TFA en acetonitrilo) y purificado por prep HPLC (Combi Prep 20 x 50 mm C-18). La evaporación de las fracciones limpias hasta lograr la sequedad produjo los compuestos del título en forma de sales di-TFA.

Isómero A (a partir del nivel más elevado R_f): HPLC/MS (ESI): m/z 607 (M+1), R_t=25.5 min.

Isómero B (a partir del nivel R_f medio): HPLC/MS (ESI): m/z 607 (M+1), R_t=25.2 min.

Isómero C (a partir del nivel R_f medio): HPLC/MS (ESI): m/z 607 (M+1), R_t=25.9 min.

Isómero D (a partir del nivel inferior R_f): HPLC/MS (ESI): m/z 607 (M+1), R_t=25.2 min.

EJEMPLO 7

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5536 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Sales di-TFA N-(1-(R)-3-(S)-((4-(N-(4-Nitrobenziloxicarbonil)-N-(alil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-leucina (Isómero 7E), N-(1-(R)-3-(R)-((4-(N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-N-(alil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-(R)-fenilciclopent-1-il)-D-leucina (Isómero 7F), N-(1-(S)-3-(R)-((4-(N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-N-(alil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-(R)-fenilciclopent-1-il)-D-leucina (Isómero 7G) y N-(1-(S)-3-(S)-((4-(N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-N-(alil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-leucina (Isómero 7H).

Aplicando esencialmente los mismos procedimientos que aparecen en el Ejemplo 6, Paso F y G, pero sustituyendo el ester hidrocloruro D-leucina t-butilo del Paso F, los cuatro diasterómeros del título se obtuvieron y fueron enanciomércicos con respecto de los que aparecen en el Ejemplo 6.

Isómero E (a partir del nivel más elevado R_f): HPLC/MS (ESI): m/z 607 (M+1), R_t=25.5 min.

Isómero F (a partir del nivel R_f medio): HPLC/MS (ESI): m/z 607 (M+1), R_t=25.2 min.

Isómero G (a partir del nivel R_f medio): HPLC/MS (ESI): m/z 607 (M+1), R_t=25.9 min.

Isómero H (a partir del nivel inferior R_f): HPLC/MS (ESI): m/z 607 (M+1), R_t=25.2 min.

EJEMPLO 8

Sales di-TFA N-(1-(S)-3-(S)-((4-(N-(4-Nitrobenziloxicarbonil)-N-(alil)amino)piperidin-1-il)metil)-

JOSÉ ROFCA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5896 de Nov. 29/32
Ministerio de Justicia

4-(S)-fenilciclopent-1-il)-L-leucina (Isómero 6B) y N-(1-(S)-3-(S)-((4-(N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-N-(alil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-leucina (Isómero 7H).

Paso A: Acido (+-)-trans-4-Metileno-2-fenilciclopentanoico

A una solución de metil (+-)-trans-4-metileno-2-fenilciclopentanoato preparado como se indica en el Ejemplo 1, Paso A (28.4 g, 131 mmol) en metanol (400 mL) se le adicionó 5N hidróxido de sodio (131 mL, 656 mmol). La reacción se calentó a 65°C durante 1 hora y luego se enfrió y concentro. El residuo se diluyo con agua, se acidifico con 2M ácido hidrocloruro y se extrajo dos veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas fueron lavadas cada una sal muera, secadas sobre sulfato de sodio, combinadas y concentradas la vacío hasta lograr el ácido crudo del título (27.2 g) que se utilizo directamente en el Paso B.

Paso B: Acido (+-)-trans-4-Metileno-2-fenilciclopentanoico, sal de (S)-(-)-α-metilbenzilamina y ácido (-)-trans-4-metileno-2-fenilciclopentanoico, sal de (R)-(+)-α-metilbenzilamina.

El ácido crudo (+-)-trans-4-Metileno-2-fenilciclopentanoico, del Paso A (asumiendo 131 mmol) se tomo en 2-propanol (400 mL) se calentó a 80°C y se trato con (S)-(-)-α-metilbenzilamina (8.45 mL, 66 mmol). La mezcla se agito mientras se dejo enfriar a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se enfrío a -10°C durante 1 hora. La sal se filtro, y luego se lavo con una pequeña cantidad de eter para remover el 2-propanol y se seco con aire hasta obtener 6.442

ABDEL RODA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 6056 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

g de sal. Esta se re-cristalizo dos veces a partir de 2-propanol hasta obtener la sal del título (4.713 g), $[\alpha]_D$=+56 (MeOH, c=0.20).

Los licores madre combinados de las anteriores preparaciones se concentraron y el residuo fue tomado en agua, acidificado con ácido clorhídrico 2M y extraído dos veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas fueron cada una de ellas lavadas con sal muera, secadas sobre sulfato de sodio, combinadas y concentradas al vacío. El residuo fue tomado en 2-propanol (400 mL), calentado a 80°C y tratado con (R)-(+)-α-metilbenzilamina (9.1 mL, 70 mmol). La mezcla se agito mientras se dejaba enfriar a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se enfrío a -10°C durante 1 hora. La sal se filtro, se lavo con una pequeña cantidad de eter para remover el 2-propanol y se seco por aire hasta obtener 8.22 g de sal. Lo anterior se re-cristalizo a partir de 2-propanol hasta obtener la sal del título (6.31 g), $[\alpha]_D$=-55 (MeOH, c=0.21).

Paso C: Acido (+)-trans-4-Metileno-2-fenilciclopentanoico y ácido (-)-trans-4-Metileno-2-fenilciclopentanoico

Método A:

El ácido (+)-trans-4-Metileno-2-fenilciclopentanoico, la sal (S)-(-)-α-metilbenzilamina del Paso B (4.7 g) se suspendió en cloruro de metileno y agua y luego se acidifico con 2M ácido clorhídrico y se extrajo dos veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas fueron cada una de ellas lavadas con sal muera, secadas sobre sulfato de sodio,

JORGE RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5038 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

combinadas y concentradas al vacío hasta obtener el título (+) ácido (3.1 g), $[\alpha]_D$=+101 (MeOH, c=0.135).

De manera análoga el ácido (-)-trans-4-Metileno-2-fenilciclopentanoico, la sal (R)-(+)-α-metilbenzilamina (6.3 g) se transformo en el ácido libre (-)- (4.23 g), $[\alpha]_D$=-103 (MeOH, c=0.23).

Método B:

Paso B1: 1-(S)-(((S)-(-)-4-Benzil-2-oxazolidin-1-il)carbonil)-3-metileno-2-(S)-fenilciclopentano (R_f superior) y 1-(R)-(((S)-(-)-4-benzil-2-oxazolidin-1-il)carbonil)-3-metileno-2-(R)-fenilciclopentano (R_f inferior)

Una solución de ácido (+-)-trans-4-metileno-2-fenilciclopentanoico (47.5 g, 235 mmol) en eter (1 L) y TEA (36 mL, 260 mmol) se dejo enfriar a -10°C. Luego se adicionó cloruro de trimetilacetilo (31.8 mL, 260 mmol) lentamente y después se agito a -10°C durante 10 minutos, la reacción se dejo calentar a 10°C durante 1 hora. La reacción luego se re-enfrío a -60°C.

A la solución anterior a -60°C se le adicionó a través de una cánula una solución de (S)-(-)-4-benzil-2-oxazolidinona (45.8 g, 260 mmol) en THF (500 mL) que se había tratado a -50°C con 2.5 M n-butil litio (103 mL, 257 mmol) y se dejo envejecer a -50°C durante 45 minutos. Se dejo calentar la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción fue diluida con eter (1 L) y neutralizada con cloruro de amonio acuoso saturado (1 L). Las capas fueron

RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5[illegible] de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

separadas y la capa acuosa se re-extrajo con una segunda porción de eter. Las capas orgánicas fueron cada una lavadas dos veces con 2N ácido clorhídrico, dos veces con 1N hidróxido de sodio y sal muera, secadas sobre sulfato de sodio, combinadas y concentradas. El residuo fue luego purificado por medio de cromatografía (20% etil acetato en hexanos) hasta obtener los dos productos diasteroméricos, de nivel más elevado R_f (18.4 g), y nivel inferior R_f (17.7 g).

Paso B2: Acido (+)-trans-4-Metileno-2-fenilciclopentanoico

Una solución de 1-(S)-(((S)-(-)-4-Benzil-2-oxazolidin-1-il)carbonil)-3-metileno-2-(S)-fenilciclopentano (nivel más elevado del producto R_f del Paso B1) (20.9 g, 58 mmol) en una mezcla 3:1 de THF: agua (1 L) se enfrío a 5°C. El peróxido de hidrógeno (30%, 39.5 mL, 350 mmol) e hidróxido de litio (4.85 g, 106 mmol) se adicionaron y la reacción se agito durante 3.5 horas. El peróxido sobrante se neutralizo por adición gota a gota de sulfito de sodio (60 g) en agua (1 L) durante 1.5 horas conservando la temperatura por debajo de 5°C. Después de agitar durante 2 horas más, la mayor parte del THF se removió en el vacío y la capa acuosa se lavo tres veces con cloruro de metileno. La capa acuosa fue acidificada hasta pH=2 con HCl concentrado y se re-extrajo dos veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se lavaron con sal muera, se secaron y concentraron hasta obtener el producto del título (+), $[\alpha]_D$=+100.5 (MeOH, c=0.207).

Paso D: (+)-trans-1-hidroximetil-4-metileno-2-fenilciclopentano y (-)-trans-1-hidroximetil-4-metileno-2-fenilciclopentano

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5995 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5995 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Método A:

Una solución del ácido (+)-trans-4-metileno-2-fenilciclopentanoico del Paso C (4.15 g, 20.5 mmol) en THF (100 mL) bajo nitrógeno fue enfriado a -7°C y se le adicionó 1M LAH en THF (31 mL, 31 mmol) gota a gota durante 15 horas. Se dejo que la reacción se calentara a temperatura ambiente durante 16 horas. El LAH sobrante se neutralizo por adición gota a gota de acetona y la reacción se virtío luego en HCl acuoso diluido. La mezcla se extrajo dos veces con eter y las capas orgánicas se lavaron con sal muera, se secaron sobre sulfato de sodio, se combinaron y concentraron. El residuo fue purificado por FC (20% etil acetato en hexanos) hasta lograr el producto del título (+), (3.93 g), $[\alpha]_D$=+50 (MeOH, c=0.20).

De manera análoga, el ácido (+)-trans-4-metileno-2-fenilciclopentanoico del Paso C (4.23 g) se convirtió en el alcohol del título (-), (3.75 g), $[\alpha]_D$=-51 (MeOH, c=0.2).

Método B:

Prep-HPLC del (+-)-trans-4-metileno-2-fenilciclopentanoico del Ejemplo 1, paso B utilizando una columna Chiracel OD (5-10% isopropanol en hexanos) proporciona una buena separación del enanciómero del título (-) como primera banda de elusión y el enanciómero (+) como la segunda banda.

Paso E: (+)-trans-1-t-Butildimetilsililoximetil-4-metileno-2-fenilciclopentano y (-)-trans-1-t-Butildimetilsililoximetil-4-metileno-2-

C. ABDIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5596 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

fenilciclopentano

A una solución de (+)-trans-1-hidroximetil-4-metileno-2-fenilciclopentano del Paso D (3.9 g, 21 mmol) en cloruro de metileno (50 mL) se le adicionó cloruro t-butildimetilsililo (4.7 g, 31 mmol) y DIPEA (7.3 mL, 42 mmol). La reacción se agito a temperatura ambiente durante 16 horas, se virtío en HCl acuoso diluido y se extrajo dos veces con eter. Las capas orgánicas se lavaron con sal muera, se secaron sobre sulfato de sodio y luego se combinaron y concentraron. El residuo fue purificado por FC (100% hexanos) hasta lograr el producto del título (5.6 g) en forma de aceite, $[\alpha]_D$=+42.3 (MeOH, c=0.18).

De manera análoga, (-)-trans-1-hidroximetil-4-metileno-2-fenilciclopentanoico del Paso D (3.75 g) se convirtió en el silileter del título (-), (5.5 g), $[\alpha]_D$=-44.4 (MeOH, c=0.18).

Paso F: (+)-trans-1-Hidroximetil-4-oxo-2-fenilciclopentano y (-)-trans-1-hidroximetil-4-oxo-2-fenilciclopentano

Método A:

Una solución de (+)-trans-1-t-Butildimetilsililoximetil-4-metileno-2-fenilciclopentano del Paso E (4.6 g, 15 mmol) en metanol (100 mL) se dejo enfriar a -70°C en un baño de acetona de hielo seco y el ozono se hizo burbujear hasta lograr la persistencia de color azul que se descargo con un chorro de nitrógeno. Se adicionó dimetilsulfuro (10 mL) y después de 15 minutos, se dejo calentar la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego el TLC (20% etil

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

acetato en hexanos) indico que se presentaba una pérdida significativa del sililo como también de la formación del dimetilquetal, y el metanol se removió principalmente al vacío. El residuo fue diluido con agua y tratado con ácido sulfúrico (6 mL) y luego agitado durante 2 horas. La mezcla se extrajo dos veces con etil acetato y luego las capas orgánicas se lavaron con sal muera (que contenía cierta cantidad de bicarbonato de sodio), luego se seco sobre sulfato de sodio, se combinó y concentró. El residuo fue purificado por FC (15-30% etil acetato en hexanos) hasta lograr la cetona/alcohol del título (+) (2.87 g), $[\alpha]_D$=-96 (MeOH, c=0.2).

De manera similar, el (-)-trans-1-t-butildimetilsililoximetil-4-metileno-2-fenilciclopentano del Paso E (4.4 g) se convirtió en la cetona/alcohol del título (-), (2.8 g), $[\alpha]_D$=+97 (MeOH, c=0.2).

Método B:

Los compuestos del título también se pueden obtener directamente a partir de (+)-trans-1-hidroximetil-4-metileno-2-fenilciclopentano y (-)-trans-1-hidroximetil-4-metileno-2-fenilciclopentano por medio de la ozonolisis descrita anteriormente. De esta manera, (+)-trans-1-hidroximetil-4-metileno-2-fenilciclopentano (3.7 gm, 20 mmol) se obtuvo a partir de (+)-trans-1-hidroximetil-4-oxo-2-fenilciclopentano (3.5 g).

Paso G: 1-(S)-Benzilamino-3-(S)-hidroximetil-4-(S)-fenilciclopentano y 1-(R)-benzilamino-3-(S)-

ADRIANA ROCIO CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5366 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

hidroximetil-4-(S)-fenilciclopentano

A una solución de (+)-trans-1-hidroximetil-4-oxo-2-fenilciclopentano del Paso F (1.19 g, 6.3 mmol) en 1,2-dicloroetano (25 mL) se le adicionó benzilamina (1.3 mL, 12 mmol) y ácido acético (0.75 mL, 13 mmol). Después de 10 minutos, se agrego triacetoxiborohidruro de sodio (2.65 g, 12.5 mmol) en porciones y la reacción se agito a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción fue neutralizada formando carbonato de sodio acuoso diluido y la mezcla se extrajo dos veces con etil acetato. Las capas orgánicas se lavaron con sal muera, se secaron sobre sulfato de sodio, se combinaron y concentraron. El residuo fue luego purificado por FC (5-10% metanol en cloruro de metileno) para separar los productos del título (1.6 g) como mezcla de los isómeros C-1.

Paso H: 1-(S)-t-Butoxicarbonilamino-3-(S)-hidroximetil-4-(S)-fenilciclopentano (isómero de nivel elevado R_f) y 1-(R)-t-butoxicarbonilamino-3-(S)-hidroximetil-4-(S)-fenilciclopentano (isómero de nivel inferior R_f)

A una solución de 1-(S)-Benzilamino-3-(S)-hidroximetil-4-(S)-fenilciclopentano y 1-(R)-benzilamino-3-(S)-hidroximetil-4-(S)-fenilciclopentano del Paso G (1.6 g, 5.6 mmol) en metanol (40 mL) se le adicionó 20% hidróxido de paladio (300 mg, 50% por peso de agua) y formato de amonio (7.0 g, 111 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante 6 horas y a temperatura ambiente durante 16 horas. la reacción fue filtrada y concentrada. El residuo fue tomado en agua y la capa acuosa se convirtió en básica con 2N hidróxido de

G ABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5836 de Nov. 29/32
Ministerio de Justicia

sodio y se extrajo dos veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas fueron lavadas con sal muera, secadas sobre sulfato de sodio, combinadas y concentradas hasta lograr el amino alcohol crudo.

El producto antes descrito fue tomado en cloruro de metileno (25 mL), enfriado en baño de hielo y DIPEA (2.9 mL, 17 mmol) y dicarbonato de di-t-butilo (1.28 g, 5.8 mmol) se agregaron. Después de 16 horas, la reacción se virtío en HCl acuoso diluido y se extrajo dos veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se lavaron con sal muera, se secaron sobre sulfato de sodio, se combinaron y concentraron. El residuo fue luego purificado por FC (30-40% etil acetato en hexanos) hasta lograr la separación de los dos compuestos del título.

R_f de nivel elevado:
^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.43 (s, 9H), 1.45 (m, 1H), 1.9-2.1 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 3.01 (q, 1H), 3.59 (dABq, 2H), 4.20 (br m, 1H), 5.00 (br s, 1H), 7.15-7.3 (m, 5H).

R_f de nivel inferior:
^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.43 (s, 9H), 1.58 (ddd, 1H), 1.78.1 (ddd, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.47 (ddd, 1H), 2.76 (ddd, 1H), 3.54 (dABq, 2H), 4.06 (br m, 1H), 4.62 (br s, 1H), 7.15-7.3 (m, 5H).

Paso I: 1-(S)-t-Butoxicarbonilamino-3-(S)-formil-4-(S)-fenilciclopentano (isómero de nivel elevado R_f) y 1-(R)-t-butoxicarbonilamino-3-(S)-formil-4-(S)-

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

fenilciclopentano (isómero de nivel inferior R_f)

A una solución de cloruro de oxalilo (0.145 mL, 1.67 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) a -70°C se le adicionó gota a gota DMSO (0.24 mL, 3.3 mmol). Después de 15 minutos, se adicionó una solución de 1-(S)-t-Butoxicarbonilamino-3-(S)-hidroximetil-4-(S)-fenilciclopentano (isómero de nivel elevado R_f) del Paso H) (194 mg, 0.66 mmol) en cloruro de metileno (5 mL). La reacción se agito a -70°C durante 1.5 horas y luego se adicionó DIPEA (1.2 mL, 6.6 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) gota a gota durante 5 minutos. después de otros 10 minutos, la mezcla se dejo calentar a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se diluyó con cloruro de metileno y se virtió en HCl acuoso diluido. Las capas se separaron y la acuosa se re-extrajo con una segunda porción de cloruro de metileno y las capas orgánicas fueron cada una de ellas lavadas con sal muera, secadas sobre sulfato de sodio, combinadas y concentradas al vacío. El residuo fue purificado por FC (30-40% etil acetato en hexanos) hasta obtener el producto del título (155 mg) después de hacer el secado al vacío.

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento descrito con anterioridad, el material derivado del isómero inferior del Paso H (0.189 g, 0.6 mmol) también se transformó en el compuesto del título del nivel inferior R_f (175 mg).

Paso J: 1-(S)-(t-Butoxicarbonilamino)-3-(S)-((4-(N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-N-(alil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopentano (isómero de nivel elevado R_f) y 1-(S)-(t-Butoxicarbonilamino)-3-(S)-

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

((4-(N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-N-(alil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopentano (isómero de nivel inferior R_f)

A una solución de 1-((S)-(t-butoxicarbonilamino)-3-(S)-(carbonil)-4-(S)-fenilciclopentano (del Paso I, derivada del isómero de nivel elevado R_f del paso H) (155 mg, 0.54 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se le adicionó hidrocloruro 4-(N-(4-nitrobenziloxicarbonil)(N-alil)amino)piperidina (210 mg, 0.59 mmol) y DIPEA (0.12 mL, 0.64 mmol). Después de 15 minutos, se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (230 mg, 1.1 mmol) y la reacción se agito a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción fue diluida con cloruro de metileno, neutralizada con carbonato de sodio acuoso y extraída tres veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas fueron cada una de ellas lavadas con sal muera, secadas sobre sulfato de sodio, combinadas y concentradas al vacío. El residuo fue purificado por Prep TLC eluyéndose con 5% metanol en cloruro de metileno hasta obtener el producto del título (280 mg) en forma de amina libre.
MS (NH_3/ESI): m/z 593 (M+1).

Aplicando básicamente el mismo procedimiento descrito antes, el material derivado del isómero inferior del paso H-I (0.175 g, 0.6 mmol) se convirtió también en el compuesto del título del R_f de nivel inferior (275 mg).

Paso K: Sal de di-hidrocloruro 1-(S)-(Amino)-3-(S)-((4-(N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-N-(alil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopentano (isómero de nivel elevado R_f) y sal de di-hidrocloruro 1-(S)-

RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

(Amino)-3-(S)-((4-(N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-N-(alil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopentano (isómero de nivel inferior R_f)

Una solución de cloruro de hidrógeno (4.6 mmol) en metanol se preparo mediante adición de acetil cloruro (0.325 mL, 4.6 mmol) a metanol (10 mL) y se envejeció durante 15 minutos. A lo anterior se le adicionó 1-(S)-(t-Butoxicarbonilamino)-3-(S)-((4-(N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-N-(alil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopentano (isómero de nivel elevado R_f del paso J) (270 mg, 0.46 mmol). Después de 16 horas, los elementos volátiles fueron removidos al vacío hasta secarlos y lograr el compuesto del título en forma de sal de di-hidrocloruro (248 mg).

Aplicando básicamente el mismo procedimiento descrito antes, el material derivado del isómero inferior del paso H-J (0.250 g, 0.42 mmol) se convirtió también en el compuesto del título del R_f de nivel inferior (235 mg).

Paso L: Sales de di-TFA N-(1-(S)-3-(S)-((4-(N-(4-Nitrobenziloxicarbonil)-N-(alil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-L-leucina (Isómero 6B) y N-(1-(S)-3-(S)-((4-(N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-N-(alil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-leucina (Isómero 7H).

A una solución de sal de di-hidrocloruro 1-(S)-(amino)-3-(S)-((4-(N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-N-(alil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopentano (derivada del isómero R_f superior en los Pasos H-K) (20 mg,

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 0396 de Nov. 23/82
Ministerio de Justicia

0.045 mmol), el ácido 4-metil-2-oxo-valerico (15 mg, 0.11 mmol) y DIPEA (0.016 mL, 0.09 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 mL) se le adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (29 mg, 0.135 mmol). La reacción se agito a 50°C durante 10 horas y luego a temperatura ambiente por otras 16 horas; luego se neutralizo con carbonato de sodio acuoso y se extrajo 3 veces con etil acetato. Las capas orgánicas fueron cada una lavadas con sal muera, secadas sobre sulfato de sodio, combinadas y concentradas al vacío. El residuo fue purificado por Prep-TLC eluyéndose con 10% metanol en cloruro de metileno hasta lograr los productos del título (8 mg) en forma de mezcla de aminas libres. El análisis HPLC como en los Ejemplos 6 y 7 produjeron solo una banda sencilla correspondiente a los isómeros B (y al Isómero F enanciomérico) y H (e Isómero D enanciomérico) que hizo una co-elusión.

HPLC/MS (ESI): m/z 593 (M+1)

Ejemplo 9

Sales de di-TFA N-(1-(R)-3-(S)-((4-(N-(4-Nitrobenziloxicarbonil)-N-(alil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-L-leucina (Isómero 7E) y N-(1-(R)-3-(S)-((4-(N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-N-(alil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-leucina (Isómero 6C).

Aplicando básicamente los mismos procedimientos que aparecen en el Ejemplo 8, Paso L, pero sustituyendo la sal de di-hidrocloruro 1-(R)-(amino)-3-(S)-((4-(N-(4-nitrobenziloxicarbonil)-N-(alil)amino)piperidin-1-il)metil)-

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5695 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

4-(S)-fenilciclopentano (derivada del isómero inferior Rf en los Pasos H-K) (20 mg, 0.045 mmol) se prepararon los dos compuestos del título. El análisis HPLC de los productos crudos como en el Ejemplo 6 y 7 indicaron dos valores picos. En este caso los diasterómeros fueron separables en el Prep TLC (10% metanol en cloruro de metileno). El análisis HPLC como en el Ejemplo 6 y 7 produjeron tan solo un valor pico para cada muestra tomada del Prep TLC. La banda superior correspondió al Isómero E (y al Isómero A enanciomérico) y la inferior correspondió al Isómero C (e Isómero G enanciomérico) que se diferencia en el HPLC. Las sales de di-TFA se prepararon mediante evaporación a partir de 0.5% TFA en acetonitrilo.

Isómero Superior E: HPLC/MS (ESI): m/z 593 (M+1)

Isómero Inferior C: HPLC/MS (ESI): m/z 593 (M+1).

Ejemplo 10

Aplicando básicamente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 6, Pasos E hasta G, pero sustituyendo el hidrocloruro 4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidina del Paso E y el ester hidrocloruro L-valina t-butilo del Paso F, se pudieron obtener los siguientes diasterómeros después de una combinación de la separación entre Prep TLC y HPLC.

Sal de di-TFA N-(1-(S)-3-(R)-((4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(R)-fenilciclopent-1-il)-L-valina (Isómero A),

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Sal de di-TFA N-(1-(S)-3-(S)-((4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-L-valina (Isómero B),

Sal de di-TFA N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-L-valina (Isómero C),

Sal de di-TFA N-(1-(R)-3-(R)-((4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(R)-fenilciclopent-1-il)-L-valina (Isómero D).

Ejemplo 11

Aplicando básicamente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 6, Pasos E hasta G, pero sustituyendo el hidrocloruro 4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidina (del Procedimiento 9) del Paso E y el ester hidrocloruro L-leucina t-butilo del Paso F, se pudieron obtener los siguientes diasterómeros después de una combinación de la separación entre Prep TLC y HPLC.

Sal de di-TFA N-(1-(S)-3-(R)-((4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(R)-fenilciclopent-1-il)-L-leucina (Isómero A),

Sal de di-TFA N-(1-(S)-3-(S)-((4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-L-leucina (Isómero B),

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Sal de di-TFA N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-L-isoleucina (Isómero C),

Sal de di-TFA N-(1-(R)-3-(R)-((4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(R)-fenilciclopent-1-il)-L-leucina (Isómero D).

Ejemplo 12

Aplicando básicamente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 6, Pasos E hasta G, pero sustituyendo el hidrocloruro 4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidina (del Procedimiento 9) del Paso E y el ester hidrocloruro L-fenilglicina t-butilo del Paso F, se pudieron obtener los siguientes diasterómeros después de una combinación de la separación entre Prep TLC y HPLC.

Sal de di-TFA N-(1-(S)-3-(R)-((4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(R)-fenilciclopent-1-il)-L-fenilglicina (Isómero A),

Sal de di-TFA N-(1-(S)-3-(S)-((4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-L-fenilglicina (Isómero B),

Sal de di-TFA N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-L-fenilglicina (Isómero C),

ABEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 3858 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Sal de di-TFA N-(1-(R)-3-(R)-((4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(R)-fenilciclopent-1-il)-L-fenilglicina (Isómero D).

Ejemplo 13

Aplicando básicamente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 6, Pasos E hasta G, pero sustituyendo el hidrocloruro 4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidina (del Procedimiento 9) del Paso E y el ester hidrocloruro L-ciclohexilglicina t-butilo del Paso F, se pudieron obtener los siguientes diasterómeros después de una combinación de la separación entre Prep TLC y HPLC.

Sal de di-TFA N-(1-(S)-3-(R)-((4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(R)-fenilciclopent-1-il)-L-ciclohexilglicina (Isómero A),
HPLC/MS (ESI): m/z 633 (M+1).

Sal de di-TFA N-(1-(S)-3-(S)-((4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-L-ciclohexilglicina (Isómero B),
HPLC/MS (ESI): m/z 633 (M+1).

Sal de di-TFA N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-L-ciclohexilglicina (Isómero C),
HPLC/MS (ESI): m/z 633 (M+1).

G ABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5905 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Sal de di-TFA N-(1-(R)-3-(R)-((4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-()-fenilciclopent-1-il)-L-ciclohexilglicina (Isómero D),
HPLC/MS (ESI): m/z 633 (M+1).

Ejemplo 14

Aplicando básicamente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 6, Pasos E hasta G, pero sustituyendo el hidrocloruro 4-(3-benzil-1-etil-1H-pirazol-5-il)piperidina (del Procedimiento 1) del Paso E y el ester hidrocloruro L-ciclohexilglicina t-butilo del Paso F y TFA en lugar del HCl en el eter del Paso G, se pueden obtener los siguientes diasterómeros después de una combinación de la separación entre Prep TLC y HPLC.

Sal de di-TFA N-(1-(S)-3-(R)-((4-(3-benzil-1-etil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(R)-fenilciclopent-1-il)-L-ciclohexilglicina (Isómero A),

Sal de di-TFA N-(1-(S)-3-(S)-((4-(3-benzil-1-etil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-L-ciclohexilglicina (Isómero B),

Sal de di-TFA N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-benzil-1-etil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-L-ciclohexilglicina (Isómero C),

Sal de di-TFA N-(1-(R)-3-(R)-((4-(3-benzil-1-etil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(R)-fenilciclopent-1-il)-L-

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución [illegible] de Nov. 29/82

ciclohexilglicina (Isómero D).

Ejemplo 14

Aplicando básicamente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 6, Pasos E hasta G, pero sustituyendo el hidrocloruro 4-(4-fluorofenil)piperidina (del Procedimiento 9) del Paso E y el ester hidrocloruro L-ciclohexilglicina t-butilo del Paso F y TFA en lugar del HCl en el eter del Paso G, se pueden obtener los siguientes diasterómeros después de una combinación de la separación entre Prep TLC y HPLC.

Sal de di-TFA N-(1-(S)-3-(R)-((4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il)metil)-4-(R)-fenilciclopent-1-il)-L-ciclohexilglicina (Isómero A),

Sal de di-TFA N-(1-(S)-3-(S)-((4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-L-ciclohexilglicina (Isómero B),

Sal de di-TFA N-(1-(R)-3-(S)-((4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-L-ciclohexilglicina (Isómero C),

Sal de di-TFA N-(1-(R)-3-(R)-((4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il)metil)-4-(R)-fenilciclopent-1-il)-L-ciclohexilglicina (Isómero D).

Ejemplo 16

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5696 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Sal de di-TFA N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-Fluorofenil)prop-1-il)piperidin)-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-leucina y sal de di-TFA N-(1-(S)-3-(S)-((4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin)-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-leucina.

Paso A: (1-(R)-3-(S)-(Hidroximetil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-leucina (R_f superior) y (1-(S)-3-(S)-(hidroximetil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-leucina (R_f inferior)

Método A:

A una solución de (+)-trans-1-hidroximetil-4-oxo-2-fenilciclopentano del Ejemplo 8, Paso F (250 mg, 1.32 mmol), el hidrocloruro D-leucina t-butil ester (370 mg, 2.0 mmol) y DIPEA (0.36 mL, 2.0 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 mL) se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (840 mg, 4.0 mmol). La reacción se agito a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se neutralizó con carbonato de sodio acuoso y se extrajo tres veces con etil acetato. Las capas orgánicas se lavaron cada una con sal muera, se secaron sobre sulfato de sodio, se combinaron y concentraron al vacío. El residuo fue purificado por FC eluyéndose con un gradiente de 5-25% etil acetato en hexanos hasta lograr el compuesto del título R_f 1-(R) superior como el principal producto (280 mg) y el R_f 1-(S) inferior como el producto menor (160 mg fracciones mezcladas).

CARLOS DEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5295 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Método B:

A una solución de (+)-trans-1-hidroximetil-4-oxo-2-fenilciclopentano del Ejemplo 8, Paso F (3.3 g, 16 mmol) en cloruro de metileno (100 mL) se le adicionó cloruro t-butildimetilsililo (11 g, 49 mmol) y DIPEA (22 mL, 74 mmol). La reacción se agito a temperatura ambiente durante 16 horas, se virtío en HCl acuoso y diluido y se extrajo dos veces con eter. Las capas orgánicas se lavaron con sal muera, se secaron sobre sulfato de sodio, y luego se combinaron y concentraron. El residuo fue purificado mediante FC (5% etil acetato en hexanos) hasta lograr (+)-trans-1-t-butildimetilsililoximetil-4-oxo-2-fenilciclopentano (6.3 g) en forma de aceite, $[\alpha]_D$=+97 (MeOH, c=0.2).

A una solución de (+)-trans-1-t-butildimetilsililoximetil-4-oxo-2-fenilciclopentano del las reacciones anteriores (1.0 g, 3.28 mmol), el hidrocloruro D-leucina t-butil ester (2.2 g, 3.0 mmol) y DIPEA (1.8 mL, 10.2 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 mL) se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (2.1 g, 10 mmol). La reacción se agito a temperatura ambiente durante 5 horas y luego se neutralizó con carbonato de sodio acuoso y se extrajo tres veces con etil acetato. Las capas orgánicas se lavaron cada una con sal muera, se secaron sobre sulfato de sodio, se combinaron y concentraron al vacío. El residuo fue purificado por FC eluyéndose con 5% etil acetato en hexanos hasta lograr el compuesto del título R_f 1-(R) superior como el menor producto y el R_f 1-(S) inferior como el producto principal (1.35 mg en forma de mezcla).

ADRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5596 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

A una solución del producto descrito anteriormente (1.35 g, 2.28 mmol) en THF (10 mL) se adicionó 1M TBAF en THF (4.3 mL, 4.3 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se concentró. El residuo fue purificado por FC eluyéndose con 20-25% etil acetato en hexanos hasta lograr el compuesto del título R_f 1-(R) superior como el menor producto (33 mg puro) y el R_f 1-(S) inferior como el producto principal (202 mg, puro, 0.70 g en forma de mezcla).

Paso B: (1-(R)-3-(S)-(Formil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-leucina (R_f superior) y (1-(S)-3-(S)-(carbonil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-leucina (R_f inferior)

Método A:

A una solución de cloruro de oxalilo (0.100 mL, 1.1 mmol) en cloruro de metileno (20 mL) a -70°C se le adicionó gota a gota DMSO (2.2 mL, 5.0 mmol). Después de 15 minutos, se adicionó una solución de (1-(R)-3-(S)-(hidroximetil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-leucina (isómero de nivel elevado R_f del Paso A, Método A) (160 mg, 0.44 mmol) que contenía un equivalente de 1M HCl en eter en cloruro de metileno (5 mL) se adicionó. La reacción se agito a -70°C durante 1.5 horas y luego se adicionó DIPEA (0.77 mL, 4.5 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) gota a gota durante 5 minutos. Después de otros 10 minutos, la mezcla se dejo calentar a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se diluyó con cloruro de metileno y se virtió en HCl acuoso diluido y se separaron las capas. La capa acuosa se re-extrajo con una segunda porción de cloruro de metileno y las capas orgánicas fueron cada una

TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5[illegible] de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

de ellas lavadas con sal muera, secadas sobre sulfato de sodio, combinadas y concentradas al vacío. El residuo fue purificado por FC (20% etil acetato en hexanos) hasta obtener el producto del título superior R_f (38 mg) después del secado al vacío.

Método B:

A una solución de (1-(R)-3-(S)-(hidroximetil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-leucina (mezcla de R_f superior e inferior del Paso A, Método A) (142 mg, 0.39 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se le adicionó TPAP (6.9 mg, 0.020 mmol) y N-metilmorfolina (70 mg, 0.60 mmol). La reacción se agito bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentro. El residuo fue purificado por FC (25% etil acetato en hexanos) hasta obtener el producto del título (108 mg) después del secado al vacío.

Paso C: N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-Fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-leucina t-butil eter (R_f superior) y N-(1-(S)-3-(S)-((4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-leucina t-butil eter (R_f inferior)

A una solución de (1-(R)-3-(S)-(formil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-leucina (R_f superior) y (1-(S)-3-(S)-(formil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-leucina (R_f inferior) (del Paso B, Método B) (9 mg, 0.025 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 mL) se le agrego hidrocloruro 4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidina (del Procedimiento 9) (8 mg, 0.032 mmol) y DIPEA (0.006 mL, 0.033 mmol). Después de 15 minutos, se

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5366 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (11 mg, 0.051 mmol) y la reacción se agito a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción fue diluida con cloruro de metileno, neutralizada con carbonato de sodio acuoso y extraída tres veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas fueron cada una lavadas con sal muera, secadas sobre sulfato de sodio, combinadas y concentradas al vacío. El residuo fue purificado por Prep TLC eluyéndose con 60% etil acetato en hexanos hasta obtener el producto del título en forma de aminas libres.
(Cada isómero): HPLC/MS (ES): m/z 565 (M+1).

Paso D: Sal de di-TFA N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-Fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-leucina (derivada del R_f superior) y sal de di-TFA N-(1-(S)-3-(S)-((4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-leucina (derivada del R_f inferior)

Cada uno de los productos del paso C fueron tomados en TFA (5 mL) y se dejaron a envejecer a temperatura ambiente durante 16 horas. Las materias volátiles se removieron bajo un chorro de nitrógeno hasta lograr los productos del título en forma de sales di-TFA (4 mg y 6 mg).
(Cada isómero): HPLC/MS (ES): m/z 509 (M+1).

Ejemplo 17

Sal de di-TFA N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(Benzofurazan-5-il)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-leucina y sal de di-TFA N-(1-(S)-3-(S)-((4-(benzofurazan-5-

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 3696 de Nov. 29/32
Ministerio de Justicia

il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-leucina.

Aplicando básicamente los mismos procedimientos que aparecen en el Ejemplo 16, Paso C y D, pero sustituyendo el hidrocloruro 4-(3-(benzofurazan-5-il)prop-1-il)piperidina (del Procedimiento 6) en el Paso C, se prepararon los dos compuestos diasterómericos del título.
(Cada isómero): HPLC/MS (ESI): m/z 533 (M+1).

Ejemplo 18

Sal de di-TFA N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-Ciano-3-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-leucina y sal de di-TFA N-(1-(S)-3-(S)-((4-(3-(4-Ciano-3-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-leucina.

Aplicando básicamente los mismos procedimientos que aparecen en el Ejemplo 16, Paso C y D, pero sustituyendo el hidrocloruro 4-(3-(4-ciano-3-fluorofenil)prop-1-il)piperidina (del Procedimiento 8) en el Paso C, se pueden preparar los compuestos del título.

Ejemplo 19

Sal de di-TFA N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-Benzil-1-etil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-leucina y sal de di-TFA N-(1-(S)-3-(S)-((4-(3-benzil-1-etil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5096 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

il)-D-leucina

Aplicando básicamente los mismos procedimientos que aparecen en el Ejemplo 16, Paso C y D, pero sustituyendo el hidrocloruro 4-(3-benzil-1-etil-1H-pirazol-5-il)piperidina (del Procedimiento 1) en el Paso C, se pueden preparar los compuestos del título.

Ejemplo 20

Sal de di-TFA N-(1-(R)-3-(S)-((4-(N-(Propil)-N-(pirrimidin-2-il)amino)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-leucina y sal de di-TFA N-(1-(S)-3-(S)-((4-(N-(Propil)-N-(pirrimidin-2-il)amino)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-leucina

Aplicando básicamente los mismos procedimientos que aparecen en el Ejemplo 16, Paso C y D, pero sustituyendo el hidrocloruro 4-(N-(propil)-N-(pirrimidin-2-il)amino)piperidina (del Procedimiento 13) en el Paso C, se pueden preparar los compuestos del título.

Ejemplo 21

Sal de di-TFA N-(1-(R)-3-(S)-((4-(4-Fluorofenil)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-leucina y sal de di-TFA N-(1-(S)-3-(S)-((4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-leucina.

TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5535 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Aplicando básicamente los mismos procedimientos que aparecen en el Ejemplo 16, Paso C y D, pero sustituyendo el hidrocloruro 4-(4-fluorofenil)piperidina del Paso C, se pueden preparar los compuestos del título.

Ejemplo 22

Sal de di-TFA N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-Fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-ciclohexilglicina y sal de di-TFA N-(1-(S)-3-(S)-((4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-ciclohexilglicina.

Aplicando esencialmente los mismos procedimientos que aparecen en el Ejemplo 16, Paso A hasta D, pero sustituyendo el hidrocloruro D-ciclohexilglicina t-butil ester del Paso A, e hidrocloruro 4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidina (del Procedimiento 9) en el Paso C, se prepararon los compuestos del título.
(Cada isómero): HPLC/MS (ESI): m/z 535 (M+1).

Ejemplo 23

Sal de di-TFA N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-Ciano-3-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-ciclohexilglicina y sal de di-TFA N-(1-(S)-3-(S)-((4-(3-(4-ciano-3-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-ciclohexilglicina.

G. ADRIAN RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5356 de Nov 29/32
Ministerio de Justicia

Aplicando esencialmente los mismos procedimientos que aparecen en el Ejemplo 16, Paso A hasta D, pero sustituyendo el hidrocloruro D-ciclohexilglicina t-butil ester del Paso A, e hidrocloruro 4-(3-(4-ciano-3-fluorofenil)prop-1-il)piperidina (del Procedimiento 8) en el Paso C, se prepararon los compuestos del título.
(Cada isómero): HPLC/MS (ESI): m/z 560 (M+1).

Ejemplo 24

Sal de di-TFA N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-Benzil-1-etil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-ciclohexilglicina y sal de di-TFA N-(1-(S)-3-(S)-((4-(3-Benzil-1-etil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-ciclohexilglicina.

Aplicando esencialmente los mismos procedimientos que aparecen en el Ejemplo 16, Paso A hasta D, pero sustituyendo el hidrocloruro D-ciclohexilglicina t-butil ester del Paso A, e hidrocloruro 4-(3-benzil-1-etil-1H-pirazol-5-il)piperidina (del Procedimiento 1) en el Paso C, se prepararon los compuestos del título.
(Cada isómero): HPLC/MS (ESI): m/z 583 (M+1).

Ejemplo 25

Sal de di-TFA N-(1-(R)-3-(S)-((4-(N-(Propil)-N-(pirrimidin-2-il)amino)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-ciclohexilglicina y sal de di-TFA N-(1-(S)-3-(S)-((4-(N-(Propil)-N-(pirrimidin-2-il)amino)piperidin-1-il)metil)-4-

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5005 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

(S)-fenilciclopent-1-il)-D-ciclohexilglicina.

Aplicando esencialmente los mismos procedimientos que aparecen en el Ejemplo 16, Paso A hasta D, pero sustituyendo el hidrocloruro D-ciclohexilglicina t-butil ester del Paso A, e hidrocloruro 4-(N-(propil)-N-(pirrimidin-2-il)amino)piperidina (del Procedimiento 13) en el Paso C, se prepararon los compuestos del título.
(Cada isómero): HPLC/MS (ESI): m/z 534 (M+1).

Ejemplo 26

Sal de di-TFA N-(1-(R)-3-(S)-((4-(4-Fluorofenil)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-ciclohexilglicina y sal de di-TFA N-(1-(S)-3-(S)-((4-(4-Fluorofenil)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-ciclohexilglicina.

Aplicando esencialmente los mismos procedimientos que aparecen en el Ejemplo 16, Paso A hasta D, pero sustituyendo el hidrocloruro D-ciclohexilglicina t-butil ester del Paso A, e hidrocloruro 4-(4-fluorofenil)piperidina en el Paso C, se prepararon los compuestos del título.
(Cada isómero): HPLC/MS (ESI): m/z 493 (M+1).

Ejemplo 27

Sal de di-TFA N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-Fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-ciclobutilalanina y sal de di-TFA N-(1-(S)-3-(S)-((4-(3-(4-Fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

fenilciclopent-1-il)-D-ciclobutilalanina.

Aplicando esencialmente los mismos procedimientos que aparecen en el Ejemplo 16, Paso A hasta D, pero sustituyendo el hidrocloruro D/L-ciclobutilalanina t-butil ester del Paso A, e hidrocloruro 4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidina (del Procedimiento 9) en el Paso C, se pueden preparar los compuestos del título.

Ejemplo 28

Sal de di-TFA N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-Ciano-3-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D/L-ciclobutilalanina y sal de di-TFA N-(1-(S)-3-(S)-((4-(3-(4-Ciano-3-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D/L-ciclobutilalanina.

Aplicando esencialmente los mismos procedimientos que aparecen en el Ejemplo 16, Paso A hasta D, pero sustituyendo el hidrocloruro D/L-ciclobutilalanina t-butil ester del Paso A, e hidrocloruro 4-(3-(4-ciano-3-fluorofenil)prop-1-il)piperidina (del Procedimiento 8) en el Paso C, se pueden preparar los compuestos del título.

Ejemplo 29

Sal de di-TFA N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-Benzil-1-etil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D/L-ciclobutilalanina y sal de di-TFA N-(1-(S)-3-(S)-((4-(3-

GABRIEL MEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Benzil-1-etil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D/L-ciclobutilalanina.

Aplicando esencialmente los mismos procedimientos que aparecen en el Ejemplo 16, Paso A hasta D, pero sustituyendo el hidrocloruro D/L-ciclobutilalanina t-butil ester del Paso A, e hidrocloruro 4-(3-benzil-1-etil-1H-pirazol-5-il)piperidina (del Procedimiento 1) en el Paso C, se prepararon los compuestos del título.

Ejemplo 30

Sal de di-TFA N-(1-(R)-3-(S)-((4-(N-(Propil)-N-(pirrimidin-2-il)amino)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D/L-ciclobutilalanina y sal de di-TFA N-(1-(S)-3-(S)-((4-(N-(Propil)-N-(pirrimidin-2-il)amino)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D/L-ciclobutilalanina.

Aplicando esencialmente los mismos procedimientos que aparecen en el Ejemplo 16, Paso A hasta D, pero sustituyendo el hidrocloruro D/L-ciclobutilalanina t-butil ester del Paso A, e hidrocloruro 4-(N-(propil)-N-(pirrimidin-2-il)amino)piperidina (del Procedimiento 13) en el Paso C, se pueden preparar los compuestos del título.

Ejemplo 31

Sal de di-TFA N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-Fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-ciclopropilalanina y sal de di-TFA N-(1-(S)-3-(S)-((4-(3-(4-

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5986 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-ciclopropilalanina.

Aplicando esencialmente los mismos procedimientos que aparecen en el Ejemplo 16, Paso A hasta D, pero sustituyendo el hidrocloruro D-ciclopropilalanina t-butil ester del Paso A, e hidrocloruro 4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidina (del Procedimiento 13) en el Paso C, se pueden preparar los compuestos del título.

Ejemplo 32

Sal de di-TFA N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-Benzil-1-etil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-ciclopropilalanina y sal de di-TFA N-(1-(S)-3-(S)-((4-(3-Benzil-1-etil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-ciclopropilalanina.

Aplicando esencialmente los mismos procedimientos que aparecen en el Ejemplo 16, Paso A hasta D, pero sustituyendo el hidrocloruro D-ciclopropilalanina t-butil ester del Paso A, e hidrocloruro 4-(3-benzil-1-etil-1H-pirazol-5-il)piperidina (del Procedimiento 1) en el Paso C, se prepararon los compuestos del título.

Ejemplo 33

Sal de di-hidrocloruro N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(Benzofurazan-5-il)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-ciclohexilglicina.

GABRIEL MEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Aplicando esencialmente los mismos procedimientos que aparecen en el Ejemplo, Paso A hasta D, pero sustituyendo el hidrocloruro D-ciclopropilalanina t-butil ester del Paso A, y 4-(3-(benzofurazan-5-il)prop-1-il)piperidina (del Procedimiento 5) en el Paso C, se prepararon los compuestos del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 559m (M+1).

Ejemplo 34

Sal de di-hidrocloruro N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-Fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-L-leucina.

Aplicando esencialmente los mismos procedimientos que aparecen en el Ejemplo 16, Paso A hasta D, pero sustituyendo el hidrocloruro L-leucina t-butil ester del Paso A, y 4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidina en el Paso F, se prepararon los compuestos del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 509m (M+1).

Ejemplo 35

Sal de tri-hidrocloruro N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-Benzil-1-etil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-ciclohexilglicina.

Paso A: Metil (+-)-trans-4-metileno-2-(3-fluorofenil)ciclopentanoato

Una mezcla de metil trans-3-fluorocinamato (41.25 g, 229

ABDEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov 29/82
Ministerio de Justicia

mmol), tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (18.5 g, 16 mmol), 1,2-bis(difenilfosfino)etano (5.5 g, 13.7 mmol) y 2-((trimetilsili)metil-2-propen-1-il acetato (42.66 g, 229 mmol) en THF (300 mL) bajo nitrógeno se calentó al reflujo durante 6 horas y luego se agito a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción fue diluida con hexano y filtrado hasta remover el precipitado amarillo. Los elementos volátiles se removieron al vacío y el residuo se purifico mediante FC (3 a 5% etil acetato en hexanos) hasta lograr el compuesto del título (45 g).

^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ: 2.52 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.8-2.9 (m, 2H), 2.95 (ddd, 1H), 3.45 (ddd, 1H), 3.63 (s, 3H), 4.96 (m, 2H), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.2-7.3 (m, 1H).

Paso B: Acido (+-)-trans-4-Metileno-2-(3-fluorofenil)ciclopentanoico

A una solución de metil (+-)-trans-4-metileno-2-(3-fluoro)fenilciclopentanoato preparada como se indica en el Ejemplo 35, Paso A (47 g, 200 mmol) en metanol (500 mL) se le adicionó 5N hidróxido de sodio (200 mL, 100 mmol). La reacción se agito a temperatura ambiente durante 60 horas y luego se concentro al vacío. El residuo fue tomado en agua, acidificado con 2M ácido clorhídrico y extraído dos veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas fueron cada una lavadas con sal muera, secadas sobre sulfato de sodio, combinadas y concentradas al vacío hasta obtener el ácido crudo del título (40.8 g) que se utilizo directamente en el Paso C.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Paso C: (+)-trans-1-Hidroximetil-4-metileno-2-(3-fluorofenil)ciclopentano y (-)-trans-1-hidroximetil-4-metileno-2-(3-fluorofenil)ciclopentano

Una solución de (+-)-trans-4-metileno-2-(3-fluorofenil)ciclopentanoato (5.2 g, 23.6 mmol) del Paso B en THF (100 mL) se enfrío a 0°C bajo nitrógeno y 1M de hidruro de aluminio de litio (LAH) en THF (35.4 mL) se agrego gota a gota durante 10 minutos. La reacción se agito a temperatura ambiente durante 16 horas, el exceso de LAH se neutralizo gota a gota con adición de acetona y la reacción fue luego vertida en HCl acuoso diluido. La mezcla fue extraída dos veces con eter y las capas orgánicas se lavaron con sal muera, secadas sobre sulfato de sodio, combinadas y concentradas. El residuo fue purificado por FC (25% etil acetato en hexanos) hasta lograr el producto racémico del título (4.1 g) en forma de un aceite. La preparación HPLC Chiral sobre una columna 2 cm x 25 cm Chiracel OD eluyéndose con 5% isopropanol en hexanos (25 inyecciones) produjo el (-)enanciómero $[\alpha]_D$=-45.5 (MeOH, c=0.9) como primer valor pico de elusión (R_f=17.5 min) y el (+)-enanciómero (1.87 g), $[\alpha]_D$=+45.0 (MeOH, c=1.0) como el segundo valor pico (R_f=22.0 min).

^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ: 2.2-2.35 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.65-2.85 (m, 2H), 2.9 (m, 1H), 3.51 y 3.68 (dABq, 2H), 4.93 (m, 2H), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.3-7.4 (m, 1H).

Paso D: (+)-trans-3-Hidroximetil-4-(3-fluorofenil)ciclopentanona

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5896 de Nov 29/82
Ministerio de Justicia

Una solución de (+)-trans-1-hidroximetil-4-metileno-2-(3-fluorofenil)ciclopentano del Paso C (1.87 g, 9.0 mmol) en metanol (75 mL) se enfrío en un baño de hielo seco/acetona y el ozono se burbujeo hasta conformar una solución con persistencia del color azul. El ozono en exceso se removió con un chorro de nitrógeno y luego se adicionó dimetil sulfuro (5 mL). Después de 10 minutos, el baño fue removido y la reacción se dejo calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla fue tratada con 10 gotas de ácido sulfúrico (c) en agua (2 mL) durante 1 hora antes de que la mayor parte del metanol había sido removida al vacío. La mezcla fue luego diluida con agua y se extrajo dos veces con etil acetato y las capas orgánicas fueron lavadas con sal muera, secadas sobre sulfato de sodio, se combinaron y se concentraron. El residuo fue purificado por FC (50% etil acetato en hexanos) hasta obtener el compuesto del título (1.87 g), $[\alpha]_D$=+132 (MeOH, c=1.2).

^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ: 2.3-2.45 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.61 y 2.77 (dABq, 2H), 2.28 (ddd, 1H), 3.61 y 3.75 (dABq, 2H), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.3-7.4 (m, 1H).

Paso E: N-(1-(R)-3-(S)-Hidroximetil-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-ciclohexilglicina t-butil ester

A una solución de (+)-trans-3-hidroximetil-4-(3-fluorofenil)ciclopentanona del Paso D (500 mg, 2.4 mmol) en 1,2-dicloroetano (25 mL) se le adicionó D-ciclohexilglicina t-butil ester (0.61 g, 2.88 mmol) y ácido acético (0.15 mL, 2.64 mmol). Después de 15 minutos, se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (1.0 g, 4.8 mmol) y la

PEDRO MOZO CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5695 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

reacción se agito a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción fue luego diluida con cloruro de metileno, neutralizada con carbonato de sodio acuoso y extraída 3 veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se lavaron cada una con sal muera, se secaron sobre sulfato de sodio, se combinaron y concentraron al vacío. El residuo fue purificado por FC eluyéndose con 30% etil acetato en hexanos hasta obtener el producto (936 mg) en forma de compuesto limpio principal R_f mayor (425 mg) más una mezcla de isómeros C-1 (511 mg) como aminos libres.

Paso F: N-(1-(R)-3-(S)-Formil-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-ciclohexilglicina t-butil ester

A una solución de (1-(R)-3-(S)-(hidroximetil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-ciclohexilglicina (R_f superior, del Paso E) (162 mg, 0.4 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se le agrego TPAP (7 mg, 0.020 mmol) y N-metilmorfolina (70 mg, 0.60 mmol). La reacción fue agita bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentro. El residuo fue purificado por FC (15% etil acetato en hexanos) hasta obtener el producto del título (115 mg) después del secado al vacío.

Paso G: N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-Benzil-1-etil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-ciclohexilglicina t-butil ester

A una solución de N-(1-(R)-3-(S)-formil-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-ciclohexilglicina t-butil ester (13 mg, 0.032 mmol) del Paso F en 1,2-dicloroetano (2 mL) se le

ABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5096 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

adicionó hidrocloruro 4-(3-benzil-1-etil-1H-pirazol-5-il)piperidina (del Procedimiento 1) (15 mg, 0.035 mmol) y DIPEA (0.012 mL, 0.069 mmol). Después de 15 minutos, se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (14 mg, 0.064 mmol) y la reacción se agito a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyo con cloruro de metileno, neutralizada con carbonato de sodio acuoso y extraída 3 veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se lavaron cada una con sal muera, se secaron sobre sulfato de sodio, se combinaron y concentraron al vacío. El residuo fue purificado por Prep TLC eluyéndose con 5% etil acetato en hexanos hasta obtener el producto del título en forma de amina libre.

Paso H: Sal de tri-hidrocloruro N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-Benzil-1-etil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-ciclohexilglicina

El N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-Benzil-1-etil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-ciclohexilglicina t-butil ester del Paso F fue tomado en TFA (2 mL) y envejecido a temperatura ambiente durante 16 horas. Las partes volátiles fueron evaporadas bajo chorro de nitrógeno. El residuo fue tomado en metanol y absorbido en un cartucho para resina de intercambio de iones 500 mg Varian SCX. La resina se eluyo con 2 X 3 mL de metanol, y luego el producto se eluyo con 2 x 3 mL de 2M amoníaco en metanol. La solución del producto fue concentrada bajo nitrógeno, luego se evaporaron 2 volúmenes de cloruro de metileno para remover el metanol y el amoníaco y producir la amina libre. La sal de hidrocloruro se preparo revolviendo la amina libre en cloruro

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5096 de Nov 23/82
Ministerio de Justicia

de metileno, adicionando el exceso de 1M cloruro de hidrógeno en eter y evaporación hasta la sequedad.
HPLC/MS (ESI): m/z 601 (M+1).

EJEMPLO 36

Sal di-hidrocloruro N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-Ciano-3-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-ciclohexilglicina

Aplicando esencialmente los mismos procedimientos que aparecen en el Ejemplo 35, Pasos G y H, pero sustituyendo 4-(3-(4-ciano-3-fluorofenil)prop-1-il)piperidina (del Procedimiento 8) en el Paso G, se prepararon los compuestos del título.
HPLC/MS (ESI): m/z 578 (M+1).

EJEMPLO 37

Sal di-hidrocloruro N-(1-(R)-3-(S)-((4-(5-Benzilpirazol-3-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-ciclohexilglicina

Aplicando esencialmente los mismos procedimientos que aparecen en el Ejemplo 35, Pasos G y H, pero sustituyendo 4-(5-benzilpirazol-3-il)piperidina (del Procedimiento 2) en el Paso G, se pueden preparar los compuestos del título.

EJEMPLO 38

C. GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Sal tri-hidrocloruro N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-Benzil-1-propil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-ciclohexilglicina

Aplicando esencialmente los mismos procedimientos que aparecen en el Ejemplo 35, Pasos G y H, pero sustituyendo 4-(5-benzil-2-propilpirazol-3-il)piperidina (del Procedimiento 15) en el Paso G, se puede preparar el compuesto del título.

EJEMPLO 39

Aplicando esencialmente los mismos procedimientos que aparecen en el Ejemplo 35, Pasos G y H, pero sustituyendo el L- y/o D-amonioacido t-butil ester apropiado en el Paso E, se pueden preparar los siguientes compuestos A-D.

EJEMPLO 39A

Sal tri-hidrocloruro N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-Benzil-1-etil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-ciclobutilalanina

EJEMPLO 39B

Sal tri-hidrocloruro N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-Benzil-1-etil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-ciclopropilalanina

EJEMPLO 39C

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Sal tri-hidrocloruro N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-Benzil-1-etil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-leucina

EJEMPLO 39D

Sal tri-hidrocloruro N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-Benzil-1-etil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

EJEMPLO 40

Sal di-hidrocloruro N-(2-Metilprop-1-il)-N-(1-SR)-3-(SR)-((4-(3-(fenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(SR)-fenilciclopent-1-il)glicina

Paso A: 1-(SR)-Benziloxicarbonilamino-3-(SR)-hidroximetil-4-(SR)-fenilciclopentano (isómero superior R_f) y 1-(RS)-benziloxicarbonilamino-3-(SR)-hidroximetil-4-(SR)-fenilciclopentano (isómero inferior R_f)

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 1, Paso E, el 1-(SR y RS)-benzilamino-3-(SR)-hidroximetil-4-(SR)-fenilciclopentano (13 g) se convirtió en los compuestos del título. El Prep LC (30% etil acetato en hexanos) produjo un producto puro menor, R_f superior (4.0 g), luego una mezcla y finalmente el producto puro principal R_f inferior (6.6 g).

Paso B: 1-(SR)-Benziloxicarbonilamino-3-(SR)-t-butildimetilsililoximetil-4-(SR)-fenilciclopentano

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5366 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

(isómero superior R_f) y 1-(RS)-Benziloxicarbonilamino-3-(SR)-t-butildimetilsililoximetil-4-(SR)-fenilciclopentano (isómero inferior R_f)

A una solución de 1-(SR)-benziloxicarbonilamino-3-(SR)-hidroximetil-4-(SR)-fenilciclopentano (isómero superior R_f del Paso A) (3.96 g, 12.2 mmol) en cloruro de metileno (100 mL) se le adicionó DIPEA (6.4 mL, 37 mmol) y cloruro de t-butildimetilsililo (2.0 g, 13.4 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas momento en el cual se le adicionó una segunda porción de cloruro t-butildimetilsililo (1.0 g, 6.7 mmol). Después de otras 24 horas, la reacción se diluyó con cloruro de metileno y se virtió en ácido clorhídrico diluido Las capas se separaron y la capa orgánica se lavo con sal muera que contenía bicarbonato de sodio, secada sobre sulfato de sodio y concentrada. El residuo fue purificado por FC (5 a 40% etil acetato en hexanos) hasta obtener el compuesto del título (4.7 g). Después de elusión con 75% etil acetato en hexanos, se obtuvo el material recuperado de partida.

De manera análoga, el 1-(RS)-benziloxicarbonilamino-3-(SR)-hidroximetil-4-(SR)-fenilciclopentano (isómero inferior R_f del Paso A) (6.6 g, 20.3 mmol) se convirtió en el compuesto inferior del título R_f (7.7 g) y se recupero el material de partida.

Paso C: 1-(SR)-N-(2-Metilprop-2-en-1-il)-N-(benziloxicarbonil)amino-3-(SR)-t-butildimetilsililoximetil-4-(SR)-fenilciclopentano

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 0996 de Nov 29/82
Ministerio de Justicia

(isómero superior R_f) y 1-(RS)-N-(2-metilprop-2-en-1-il)-N-(benziloxicarbonil)amino-3-(SR)-t-butildimetilsililoximetil-4-(SR)-fenilciclopentano (isómero inferior R_f)

A una solución de 1-(SR)-benziloxicarbonilamino-3-(SR)-t-butildimetilsililoximetil-4-(SR)-fenilciclopentano (isómero superior R_f de los Pasos A-B) (500 mg, 1.14 mmol) y 1-bromo-2-metilprop-2-eno (0.175 mL, 1.7 mmol) en DMF (10 mL) se adicionó a temperatura ambiente en porciones sobre 10 minutos 60% de hidruro de sodio en aceite mineral (68 mg, 1.7 mmol). Después de 3 horas, la reacción fue diluida con eter y se neutralizo dentro del agua. Las capas fueron separadas y la orgánica se lavo con sal muera que contenía bicarbonato de sodio, secada en sulfato de sodio y concentrada. El residuo fue purificado por FC (5 a 10% etil acetato en hexanos) hasta obtener el compuesto del título (0.32 g).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ -0.06 (s, 3H), -0.05 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 1.54 (s, 3H), 1.65-1.8 (m, 3H), 1.95-2.2 (m, 3H), 2.8-3.0 (m, 1HO, 3.3-3.45 (m, 1H), 3.45-3.55 (m, 1H), 3.7-3.9 (m, 2H), 4.80 (d, 2H), 5.14 (br s, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.25 (m, 5H), 7.34 (m, 3H).

De manera similar, 1-(RS)-benziloxicarbonilamino-3-(SR)-t-butildimetilsililoximetil-4-(SR)-fenilciclopentano (isómero inferior R_f del Paso A-B) (1.0 g, 2.3 mmol) se convirtió en el compuesto inferior del título R_f (0.55 g).

Paso D: 1-(SR)-N-(2-Metilprop-1-il)amino-3-(SR)-t-butildimetilsililoximetil-4-(SR)-fenilciclopentano

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5706 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

(isómero superior R_f) y 1-(RS)-N-(2-metilprop-1-il)amino-3-(SR)-t-butildimetilsililoximetil-4-(SR)-fenilciclopentano (isómero inferior R_f)

A una solución de 1-(SR)-N-(2-metilprop-2-en-1-il)-N-(benziloxicarbonil)amino-3-(SR)-t-butildimetilsililoximetil-4-(SR)-fenilciclopentano (isómero superior R_f de los Pasos A-C) (320 mg, 0.65 mmol) en metanol (5 mL) se le adicionó 10% Pd/C (50 mg) y una gota de DIPEA. La mezcla se hidrogeno a 40 psi durante 2 horas. La reacción se filtro y el filtrado se concentro. El residuo del compuesto del título se utilizo directamente en el Paso E.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ -0.05 (s, 3H), -0.04 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.89 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 1.35 (ddd, 1H), 1.73 (hept, 1H), 1.93 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.38 (d, 2H), 2.96 (q, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.49 (dABq, 2H), 7.15 (m, 3H), 7.24 (m, 2H).

De manera similar, 1-(RS)-N-(2-metilprop-2-en-1-il)-N-(benziloxicarbonil)amino-3-(SR)-t-butildimetilsililoximetil-4-(SR)-fenilciclopentano (isómero inferior R_f del Paso A-C) (0.55 g, 1.1 mmol) se convirtió en el compuesto inferior del título R_f (0.475 g).

Paso E: N-(2-Metilprop-1-il)-N-(1-(SR)-3-(SR)-t-butildimetilsililoximetil-4-(SR)-fenilciclopent-1-il)-glicina (isómero superior R_f) y N-(2-metilprop-1-il)-N-(1-(RS)-3-(SR)-t-butildimetilsililoximetil-4-(SR)-fenilciclopent-1-il)-glicina (isómero inferior R_f)

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5906 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Una solución de 1-(SR)-N-(2-metilprop-1-il)amino-3-(SR)-t-butildimetilsililoximetil-4-(SR)-fenilciclopentano (isómero superior R_f de los Pasos A-D) (0.65 mmol), t-butil bromoacetato (125 mg, 0.65 mmol) y DIPEA (1.1 mL, 6.5 mmol) en acetonitrilo (15 mL) se agito a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción fue diluida con carbonato de sodio acuoso y extraída 3 veces con etil acetato. las capas orgánicas se lavaron con sal muera que contenía bicarbonato de sodio, se seco sobre sulfato de sodio, se combino y concentro. El residuo fue purificado por FC (50% etil acetato en hexanos) hasta obtener un producto impuro y recuperación del material de partida (135 mg). Las fracciones impuras del producto fueron purificadas por medio de FC (5% etil acetato en hexanos) hasta lograr el compuesto del título de R_f superior (0.13 g). El material de inicio recuperado fue reciclado aplicando el mismo procedimiento pero realizando la reacción a 50°C durante 16 horas hasta lograr el compuesto adicional del título (140 mg).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ -0.05 (s, 3H), -0.04 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.86 (d, 3H), 0.88 (d, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.70 (hept, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 2.38 (dABq, 2H), 2.90 (m, 1H), 3.26 (dABq, 2H), 3.49 (dABq, 2H), 3.5-3.6 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.24 (m, 2H).

De manera similar, pero realizando la reacción a 50°C durante 20 horas, 1-(RS)-N-(2-metilprop-1-il)amino-3-(SR)-t-butildimetilsililoximetil-4-(SR)-fenilciclopentano (isómero inferior R_f de los Pasos A-D) (0.375 mg) se convirtió en el compuesto inferior del título R_f (0.435 g).

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 23/82
Ministerio de Justicia

Paso F: N-(2-Metilprop-1-il)-N-(1-(SR)-3-(SR)-hidroximetil-4-(SR)-fenilciclopent-1-il)-glicina (isómero superior R_f) y N-(2-metilprop-1-il)-N-(1-(RS)-3-(SR)-hidroximetil-4-(SR)-fenilciclopent-1-il)-glicina (isómero inferior R_f)

Una solución de N-(2-metilprop-1-il)-N-(1-(SR)-3-(SR)-t-butildimetilsililoximetil-4-(SR)-fenilciclopent-1-il)-glicina (isómero superior R_f de los Pasos A-E) (270 mg, 0.57 mmol) y 1M TBAF en THF (0.85 mL, 0.85 mmol) en THF (5 mL) se agito a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentro y el residuo fue purificado por FC (20% etil acetato en hexanos) hasta obtener el producto del título de R_f superior (140 mg).

De manera similar, N-(2-metilprop-1-il)-N-(1-(RS)-3-(SR)-t-butildimetilsililoximetil-4-(SR)-fenilciclopent-1-il)glicina (isómero inferior R_f de los Pasos A-E) (0.435 mg) se convirtió en el compuesto inferior del título R_f (0.300 g).

Paso G: N-(2-Metilprop-1-il)-N-(1-(SR)-3-(SR)-formil-4-(SR)-fenilciclopent-1-il)-glicina (isómero superior R_f) y N-(2-metilprop-1-il)-N-(1-(RS)-3-(SR)-formil-4-(SR)-fenilciclopent-1-il)-glicina (isómero inferior R_f)

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 1, Paso C, N-(2-metilprop-1-il)-N-(1-(SR)-3-(SR)-hidroximetil-4-(SR)-fenilciclopent-1-il)glicina (isómero superior R_f de los Pasos A-F) (140 mg, 0.39 mmol) se óxido hasta obtener el compuesto del título (100 mg).

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 23/82
Ministerio de Justicia

De manera similar, N-(2-metilprop-1-il)-N-(1-(RS)-3-(SR)-hidroximetil-4-(SR)-fenilciclopent-1-il)glicina (isómero inferior R_f de los Pasos A-F) (0.150 mg) se convirtió en el compuesto inferior del título R_f (0.140 g).

Paso H: N-(2-Metilprop-1-il)-N-(1-(SR)-3-(SR)-((4-(3-(fenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(SR)-fenilciclopent-1-il)glicina t-butil ester (isómero superior R_f)

A una solución de N-(2-Metilprop-1-il)-N-(1-(SR)-3-(SR)-formil-4-(SR)-fenilciclopent-1-il)-glicina (isómero superior R_f de los Pasos A-G) (25 mg, 0.070 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 mL) se adicionó 4-(3-(fenil)prop-1-il)piperidina (22 mg, 0.11 mmol) y ácido acético (0.006 mL, 0.11 mmol). Después de 15 minutos se adicionó triacetoxibotohidruro de sodio (45 mg, 0.21 mmol) y la reacción se agito a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción fue diluida con cloruro de metileno, neutralizada con carbonato de sodio y extraída 3 veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas fueron cada una de ellas lavadas con sal muera, secadas sobre sulfato de sodio, combinadas y concentradas al vacío. El residuo fue purificado por Prep TLC eluyéndose con 5% metanol en cloruro de metileno hasta lograr el producto del título (38 mg) en forma de amina libre.

Paso I: Sal de di-TFA N-(2-Metilprop-1-il)-N-(1-(SR)-3-(SR)-((4-(3-(fenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(SR)-fenilciclopent-1-il)glicina

Una solución de N-(2-metilprop-1-il)-N-(1-(SR)-3-(SR)-((4-(3-(fenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(SR)-

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5390 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

fenilciclopent-1-il)glicina t-butil ester (isómero superior R_f de los Pasos A-H) (33 mg), en TFA (4 mL) se calentó a 50°C durante 4 horas y luego los elementos volátiles se removieron bajo chorro de nitrógeno. Una cantidad adicional de 2 X 3 mL de cloruro de metileno se evaporaron hasta la sequedad y lograr así el compuesto del título en forma de sal di-TFA (50 mg).

HPLC/MS (ESI): m/z 491 (M+1).

EJEMPLO 41

Sal di-TFA N-(2-Metilprop-1-il)-N-(1-(SR)-3-(SR)-((4-(3-(4-cianofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(SR)-fenilciclopent-1-il)glicina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 40, Pasos H e I, pero sustituyendo 4-(3-(4-cianofenil)prop-1-il)piperidina (del Procedimiento 7) en el Paso H, se preparo el compuesto del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 516 (M+1).

EJEMPLO 42

Sal di-TFA N-(2-Metilprop-1-il)-N-(1-(SR)-3-(SR)-((4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(SR)-fenilciclopent-1-il)glicina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 40, Pasos H e I, pero sustituyendo 4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidina (del Procedimiento 9)

G. GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5096 de Nov. 23/82
Ministerio de Justicia

en el Paso H, se puede preparar el compuesto del título.

EJEMPLO 43

Sal di-TFA N-(2-Metilprop-1-il)-N-(1-(RS)-3-(SR)-((4-(3-(4-cianofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(SR)-fenilciclopent-1-il)glicina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 40, Pasos H e I, pero sustituyendo el aldehido R_f inferior de los Pasos A-G y 4-(3-(4-cianofenil)prop-1-il)piperidina (del Procedimiento 7) en el Paso H, se preparo el compuesto del título.
HPLC/MS (ESI): m/z 594 (M+1).

EJEMPLO 44

Sal di-TFA N-(2-Metilprop-1-il)-N-(1-(RS)-3-(SR)-((4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(SR)-fenilciclopent-1-il)glicina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 40, Pasos H e I, pero sustituyendo el aldehido Rf inferior de los Pasos A-G y 4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidina (del Procedimiento 9) en el Paso H, se puede preparar el compuesto del título.

EJEMPLO 45

Sal di-TFA N-(2-Metilprop-1-il)-N-(1-(RS)-3-(SR)-((4-(3-

C. ABDEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/22
Ministerio de Justicia

benzil-1-etil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(SR)-fenilciclopent-1-il)glicina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 40, Pasos H e I, pero sustituyendo el aldehido Rf inferior de los Pasos A-G y 4-(3-benzil-1-etil-1H-pirazol-5-il)piperidina (del Procedimiento 1) en el Paso H, se puede preparar el compuesto del título.

EJEMPLO 46

Sal di-HCl N-(Ciclobutilmetil)-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)glicina

Paso A: N-(1-(R)-3-(S)-(Hidroximetil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)glicina y N-(1-(S)-3-(S)-(Hidroximetil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)glicina

A una solución de (+)-trans-3-hidroximetil-4-fenilciclopentan-1-ona del Ejemplo 8, Paso F, Método B (180 mg, 0.96 mmol), el hidrocloruro glicina t-butil ester (241 mg, 1.44 mmol) y DIPEA (0.25 mL, 1.44 mmol) en 1,2-dicloroetano (6 mL) se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (284 mg, 1.92 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas y fue diluida luego con bicarbonato de sodio acuoso y extraída 3 veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas fueron cada una lavadas con sal muera, secadas sobre sulfato de sodio, combinadas y concentradas al vacío. El residuo fue purificado por FC (50-100% etil acetato en hexanos) hasta obtener el producto del

[illegible] RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5596 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

título (196 mg) en forma de mezcla 2:1 de isómeros de amina libre C-1.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.48 (s, 9H), 1.6-1.7 (m, 1.3H), 1.8-2.0 (2,m, 1.7H), 2.23 (ddd, 0.3 H), 2.3-2.45 (m, 2H), 2.68 (ddd, 0.7 H), 3.2-3.4 (2m y 2s, 3H), 3.45-3.65 (dABq (mayor) y d (menor), 2H), 3.96 (d, 1H), 7.2-7.35 (m, 5h).

Paso B: N-(Ciclobutilmetil)-N-(1-(R)-3-(S)-(hidroximetil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)glicina (mayor, R_f superior) y N-(ciclobutilmetil)-N-(1-(S)-3-(S)-(hidroximetil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)glicina (menor, R_f inferior)

A una solución de N-(1-(R y S)-3-(S)-(hidroximetil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)glicina del Paso A (180 mg, 0.59 mmol), ciclobutilaldehido (27 mg, 0.32 mmol) y DIPEA (0.25 mL, 1.5 mmol) en 1,2-dicloroetano (6 mL) se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (175 mg, 1.2 mmol). La reacción se agito a temperatura ambiente durante 16 horas y fue diluida luego con bicarbonato de sodio acuoso y extraída 3 veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas fueron cada una lavadas con sal muera, secadas sobre sulfato de sodio, combinadas y concentradas al vacío. El residuo fue purificado por Prep TLC (30% etil acetato en hexanos) hasta obtener el título 1-(R) del producto (45 mg puro, 31 mg mezcla con 1-(S) diasterómeros) como el isómero superior R_f C-1.

(Isómero superior principal): ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.49 (s, 9H), 1.6-1.85 (m, 4H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.0-2.15 (m, 2H), 2.24

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

(p, 1H), 2.2.33 (m, 1H), 2.53 (hept, 1H), 2.7-2.8 (m, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.48 y 3.61 (dABq, 2H), 7.24 (tt, 1H), 7.25-7.35 (m, 4H).

La repurificación de la mezcla en Prep TLC produjo una muestra de isómero puro 1-(S) menor, R_f inferior. (Isómero inferior menor): ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.47 (s, 9H), 1.6-1.75 (m, 3H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.9-2.0 (m, 1H), 2.05-2.25 (m, 4H), 2.3 (m, 1H), 2.54 (hept, 1H), 2.78 (ddd, 2H), 3.09 (q, 1H), 3.35 (ABq, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.61 (dABq, 2H), 7.24 (tt, 1H), 7.25-7.35 (m, 4H).

Paso C: N-(Ciclobutilmetil)-N-(1-(R)-3-(S)-(formil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)glicina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 1, Paso F, N-(ciclobutilmetil)-N-(1-(R)-3-(S)-(hidroximetil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)glicina (isómero superior R_f de los Pasos B) (45 mg, 0.12 mmol) se óxido al contener el compuesto del título (56 mg de crudo sin purificación).

Paso D: N-(Ciclobutilmetil)-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)glicina t-butil ester

A una solución de N-(ciclobutilmetil)-N-(1-(R)-3-(S)-(formil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)glicina (isómero superior R_f de los Pasos B-C) (22 mg, 0.059 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 mL) se le adicionó hidrocloruro 4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidina (del Procedimiento 9) (23 mg, 0.089 mmol) y DIPEA (0.016 mL, 0.089 mmol). Después de 15 minutos, se

ABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5093 de Nov. 23/32
Ministerio de Justicia

adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (18 mg, 0.12 mmol) y la reacción se agito a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyo con cloruro de metileno, se neutralizo con bicarbonato de sodio acuoso y fue extraída 3 veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas fueron cada una lavadas con sal muera, secadas sobre sulfato de sodio, combinadas y concentradas al vacío. El residuo fue purificado por Prep TLC eluyéndose con 30% etil acetato en hexanos hasta obtener el producto del título (26 mg) en forma de amina libre.

Paso E: Sal de di-HCl N-(Ciclobutilmetil)-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)glicina

Una solución de N-(Ciclobutilmetil)-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)glicina t-butil ester (isómero superior R_f de los Pasos B-D) en TFA (4 mL) se agito a temperatura ambiente durante 16 horas y luego los elementos volátiles se removieron bajo chorro de nitrógeno. Una cantidad adicional de 2 X 3 mL de tolueno se evaporo y el residuo fue purificado por Prep TLC (95:5:1:1 cloruro de metileno:metanol:agua:NH_4OH). La amina libre (5 mg) fue tomada en cloruro de metileno y el exceso de cloruro 1M de hidrógeno en eter se adicionó. La mezcla se evaporo hasta la sequedad hasta lograr el compuesto del título en forma de sal di-HCl (7.3 mg).

HPLC/MS (ESI): m/z 521 (M+1).

G. ABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

EJEMPLO 47

Sal di-HCl N-(Ciclopropilmetil)-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(SR)-fenilciclopent-1-il)glicina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 46, Pasos B - E, pero sustituyendo el ciclopropilaldehido del Paso B, se preparo el compuesto del título.
HPLC/MS (ESI): m/z 507 (M+1).

EJEMPLO 48

Sal di-HCl N-(Ciclohexil)-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)glicina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 46, Pasos B - E, pero sustituyendo el ciclohexanona del Paso B, se preparo el compuesto del título.
HPLC/MS (ESI): m/z 535 (M+1).

EJEMPLO 49

Sal di-HCl N-(Ciclopentilmetil)-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)glicina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 46, Pasos B - E, pero sustituyendo el ciclopentilaldehido del Paso B, se preparo el compuesto del

ADRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5096 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

título.

HPLC/MS (ESI): m/z 535 (M+1).

EJEMPLO 50

Sal di-HCl N-(Ciclobutilmetil)-N-(1-(S)-3-(S)-((4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)glicina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 46, Pasos B - E, pero sustituyendo el producto R_f inferior del Paso B en los Pasos C-E, se prodría preparar el compuesto del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 521 (M+1).

EJEMPLO 51

Sal di-HCl N-(Ciclohexil)-N-(1-(S)-3-(S)-((4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)glicina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 46, Pasos B - E, pero sustituyendo el ciclohexanona del Paso B y utilizando el producto R_f inferior del Paso B en los Pasos C-E, se preparo el compuesto del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 507 (M+1).

EJEMPLO 52

TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5396 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Sal di-HCl N-(Ciclopropilmetil)-N-(1-(S)-3-(S)-((4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)glicina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 46, Pasos B - E, pero sustituyendo el aldehido ciclopropil del Paso B y utilizando el producto R_f inferior del Paso B en los Pasos C-E, se preparo el compuesto del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 507 (M+1).

EJEMPLO 53

Sal di-HCl N-(Ciclopentilmetil)-N-(1-(S)-3-(S)-((4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)glicina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 46, Pasos B - E, pero sustituyendo el aldehido ciclopentil del Paso B y utilizando el producto R_f inferior del Paso B en los Pasos C-E, se preparo el compuesto del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 507 (M+1).

EJEMPLO 54

Sal di-HCl N-(Ciclohexil)-N-(1-(S)-3-(S)-((4-(3-(3,4-difluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)glicina

G[illegible] RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución [illegible] de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Paso A: N-(1-(S)-3-(S)-(t-Butildimetilsililoximetil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)glicina (mayor, R_f superior), y N-(1-(R)-3-(S)-(t-butildimetilsililoximetil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)glicina (menor, R_f inferior)

A una solución de (+)-trans-3-butildimetilsililoximetil-4-fenilciclopentan-1-ona del Ejemplo 16, Paso A, Método B (332 mg, 1.1 mmol), hidrocloruro de glicina t-butil ester (275 mg, 1.64 mmol) y DIPEA (0.285 mL, 1.64 mmol) en 1,2-dicloroetano (13 mL) se le adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (323 mg, 2.18 mmol). La reacción se agito a temperatura ambiente durante 16 horas y luego fue diluida con bicarbonato de sodio acuoso y extraída 3 veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se lavaron con sal muera, se seco sobre sulfato de sodio, se combino y concentro. El residuo fue purificado por FC (10% etil acetato en hexanos) hasta obtener el producto del título (437 mg) en forma de mezcla 2:6:1 de isómeros de aminas libres C-1. (Nota: La relación del producto del isómero C-1 en este contexto con el silil eter es opuesta a la que aparece en el Ejemplo 46 con el alcohol libre. Además, nótese que la retención relativa sobre TLC de los intermedios NH es opuesta a los productos N-alquilación del Paso B). El FC cuidados (5% etil acetato en hexanos) de una muestra inicial permitió obtener los isómeros separados.

(Isómero superior principal): ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ -0.05 (s, 3H), -0.04 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 1.42 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.98 (dd, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.27 (dt, 1H), 3.00 (q, 1H), 3.3-3.4 (m y s, 3H), 3.45 y 3.60 (dABq, 2H), 7.15-7.25 (m, 3H), 7.25-7.35 (m, 2H).

G. ADRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

(Isómero superior menor): ^1H NMR ($CDCl_3$): δ -0.05 (s, 3H), -0.04 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 1.50 (s, 9H), 1.62 (dt, 1H), 1.75 (ddd, 1H), 2.25-2.4 (2m, 2H), 2.85 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.34 (s, 2H), 3.42 y 3.54 (dABq, 2H), 7.24 (tt, 1H), 7.25-7.35 (m, 4H).

Paso B: N-(Ciclohexil)-N-(1-(S)-3-(S)-(hidroximetil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)glicina (mayor, R_f superior), y N-(ciclohexil)-N-(1-(R)-3-(S)-(hidroximetil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)glicina (menor, R_f inferior)

A una solución de N-(1-(R y S)-3-(S)-(t-butildimetilsililoximetil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)glicina del Paso A (437 mg, 1.04 mmol), ciclohexanona (0.650 mL, 6.24 mmol) y DIPEA (0.272 mL, 1.56 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 mL) se le adicionó triaceotixborohidruro de sodio (693 mg, 68 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas y en ese momento se le agregaron ciclohexanona (0.600 mL) y triacetoxiborohidruro de sodio (300 mg). Después de otras 48 horas, la reacción quedo completa por HPLC/MS y se diluyo con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo 3 veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas fueron cada una de ellas lavadas con sal muera, secadas sobre sulfato de sodio, combinadas y concentradas al vacío. El residuo (2 g) se utilizo directamente en la desililación siguiente.

El residuo de los procedimientos anteriores fue tomado en THF (10 mL) y 1M TBAF en THF (5 mL, 5.0 mmol) se adicionó. La mezcla se agito a temperatura ambiente durante 6 horas y luego se virtió en bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo 3

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

veces con etil acetato. Las capas orgánicas fueron lavadas cada una con sal muera, secadas sobre sulfato de sodio, combinadas y concentradas al vacío. El residuo fue purificado por FC y Prep TLC (40% etil acetato en hexanos) hasta obtener el producto del título (R) (114 mg) como banda menor, superior de R_f y el producto del título (S) (235 mg) como la banda inferior R_f mayor.

(Isómero superior principal): ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.1-1.4 (m, 5H), 1.48 (s, 9H), 1.5-1.7 (m, 2H), 1.7-2.0 (m, 5H), 2.17 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.65-2.8 (m, 2H), 3.24 (Abq, 2H), 3.45-3.55 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 2H), 7.24 (tt, 1H), 7.25-7.35 (m, 4H).

(Isómero superior menor): ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.1-1.4 (m, 5H), 1.48 (s, 9H), 1.6-1.7 (m, 2H), 1.7-2.0 (m, 5H), 2.17 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 3.10 (q, 1H), 3.25 (Abq, 2H), 3.55-3.65 (m y ABq, 3H), 7.24 (tt, 1H), 7.25-7.35 (m, 4H).

Paso C: N-(Ciclohexil)-N-(1-(S)-3-(S)-(formil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)glicina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 1, Paso C, N-(ciclohexil)-N-(1-(S)-3-(S)-(hidroximetil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)glicina (isómero inferior R_f del Paso B) (75 mg, 0.19 mmol) se oxidó hasta obtener el compuesto del título (84 mg crudo sin purificación).

Paso D: N-(Ciclohexil)-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(3,4-difluorofenil)prop-1-il)amino)piperidin-1-

RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5036 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)glicina t-butil ester.

A una solución de N-(ciclohexil)-N-(1-(S)-3-(S)-(formil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)glicina (isómero Rf inferior de los Pasos B-C) (1.9 mg, 0.050 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 mL) se le adicionó hidrocloruro 4-(3-(3,4-difluorofenil)prop-1-il)piperidina (del Procedimiento 14) (15 mg, 0.054 mmol) y DIPEA (0.013 mL, 0.074 mmol). Después de 15 minutos, se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (15 mg, 0.10 mmol) y la reacción se agito a temperatura ambiente durante 16 horas. Esta reacción fue luego diluida con cloruro de metileno, neutralizada por carbonato de sodio acuoso y extraída 3 veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas fueron lavadas cada una con sal muera, secadas sobre sulfato de sodio, combinadas y concentradas al vacío. El residuo fue luego purificado por Prep TLC eluyéndose con 80% etil acetato en hexanos hasta obtener el producto del título (20 mg) en forma de amina libre.

Paso E: Sal di-HCl N-(Ciclohexil)-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(3,4-difluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)glicina

Una solución de N-(ciclohexil)-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(3,4-difluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)glicina t-butil ester (isómero Rf inferior de los Pasos B-D) (20 mg) en TFA (1 mL) se agito a temperatura ambiente durante 16 horas y luego los elementos volátiles se removieron bajo un chorro de nitrógeno. El residuo fue tomado en metanol y se absorbió en un cartucho de resina de intercambio de iones de 500 mg Varian SCX. La

C. GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5096 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

resina fue eluida con 2 X 3 mL de metanol, y luego el producto se eluyo con 2 X 3 mL de 2M amoníaco en metanol. La solución del producto se concentro bajo nitrógeno, luego se evaporaron dos volúmenes de cloruro de metileno hasta remover el metanol y el amoníaco y producir la amina libre. Las sales de hidrocloruro se prepararon disolviendo la amina libre en cloruro de metileno, adicionando el exceso de 1M cloruro de hidrógeno en eter y evaporando hasta la sequedad.
HPLC/MS (ESI): m/z 553 (M+1).

EJEMPLO 55

Sal di-HCl N-(Ciclohexil)-N-(1-(S)-3-(S)-((4-(3-(4-cianofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)glicina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 54, Pasos D y E, pero sustituyendo 4-(3-(4-cianofenil)prop-1-il)piperidina (del Procedimiento 7) del Paso D y utilizando el producto Rf inferior del Paso B en los Pasos C-E, se preparo el compuesto del título.
HPLC/MS (ESI): m/z 542 (M+1).

EJEMPLO 56

Sal di-HCl N-(Ciclohexil)-N-(1-(S)-3-(S)-((4-(3-benzil-1-etil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)glicina

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5065 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 54, Pasos D y E, pero sustituyendo 4-(3-benzil-1-etil-1H-pirazol-5-il)piperidina (del Procedimiento 1) del Paso D y utilizando el producto Rf inferior del Paso B en los Pasos C-E, se preparo el compuesto del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 583 (M+1).

EJEMPLO 57

Sal di-HCl N-(Ciclohexil)-N-(1-(S)-3-(S)-((4-(N-propil-N-(pirrimidin-2-il)amino)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)glicina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 54, Pasos D y E, pero sustituyendo 4-(N-propil-N-(pirrimidin-2-il)amino)piperidina (del Procedimiento 13) del Paso D y utilizando el producto Rf inferior del Paso B en los Pasos C-E, se preparo el compuesto del titulo.

HPLC/MS (ESI): m/z 534 (M+1).

EJEMPLO 58

Sal di-HCl N-(Ciclohexil)-N-(1-(S)-3-(S)-((4-(3-(quinolin-3-il)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)glicina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 54, Pasos D y E, pero sustituyendo 4-

ENRIQUE RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

(3-(quinolin-3-il)prop-1-il)amino)piperidina (del Procedimiento 10) del Paso D y utilizando el producto R_f inferior del Paso B en los Pasos C-E, se preparo el compuesto del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 558 (M+1).

EJEMPLO 59

Sal di-HCl N-(Ciclohexil)-N-(1-(S)-3-(S)-((4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)glicina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 54, Pasos D y E, pero sustituyendo 4-(4-fluorofenil)piperidina del Paso D y utilizando el producto R_f inferior del Paso B en los Pasos C-E, se preparo el compuesto del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 493 (M+1).

EJEMPLO 60

Sal di-HCl N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-prolina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 46, pero sustituyendo D-prolina t-butil ester del Paso A, omitiendo el Paso B, y utilizando el producto R_f superior del Paso A en los Pasos C-E, se preparo el compuesto del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 493 (M+1).

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

EJEMPLO 61

Sal di-HCl N-(1-(S)-3-(S)-((4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-prolina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 46, pero sustituyendo D-prolina t-butil ester del Paso A, omitiendo el Paso B, y utilizando el producto R_f inferior del Paso A en los Pasos C-E, se preparo el compuesto del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 493 (M+1).

EJEMPLO 62

Sal di-HCl N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-L-prolina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 46, pero sustituyendo L-prolina t-butil ester del Paso A, omitiendo el Paso B, y utilizando el producto R_f superior del Paso A en los Pasos C-E, se preparo el compuesto del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 493 (M+1).

EJEMPLO 63

Sal di-HCl N-(1-(S)-3-(S)-((4-(3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-fenilciclopent-1-il)-D-prolina

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 46, pero sustituyendo L-prolina t-butil ester del Paso A, omitiendo el Paso B, y utilizando el producto R_f inferior del Paso A en los Pasos C-E, se preparo el compuesto del título.
HPLC/MS (ESI): m/z 493 (M+1).

EJEMPLO 64

Sal di-HCl N-(1-(S)-3-(S)-((4-(3-Benzil-1-etil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-prolina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 54, pero sustituyendo (+)-trans-3-hidroximetil-4-(3-fluorofenil)ciclopentan-1-ona del Ejemplo 35, Paso D y L-prolina t-butil ester del Paso A, omitiendo el Paso B, y utilizando el producto R_f inferior del Paso A en los Pasos C-E y sustituyendo 4-(3-benzil-1-etil-1H-pirazol-5-il)piperidina del Paso F, se preparo el compuesto del titulo.
HPLC/MS (ESI): m/z 559 (M+1).

EJEMPLO 65

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-Benzil-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-velina

Paso A: Metil (+-)-trans-4-metileno-2-(3-fluorofenil)ciclopentanoato

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5896 de Nov 29/02
Ministerio de Justicia

Una mezcla de metil trans-3-fluorocinnamato (41.25 g, 229 mmol), tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (18.5 g, 16 mmol), 1,2-bis(difenilfosfino)etano (5.5 g, 13.7 mmol) y 2-((trimetilsilil)metil)-2-propen-1-il acetato (42.66 g, 229 mmol) en THF (300 mL) bajo nitrógeno se calentó al reflujo durante 6 horas y luego se agito a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyo con hexano y se filtro hasta remover el precipitado amarillo. Los elementos volátiles fueron luego removidos al vacío y el residuo fue purificado por FC (3 a 5% etil acetato en hexanos) hasta lograr el compuesto del título (45 g).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.52 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.8-2.9 (m, 2H), 2.95 (ddd, 1H), 3.45 (ddd, 1H), 3.63 (s, 3H), 4.96 (m, 2H), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.2-7.3 (m, 1H).

Paso B: Acido (+-)-trans-4-metileno-2-(3-fluorofenil)ciclopentanoico

A una solución de metil(+-)-trans-4-metileno-2-(3-fluoro)fenilciclopentanoato preparada según se indica en el Paso A (47 g, 200 mmol) en metanol (500 mL) se le adicionó 5N hidróxido de sodio (200 mL, 1000 mmol). La reacción se agito a temperatura ambiente durante 60 horas y luego se concentro al vacío. El residuo fue tomado en agua, acidificado con 2M ácido clorhídrico y extraído 2 veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas fueron cada una lavadas con sal muera, secadas sobre sulfato de sodio, combinadas y concentradas al vacío hasta obtener el ácido crudo del título (40.8 g) que se utilizo directamente en el Paso C.

ADELA RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

(Nota: El compuesto del título también se puede preparar en forma no racémica utilizando básicamente los mismos procedimientos que aparecen en el Ejemplo 8, pasos A-D utilizando el intermedio chiral oxazolidina, $[\alpha]_D$=+93 (MeOH, c=1).

Paso C: (+)-trans-1-Hidroximetil-4-metileno-2-(3-fluorofenil)ciclopentano y (-)-trans-1-Hidroximetil-4-metileno-2-(3-fluorofenil)ciclopentano

Una solución de (+-)-trans-4-metileno-2-(3-fluorofenil)ciclopentanoato (5.2 g, 23.6 mmol) del Paso B en THF (100 mL) se enfrío a 0°C bajo nitrógeno y 1M hidruro de aluminio de litio (LAH) en TFH (35.4 mL) se adicionó gota a gota durante 10 minutos. La reacción se agito a temperatura ambiente durante 16 horas, el LAH sobrante se neutralizo por adición gota a gota de acetona y la reacción fue luego vertida en HCl acuoso diluido. La mezcla se extrajo dos veces con eter y las capas orgánicas se lavaron con sal muera, se secaron sobre sulfato de sodio se combinaron y concentraron. El residuo fue luego purificado por FC (25% etil acetato en hexanos) hasta lograr el producto racémico del título (4.1 g) en forma de aceite. El Chiral Prep HPLC sobre una columna 2 cm x 25 cm Chiral OD eluyéndose con 5% isopropanol en hexanos (25 inyecciones) produjo el (-)-enanciómero, $[\alpha]_D$=-45.5 (MeOH, c=0.9), en su forma de primer valor pico de elusión (R_t = 17.5 min) y el (+)-enanciómero (1.87 g), $[\alpha]_D$=+45.0 (MeOH, c=1.0) en forma de segundo tipo (R_t = 22.0 min).

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5096 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.2-2.35 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.65-2.85 (m, 2H), 2.9 (m, 1H), 3.51 y 3.68 (dABq, 2H), 4.93 (m, 2H), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.3-7.4 (m, 1H).

Paso D: (+)-trans-3-Hidroximetil-4-(3-fluorofenil)ciclopentanona

Una solución de (+)-trans-1-hidroximetil-4-metileno-2-(3-fluorofenil)ciclopentano del Paso C (1.87 g, 9.0 mmol) en metanol (75 mL) se enfrío en un baño de hielo seco/acetona y el ozono se hizo burbujear hasta conformarse una solución con persistencia de color azul. El ozono en exceso se removió con un chorro de nitrógeno y luego se adicionó dimetilsulfuro (5 mL). después de 10 minutos, se removió el baño y la reacción se dejo calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. la mezcla fue tratada con 10 gotas de ácido sulfúrico (c) en agua (2 mL) durante 1 hora antes de que la mayor parte del metanol fuera removido al vacío. La mezcla fue diluida con agua y se extrajo dos veces con etil acetato y las capas orgánicas se lavaron con sal muera. se secaron sobre sulfato de sodio, se combinaron y concentraron. El residuo fue purificado por FC (50% etil acetato en hexanos) hasta obtener el compuesto del título (1.87 g), $[\alpha]_D$=+132 (MeOH, c=1.2)

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.3-2.45 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.61 y 2.77 (dABq, 2H), 2.28 (ddd, 1H), 3.61 y 3.75 (dABq, 2H), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.3-7.4 (m, 1H).

(Nota: El título (+) no racémico del compuesto también se preparó aplicando básicamente la misma reducción del ácido no racémico del Paso B).

G ABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Paso E: N-(1-(R)-3-(S)-Hidroximetil-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina t-butil ester

A una solución de (+)-trans-3-hidroximetil-4-(3-fluorofenil)ciclopentanona del Paso D (1.0 g, 4.8 mmol) en 1,2-dicloroetano (50 mL) se adicionó D-valina t-butil ester (0.90 g, 5.2 mmol) y ácido acético (0.330 mL, 5.8 mmol). Después de 15 minutos, se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (2.0 g, 5.6 mmol) y la reacción se agito a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción fue diluida con cloruro de metileno, neutralizada con carbonato de sodio acuoso y extraída 3 veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas fueron cada una lavadas con sal muera, secadas sobre sulfato de sodio, combinadas y concentradas al vacío. El residuo fue purificado por FC eluyéndose con 30% etil acetato en hexanos hasta obtener el producto (1.62 g), como mezcla del compuesto del título R_f superior y el isómero C-1 en forma de aminas libres.

Paso F: N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-hidroximetil-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina t-butil ester

A una solución de N-(1-(R)-3-(S)-hidroximetil-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina t-butil ester del Paso E (1.62, 4.44 mmol) y 37% por peso de formaldehido en agua (2.1 mL, 27 mmol) en metanol (35 mL) se le adicionó 10% Pd/C (200 mg). Después de 10 minutos, la mezcla fue colocada bajo hidrógeno y agitada a presión atmosférica durante 60 horas. El catalizador se removió por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo fue purificado por FC eluyéndose con un gradiente de 15 a 50% etil acetato en hexanos hasta obtener el producto del título R_f superior (1.44 g) y el isómero C-1

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5396 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

inferior (0.17 g) en forma de aminas libres.

Paso G: N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-formil-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina t-butil ester

A una solución de cloruro de oxalilo (0.235 mL, 2.65 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) a -70°C se le adicionó gota a gota DMSO (0.385 mL, 5.3 mmol). Después de 15 minutos, una solución de N-metil-N-(1-(R)-3-(S)-hidroximetil-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina t-butil ester (isómero R_f superior del Paso F) (400 mg, 1.05 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se le adicionó. La reacción fue agita -70°C durante 1 hora y luego DIPEA (1.8 mL, 11 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se adicionó gota a gota durante 5 minutos. Después de otros 10 minutos, la mezcla se dejo calentar a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se diluyó con cloruro de metileno. Las capas se separaron y la acuosa se re-extrajo con una segunda porción de cloruro demetileno y las capas orgánicas fueron cada una de ellas lavadas con sal muera, secadas sobre sulfato de sodio, combinadas y concentradas al vacío. El residuo fue purificado por FC (15% etil acetato en hexanos) hasta lograr el producto del título (378 mg) en forma de aceite.

Paso H: N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-benzil-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina t-butil ester

A una solución de N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-formil-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina t-butil ester (250 mg, 0.66 mmol) del Paso G en 1,2-dicloroetano (20 mL) se le adicionó di-hidrocloruro 4-(3-benzil-1-etil-(1H)-pirazol-5-

ISABEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5096 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

il)piperidina (del Procedimiento 1) (250 mg, 0.73 mmol) y DIPEA (0.25 mL, 1.46 mmol). Después de 15 minutos, se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (280 mg, 1.33 mmol) y la reacción se agito a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción fue diluida con cloruro de metileno, neutralizada con bicarbonato de sodio acuoso y extraída 3 veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas fueron lavadas cada una con sal muera, secadas sobre sulfato de sodio, combinadas y concentradas al vacío. El residuo fue purificado por Prep TLC eluyéndose con 50% etil acetato en hexanos hasta obtener el producto del título en forma de amina libre.
HPLC/MS (ESI): m/z 631 (M+1).

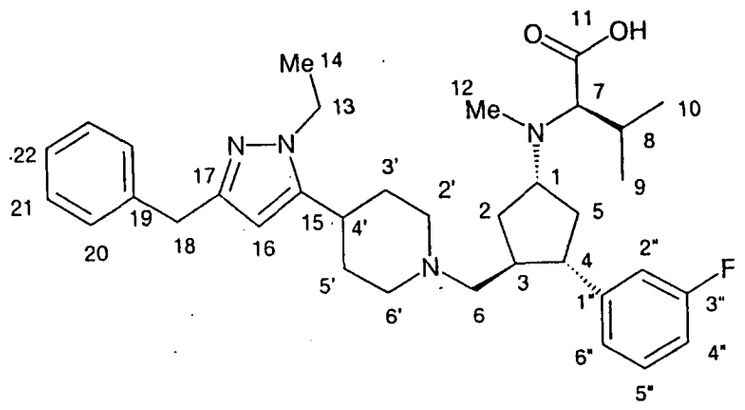
Paso I: Sal de tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-benzil-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

El N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-benzil-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina t-butil ester del Paso H fue tomado en TFA (2 mL) y envejecido a temperatura ambiente durante 16 horas. Los elementos volátiles se evaporaron bajo chorro de nitrógeno. El residuo se tomo en metanol y se absorbió en un cartucho de resina de intercambio de iones 500 mg Varian SCX. La resina fue eluida con 2 X 3 mL de metanol, luego el producto se eluyo con 2 X 3 mL de 2M amoníaco en metanol. La solución del producto se concentro bajo nitrógeno, luego 2 volúmenes de cloruro de metileno se evaporaron hasta remover el metanol y el amoníaco y lograr la amina libre. La sal de hidrocloruro se preparo disolviendo la

ROBERT RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5500 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

amina libre en cloruro de metileno, adicionando el cloruro de hidrógeno en exceso (mas 3 veces) 1M en eter y evaporándose hasta la sequedad.

HPLC/MS (ESI): m/z 575 (M+1).



Carbono 13 y Distribuciones de Protones

Posición	Carbono 13	Protón (mult, \i J [Hz])
1	64.0	3.46
2a	33.8	2.08
2b	1.83	--
3	42.8	2.33
4	49.6	2.69
5a	40.1	1.82
5b	2.22	--
6a	63.6	2.33
6b	2.19	--
7	73.5	3.11 (d, J=7.3)
8	27.2	2.07
9	20.5	1.03 (d, J=6.6)
10	19.3	0.90 (d, J=6.7)
11	172.2	--
12	34.5	2.51 (s)
13	43.8	3.93 (q, J=7.3)
14	16.1	1.26 (t, J=7.3)
15	148.1	--
16	101.8	5.71 8s)
17	151.3	--
18	35.1	1.79 (s)

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

19	41.5	--
20	129.7	7.21
21	129.3	7.25
22	126.9	7.16
2'ax	54.6	1.97
2'eq	2.76	--
3'ax	32.3	1.33 (dq, J=3.9,12.6)
3'eq	1.59	--
4'	33.2	2.48
5'ax	32.6	1.49 (dq, J=4.0,12.6)
5'eq	1.68	--
6'ax	53.6	1.88
6'eq	2.92	--
1"	148.1	--
2"	115.2	7.05 (br, d, J=10.8)
3"	163.9	--
4"	113.8	6.90 (dt, J=2.5,8.4)
5"	130.9	7.27 (m)
6"	124.7	7.08 (d, J=7.5)

EJEMPLO 66A

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-fluorobenzil)-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 65, Pasos H e I, pero sustituyendo di-hidrocloruro 4-(3-(4-fluorobenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidina del Paso H, se preparo el compuesto del título. HPLC/MS (ESI): m/z 593 (M+1).

EJEMPLO 66B

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(3,4-difluorobenzil)-1-metil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-

RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 65, Pasos H e I, pero sustituyendo di-hidrocloruro 4-(3-(3,4-difluorobenzil)-1-metil-(1H)-pirazol-5-il)piperidina del Paso H, se preparo el compuesto del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 597 (M+1).

EJEMPLO 66C

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(benzil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 65, Pasos H e I, pero sustituyendo di-hidrocloruro 4-(3-(benzil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina del Paso H, se preparo el compuesto del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 547 (M+1).

EJEMPLO 66D

Sal di-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(4-fluorofenil)sulfonilet-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 65, Pasos H e I, pero sustituyendo hidrocloruro 4-(2-(4-fluorofenil)sulfonilet-1-il)piperidina

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5995 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

del Paso H, se preparo el compuesto del título.
HPLC/MS (ESI): m/z 577 (M+1).

EJEMPLO 66E

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-benziltiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 65, Pasos H e I, pero sustituyendo dihidrocloruro 4-(2-benzil)tiazol-5-il)piperidina del Paso H, se preparo el compuesto del título.
HPLC/MS (ESI): m/z 564 (M+1).

EJEMPLO 66F

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-benzil-4-metiltiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 65, Pasos H e I, pero sustituyendo dihidrocloruro 4-(2-benzil-4-metiltiazol-5-il)piperidina del Paso H, se preparo el compuesto del título.
HPLC/MS (ESI): m/z 578 (M+1).

EJEMPLO 66G

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-benzil-4-etiltiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5096 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 65, Pasos H e I, pero sustituyendo di-hidrocloruro 4-(2-benzil-4-etiltiazol-5-il)piperidina del Paso H, se preparo el compuesto del título.
HPLC/MS (ESI): m/z 592 (M+1).

EJEMPLO 66H

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-metoxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 65, Pasos H e I, pero sustituyendo di-hidrocloruro 4-(3-(4-metoxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidina del Paso H, se preparo el compuesto del título.
HPLC/MS (ESI): m/z 605 (M+1).

EJEMPLO 66I

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-trifluorometilbenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 65, Pasos H e I, pero sustituyendo di-hidrocloruro 4-(3-(4-trifluorometilbenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidina del Paso H, se preparo el compuesto

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5995 de Nov. 23/82
Ministerio de Justicia

del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 643 (M+1).

EJEMPLO 66J

Sal tetra-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(piridin-3-ilmetil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 65, Pasos H e I, pero sustituyendo tri-hidrocloruro 4-(3-(piridin-3-ilmetil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidina del Paso H, se preparo el compuesto del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 576 (M+1).

EJEMPLO 66K

Sal tetra-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(piridin-3-ilmetil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 65, Pasos H e I, pero sustituyendo tri-hidrocloruro 4-(3-(piridin-3-ilmetil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina del Paso H, se preparo el compuesto del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 548 (M+1).

EJEMPLO 66L

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-clorobenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 65, Pasos H e I, pero sustituyendo dihidrocloruro 4-(3-(4-clorobenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidina del Paso H, se preparo el compuesto del título. HPLC/MS (ESI): m/z 609 (M+1), 611 (M+3).

EJEMPLO 66M

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(3-fluorobenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 65, Pasos H e I, pero sustituyendo dihidrocloruro 4-(3-(4-fluorbenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidina del Paso H, se preparo el compuesto del título. HPLC/MS (ESI): m/z 593 (M+1).

EJEMPLO 66N

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(3,5-difluorobenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 65, Pasos H e I, pero sustituyendo dihidrocloruro 4-(3-(3,5-difluorbenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidina del Paso H, se preparo el compuesto del título.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5393 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

HPLC/MS (ESI): m/z 611 (M+1).

EJEMPLO 66O

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-benzilpiridin-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 65, Pasos H e I, pero sustituyendo di-hidrocloruro 4-(3-(3,5-difluorbenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidina del Paso H, se preparo el compuesto del título. HPLC/MS (ESI): m/z 611 (M+1).

EJEMPLO 66P

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-cianobenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 65, Pasos H e I, pero sustituyendo di-hidrocloruro 4-(3-(4-cianobenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidina del Paso H, se preparo el compuesto del título. HPLC/MS (ESI): m/z 600 (M+1).

EJEMPLO 66Q

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(ciclohexilmetil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-

GUABRIEL ROEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5906 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 65, Pasos H e I, pero sustituyendo dihidrocloruro 4-(3-(ciclohexilmetil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidina del Paso H, se preparo el compuesto del título. HPLC/MS (ESI): m/z 581 (M+1).

EJEMPLO 66R

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-etoxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 65, Pasos H e I, pero sustituyendo dihidrocloruro 4-(3-(4-etoxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidina del Paso H, se preparo el compuesto del título. HPLC/MS (ESI): m/z 619 (M+1).

EJEMPLO 66S

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-trifluorometoxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 65, Pasos H e I, pero sustituyendo dihidrocloruro 4-(3-(4-trifluorometoxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidina del Paso H, se preparo el compuesto

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5096 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 659 (M+1).

EJEMPLO 66T

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-((4-benzil)-2-etil-(1H)-imidazol-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 65, Pasos H e I, pero sustituyendo di-hidrocloruro 4-((4-benzil)-2-1-etil-(1H)-imidazol-1-il))piperidina del Paso H, se preparo el compuesto del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 575 (M+1).

EJEMPLO 66U

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-((3-benzil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 65, Pasos H e I, pero sustituyendo di-hidrocloruro 4-((3-benzil)-1,2,4-oxadiazol-1-il))piperidina del Paso H, se preparo el compuesto del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 549 (M+1).

EJEMPLO 66V

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-((2-benzil)-4-etil-oxazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 65, Pasos H e I, pero sustituyendo di-hidrocloruro 4-((2-benzil)-4-etil-oxazol-5-il))piperidina del Paso H, se preparo el compuesto del título.
HPLC/MS (ESI): m/z 576 (M+1).

EJEMPLO 66W

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(imidazol[1,2-A]piridin-3-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 65, Pasos H e I, pero sustituyendo di-hidrocloruro 4-(imidazol[1,2-A]piridin-3-il))piperidina del Paso H, se preparo el compuesto del título.
HPLC/MS (ESI): m/z 507 (M+1).

EJEMPLO 66X

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(6-trifluorometilimidazol[1,2-A]piridin-3-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 65, Pasos H e I, pero sustituyendo di-

ABRIL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

hidrocloruro 4-(6-trifluorometilimidazol[1,2-A]piridin-3-il))piperidina del Paso H, se preparo el compuesto del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 575 (M+1).

EJEMPLO 66Y

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(6-etilimidazol[1,2-A]piridin-3-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 65, Pasos H e I, pero sustituyendo di-hidrocloruro 4-(6-etilimidazol[1,2-A]piridin-3-il))piperidina del Paso H, se preparo el compuesto del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 535 (M+1).

EJEMPLO 66Z

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-metilsulfonilbenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 65, Pasos H e I, pero sustituyendo di-hidrocloruro 4-(3-(4-metilsulfonilbenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidina del Paso H, se preparo el compuesto del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 653 (M+1).

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

EJEMPLO 66AA

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-metilbenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 589.4 (M+1), R_t = 1.62 min.

EJEMPLO 66BB

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-etilbenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 603.5 (M+1), R_t = 1.68 min.

EJEMPLO 66CC

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-isopropilbenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 617.4 (M+1), R_t = 1.82 min.

EJEMPLO 66DD

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-t-butilbenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

HPLC/MS (ESI): m/z 631.7 (M+1), R_t = 1.93 min.

EJEMPLO 66EE

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(3-metoxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 605.7 (M+1), R_t = 1.51 min.

EJEMPLO 66FF

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(3-difluorometoxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 641.5 (M+1), R_t = 1.68 min.

EJEMPLO 66GG

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-isopropoxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 633.4 (M+1), R_t = 1.66 min.

EJEMPLO 66HH

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(3,4-metilenodioxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-

ABDIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 619.5 (M+1), R_t = 1.51 min.

EJEMPLO 66II

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(3,4-dimetoxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 635.5 (M+1), R_t = 1.46 min.

EJEMPLO 66JJ

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(3-etoxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 619.6 (M+1), R_t = 1.60 min.

EJEMPLO 66KK

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(2-naftil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 625.6 (M+1), R_t = 1.75 min.

EJEMPLO 66LL

ABDIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(1-naftil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 625.6 (M+1), R_t = 1.71 min.

EJEMPLO 66MM

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(3-fluoro-4-metoxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 623.7 (M+1), R_t = 1.58 min.

EJEMPLO 66NN

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(3-fluoro-4-etoxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 637.6 (M+1), R_t = 1.68 min.

EJEMPLO 66OO

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(3-ciano-4-metoxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 630.7 (M+1), R_t = 1.53 min.

ISABEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de [illegible]
Ministerio de Justicia

EJEMPLO 66PP

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-ciclobutoxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 645.5 (M+1), R_t = 1.79 min.

EJEMPLO 66QQ

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(benzofuran-6-ilmetil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 615.5 (M+1), R_t = 1.55 min.

EJEMPLO 66RR

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(2,3-dihidrobenzofuran-6-ilmetil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 617.5 (M+1), R_t = 1.47 min.

EJEMPLO 66SS

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-benziloxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

ABRIL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5896 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

HPLC/MS (ESI): m/z 681.5 (M+1), R_t = 1.64 min.

EJEMPLO 66TT

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-hidroxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 591.6 (M+1), R_t = 1.29 min.

EJEMPLO 66UU

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-etoxibenzil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 591.6 (M+1), R_t = 1.53 min.

EJEMPLO 66VV

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-etoxibenzil)-1-(2-fluoroet-1-il)-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 637 (M+1), R_t = 1.60 min.

EJEMPLO 66WW

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-ciclopropoxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-

ISABEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5396 de Nov. 23/92
Ministerio de Justicia

il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 631 (M+1), R_t = 1.62 min.

EJEMPLO 66XX

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-fenilbenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 651 (M+1), R_t = 1.80 min.

EJEMPLO 66YY

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-(2,2,2-trifluoroet-1-iloxi)benzil-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 673 (M+1), R_t = 1.69 min.

EJEMPLO 66ZZ

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-acetilbenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 617.5 (M+1), R_t = 1.44 min.

EJEMPLO 66AAA

JOSE ROZEDA CHADID
DIRECTOR GENERAL
Resolución 5995 de Nov. 25/82
Ministerio de Justicia

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-(1-metil-1-hidroxiet-1-il)benzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 633.5 (M+1), R_t = 1.97 min.

EJEMPLO 66BBB

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-etil-(2H)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 539.5 (M+1), R_t = 1.22 min.

EJEMPLO 66CCC

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-metilciclohexilmetil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 595.5 (M+1), R_t = 1.77 min.

EJEMPLO 66DDD

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(piran-4-ilmetil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 583.7 (M+1), R_t = 1.25 min.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov 23/92
Ministerio de Justicia

EJEMPLO 66EEE

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(cicloheptilmetil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 595.7 (M+1), R_t = 1.68 min.

EJEMPLO 66FFF

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-((1,1-dioxotiopiran-4-il)metil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 631.5 (M+1), R_t = 1.33 min.

EJEMPLO 66GGG

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(4-fluorobenzil)tiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 582 (M+1).

EJEMPLO 66HHH

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(4-fluorobenzil)-4-metiltiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

HPLC/MS (ESI): m/z 596 (M+1).

EJEMPLO 66III

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(4-fluorobenzil)-4-etiltiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 610 (M+1).

EJEMPLO 66JJJ

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(4-clorobenzil)tiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 598, 600 (M+1, M+3).

EJEMPLO 66KKK

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(4-clorobenzil)-4-metiltiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 612, 614 (M+1, M+1).

EJEMPLO 66LLL

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(4-clorobenzil)-4-etiltiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5995 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 626, 628 (M+1, M+1).

EJEMPLO 66MMM

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(4-trifluorometilbenzil)tiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 632 (M+1).

EJEMPLO 66NNN

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(4-trifluorometilbenzil)-4-metiltiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 646 (M+1).

EJEMPLO 66OOO

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(4-trifluorometilbenzil)-4-etiltiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 660 (M+1).

EJEMPLO 66PPP

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(2,4-difluorobenzil)tiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 600 (M+1).

EJEMPLO 66QQQ

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(2,4-difluorobenzil)-4-metiltiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 614 (M+1).

EJEMPLO 66RRR

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(2,4-difluorobenzil)-4-etiltiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 628 (M+1).

EJEMPLO 66SSS

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(2,4-diclorobenzil)tiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 630, 632, 634 (M+1, M+3, M+5).

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5096 de Nov. 23/82
Ministerio de Justicia

EJEMPLO 66TTT

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(2,4-diclorobenzil)-4-metiltiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 644, 646, 648 (M+1, M+3, M+5).

EJEMPLO 66UUU

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(2,4-diclorobenzil)-4-etiltiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 658, 660, 662 (M+1, M+3, M+5).

EJEMPLO 66VVV

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(3-trifluorometilbenzil)tiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 632 (M+1).

EJEMPLO 66WWW

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(3-trifluorometilbenzil)-4-metiltiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

ISABEL BUESA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

HPLC/MS (ESI): m/z 646 (M+1).

EJEMPLO 66XXX

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(3-trifluorometilbenzil)-4-etiltiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 660 (M+1).

EJEMPLO 66YYY

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(3,4-difluorobenzil)tiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 600 (M+1).

EJEMPLO 66ZZZ

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(3,4-difluorobenzil)-4-metiltiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 614 (M+1).

EJEMPLO 66AAAA

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(3,4-difluorobenzil)-4-etiltiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-

ABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5396 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 628 (M+1).

EJEMPLO 66BBBB

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(3,4-diclorobenzil)tiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 630, 632, 634 (M + 1, M + 3, M + 5)

EJEMPLO 66CCCC

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(3,4-diclorobenzil)-4-metiltiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 644, 646, 648 (M + 1, M + 3, M + 5)

EJEMPLO 66DDDD

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(3,4-diclorobenzil)-4-etiltiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 658, 660, 662 (M + 1, M + 3, M + 5)

EJEMPLO 66EEEE

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 23/32
Ministerio de Justicia

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(3,5-difluorobenzil)tiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 600 (M + 1).

EJEMPLO 66FFFF

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(3,5-difluorobenzil)-4-metiltiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 614 (M + 1).

EJEMPLO 66GGGG

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(3,5-difluorobenzil)-4-etiltiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 628 (M + 1).

EJEMPLO 66HHHH

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(ciclohexilmetil)tiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 570 (M + 1).

ISRAEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 3996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

EJEMPLO 66IIII

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(ciclohexilmetil)-4-etiltiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 598 (M + 1).

EJEMPLO 66JJJJ

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(2-clorobenzil)tiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 598, 600 (M + 1, M + 3).

EJEMPLO 66KKKK

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(2-clorobenzil)-4-etiltiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 626, 628 (M + 1, M + 1).

EJEMPLO 66LLLL

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(3-clorobenzil)tiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 598, 600 (M + 1, M + 3).

C. [illegible] RUBA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5995 de Nov. 29/32
Ministerio de Justicia

EJEMPLO 66MMMM

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(3-clorobenzil)-4-etiltiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina
HPLC/MS (ESI): m/z 626, 628 (M + 1, M + 1).

EJEMPLO 66NNNN

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(3-fluorobenzil)tiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina
HPLC/MS (ESI): m/z 582 (M + 1).

EJEMPLO 66OOOO

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(3-fluorobenzil)-4-etiltiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina
HPLC/MS (ESI): m/z 610 (M + 1).

EJEMPLO 66PPPP

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(2-fluorobenzil)tiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina
HPLC/MS (ESI): m/z 582 (M + 1).

EJEMPLO 66QQQQ

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(2-fluorobenzil)-4-etiltiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 610 (M + 1).

EJEMPLO 66RRRR

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(2-trifluorometilbenzil)tiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 632 (M + 1).

EJEMPLO 66SSSS

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(2-trifluorometilbenzil)-4-etiltiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 660 (M + 1).

EJEMPLO 66TTTT

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(4-trifluorometilbenzil)tiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 648 (M + 1).

EJEMPLO 66UUUU

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(4-trifluorometilbenzil)-4-etiltiazol-5-il)piperidin-1-

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/32
Ministerio de Justicia

il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina
HPLC/MS (ESI): m/z 676 (M + 1).

EJEMPLO 66VVVV

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(4-metilsulfonilbenzil)tiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina
HPLC/MS (ESI): m/z 642 (M + 1).

EJEMPLO 66WWWW

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(4-metilsulfonilbenzil)-4-etiltiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina
HPLC/MS (ESI): m/z 670 (M + 1).

EJEMPLO 66XXXX

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(4-nitrobenzil)tiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina
HPLC/MS (ESI): m/z 609 (M + 1).

EJEMPLO 66YYYY

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(4-nitrobenzil)-4-etiltiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina
HPLC/MS (ESI): m/z 637 (M + 1).

TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

EJEMPLO 66ZZZZ

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(4-etoxibenzil)tiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina
HPLC/MS (ESI): m/z 608 (M + 1).

EJEMPLO 66AAAAA

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(4-etoxibenzil)-4-etiltiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina
HPLC/MS (ESI): m/z 636 (M + 1).

EJEMPLO 66BBBBB

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(4-isopropilbenzil)tiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina
HPLC/MS (ESI): m/z 606 (M + 1).

EJEMPLO 66CCCCC

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(4-isopropilbenzil)-4-etiltiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina
HPLC/MS (ESI): m/z 634 (M + 1).

EJEMPLO 66DDDDD

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5396 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(4-metoxibenzil)tiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 594 (M + 1).

EJEMPLO 66EEEEE

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(4-metoxibenzil)-4-etiltiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 622 (M + 1).

EJEMPLO 66FFFFF

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(7-propilimidazol[1,2-A]piridin-3-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 549 (M + 1).

EJEMPLO 66GGGGG

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(7-t-butilimidazol[1,2-A]piridin-3-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 563 (M + 1).

EJEMPLO 66HHHHH

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(6-cloroimidazol[1,2-A]piridin-3-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-

ABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 541, 543 (M + 1, M + 3).

EJEMPLO 66IIIII

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-etil-5,6,7,8-tetrahidroimidazol[1,2-A]piridin-3-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 539 (M + 1).

EJEMPLO 66JJJJJ

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(6-fluoroimidazol[1,2-A]piridin-3-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 525 (M + 1).

EJEMPLO 66KKKKK

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(6-fluoro-7-metilimidazol[1,2-A]piridin-3-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 539 (M + 1).

EJEMPLO 66LLLLL

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-etilimidazol[1,2-A]piridin-3-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 535 (M + 1).

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

EJEMPLO 66MMMMM

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(2-tienil-4-etiltiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina
HPLC/MS (ESI): m/z 598 (M + 1).

EJEMPLO 66NNNNN

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(3-tienil-4-etiltiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina
HPLC/MS (ESI): m/z 598 (M + 1).

EJEMPLO 66OOOOO

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(3-piridil-4-etiltiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina
HPLC/MS (ESI): m/z 593 (M + 1).

EJEMPLO 66PPPPP

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-benzil-(2H)tetrazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina
HPLC/MS (ESI): m/z 549 (M + 1).

EJEMPLO 66QQQQQ

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5595 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(1,3-dietil-4-metil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 527 (M + 1).

EJEMPLO 66QQQQQ

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(1-etil-3,4-dimetil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 513 (M + 1).

EJEMPLO 66SSSSS

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(1,3-dimetil-3-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 513 (M + 1).

EJEMPLO 66TTTTT

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-trifluorometilsulfonilbenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 707 (M + 1).

EJEMPLO 66UUUUU

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(1,3-dimetil-

ISABEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5990 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

3-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

HPLC/MS (ESI): m/z 513 (M + 1).

EJEMPLO 67

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(S)-3-(S)-((4-(3-(benzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 65, Pasos G, H e I, pero sustituyendo N-metil-N-(1-(S)-3-(S)-hidroximetil-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina t-butil ester (isómero R_f inferior del Paso F), se preparo el compuesto del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 575 (M + 1).

EJEMPLO 67A

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(S)-3-(S)-((4-(3-(3,4-difluorobenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 67, pero sustituyendo di-hidrocloruro 4-(3-(3,4-difluorobenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidina del Paso H, se preparo el compuesto del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 597 (M + 1).

EJEMPLO 67B

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(S)-3-(S)-((4-(2-(4-fluorofenilsulfonil)et-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 67, pero sustituyendo di-hidrocloruro 4-(3-(2-(4-fluorofenilsulfonil)et-1-il)piperidina del Paso H, se preparo el compuesto del título.
HPLC/MS (ESI): m/z 577 (M + 1).

EJEMPLO 68

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(benzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 65, Pasos E-I, pero sustituyendo (R)-etilglicina-t-butil ester del paso E y utilizando el isómero R_f superior del Paso F, se preparo el compuesto del título.
HPLC/MS (ESI): m/z 561 (M + 1).

EJEMPLO 69

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(benzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-norvalina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 65, Pasos E-I, pero sustituyendo D-

MARIA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

norvalina-t-butil ester del paso E y utilizando el isómero Rf superior del Paso F, se preparo el compuesto del título. HPLC/MS (ESI): m/z 575 (M + 1).

EJEMPLO 70

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(benzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-leucina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 65, Pasos E-I, pero sustituyendo D-leucina-t-butil ester del paso E y utilizando el isómero Rf superior del Paso F, se preparo el compuesto del título. HPLC/MS (ESI): m/z 589 (M + 1).

EJEMPLO 71

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 65, Pasos E-I, pero sustituyendo D-leucina-t-butil ester del paso E y utilizando el isómero Rf superior del Paso F, y sustituyendo la piperidina apropiada del Paso H, se prepararon los siguientes compuestos del título.

EJEMPLO 71A

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-metilsulfonilbenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-leucina

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5396 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

HPLC/MS (ESI): m/z 667 (M + 1).

EJEMPLO 71B

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-trifluorometoxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-leucina
HPLC/MS (ESI): m/z 673 (M + 1).

EJEMPLO 71C

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(ciclohexilmetil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-leucina
HPLC/MS (ESI): m/z 595 (M + 1).

EJEMPLO 71D

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(benzil)-4-etil-tiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-leucina
HPLC/MS (ESI): m/z 606 (M + 1).

EJEMPLO 71E

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(4-fluorobenzil)-4-etil-tiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-leucina
HPLC/MS (ESI): m/z 624 (M + 1).

ADRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

EJEMPLO 71F

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(4-trifluorometilbenzil)-4-etil-tiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-leucina
HPLC/MS (ESI): m/z 674 (M + 1).

EJEMPLO 71G

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(ciclohexilsulfonil)et-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-leucina
HPLC/MS (ESI): m/z 579 (M + 1).

EJEMPLO 71H

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-metoxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-leucina
HPLC/MS (ESI): m/z 619 (M + 1).

EJEMPLO 71I

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(3-metoxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-leucina
HPLC/MS (ESI): m/z 619.4 (M + 1), R_t = 1.57 min.

EJEMPLO 71J

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5596 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-etoxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-leucina

HPLC/MS (ESI): m/z 633.6 (M + 1).

EJEMPLO 71K

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(3-etoxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-leucina

HPLC/MS (ESI): m/z 633.7 (M + 1), R_t = 1.66 min.

EJEMPLO 71L

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-isopropoxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-leucina

HPLC/MS (ESI): m/z 647.9 (M + 1), R_t = 1.69 min.

EJEMPLO 71M

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-ciclopropoxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-leucina

HPLC/MS (ESI): m/z 645.9 (M + 1), R_t = 1.66 min.

EJEMPLO 71N

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-difluorometoxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-leucina
HPLC/MS (ESI): m/z 655.4 (M + 1), R_t = 1.66 min.

EJEMPLO 71O

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-ciclobutoxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-leucina
HPLC/MS (ESI): m/z 659 (M + 1), R_t = 1.29 min.

EJEMPLO 71P

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-benziloxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-leucina
HPLC/MS (ESI): m/z 695 (M + 1), R_t = 1.68 min.

EJEMPLO 71Q

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-hidroxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-leucina
HPLC/MS (ESI): m/z 605 (M + 1), R_t = 1.35 min.

EJEMPLO 71R

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-etoxibenzil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-leucina
HPLC/MS (ESI): m/z 605.6 (M + 1), R_t = 1.57 min.

ISABEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

EJEMPLO 71S

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-leucina
HPLC/MS (ESI): m/z 687 (M + 1), R_t = 1.73 min.

EJEMPLO 71T

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(3,4-metilenodioxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-leucina
HPLC/MS (ESI): m/z 633.8 (M + 1), R_t = 1.60 min.

EJEMPLO 71U

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(3,4-dimetoxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-leucina
HPLC/MS (ESI): m/z 649.6 (M + 1), R_t = 1.47 min.

EJEMPLO 71V

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(3-fluoro-4-metoxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-leucina
HPLC/MS (ESI): m/z 637 (M + 1), R_t = 1.64 min.

EJEMPLO 71W

ADIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(3-fluoro-4-etoxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-leucina
HPLC/MS (ESI): m/z 651 (M + 1), R_t = 1.75 min.

EJEMPLO 71X

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(3-ciano-4-metoxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-leucina
HPLC/MS (ESI): m/z 644.7 (M + 1), R_t = 1.60 min.

EJEMPLO 71Y

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(benzofuran-6-il)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-leucina
HPLC/MS (ESI): m/z 629 (M + 1), R_t = 1.60 min.

EJEMPLO 71Z

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(2-dihidrobenzofuran-6-il)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-leucina
HPLC/MS (ESI): m/z 631 (M + 1), R_t = 1.53 min.

EJEMPLO 71AA

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-metilbenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-

[illegible] CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5396 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-leucina

HPLC/MS (ESI): m/z 603.6 (M + 1), R_t = 1.68 min.

EJEMPLO 71BB

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-etilbenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-leucina

HPLC/MS (ESI): m/z 617 (M + 1), R_t = 1.73 min.

EJEMPLO 71CC

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-isopropilbenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-leucina

HPLC/MS (ESI): m/z 631.7 (M + 1), R_t = 1.90 min.

EJEMPLO 71DD

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-t-butilbenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-leucina

HPLC/MS (ESI): m/z 645.7 (M + 1), R_t = 1.95 min.

EJEMPLO 71EE

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(1-naftil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-leucina

HPLC/MS (ESI): m/z 639.7 (M + 1), R_t = 1.77 min.

CHEDID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 20/82
Ministerio de Justicia

EJEMPLO 71FF

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(2-naftil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-leucina

HPLC/MS (ESI): m/z 639.7 (M + 1), R_t = 1.86 min.

EJEMPLO 71GG

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-fenilbenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-leucina

HPLC/MS (ESI): m/z 665 (M + 1), R_t = 1.84 min.

EJEMPLO 71HH

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(piran-4-ilmetil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-leucina

HPLC/MS (ESI): m/z 597.7 (M + 1), R_t = 1.33 min.

EJEMPLO 71II

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(cicloheptilmetil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-leucina

HPLC/MS (ESI): m/z 609.7 (M + 1), R_t = 1.71 min.

EJEMPLO 72

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5393 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Sal tri-hidrocloruro N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(benzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-(R)-t-butilglicina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 65, Pasos E-I, pero sustituyendo (R)-t-butilglicina t-butil ester del paso E, omitiendo el Paso F y utilizando el isómero R_f superior del Paso E, se preparo el compuesto del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 575 (M + 1).

EJEMPLO 73

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 72 y Ejemplo 65, Pasos E-I, pero sustituyendo (R)-t-butilglicina t-butil ester del paso E, y omitiendo el Paso F y utilizando el isómero R_f superior del Paso E (como sucede en el Ejemplo 72), y sustituyendo la piperidina apropiada del Paso H, se preparon los siguientes compuestos del título.

EJEMPLO 73A

Sal tri-hidrocloruro N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-trifluorometilbenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-(R)-t-butilglicina

HPLC/MS (ESI): m/z 643 (M + 1).

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5890 de Nov. 29/02
Ministerio de Justicia

EJEMPLO 73B

Sal tri-hidrocloruro N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-fluorobenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-(R)-t-butilglicina

HPLC/MS (ESI): m/z 593 (M + 1).

EJEMPLO 73C

Sal tri-hidrocloruro N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(benzil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-(R)-t-butilglicina

HPLC/MS (ESI): m/z 547 (M + 1).

EJEMPLO 73D

Sal tri-hidrocloruro N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(benzil)-4-etil-tiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-(R)-t-butilglicina

HPLC/MS (ESI): m/z 592 (M + 1).

EJEMPLO 73E

Sal tri-hidrocloruro N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(ciclohexilmetil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-(R)-t-butilglicina

HPLC/MS (ESI): m/z 581 (M + 1).

EJEMPLO 73F

ISABEL ROJAS CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5596 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Sal tri-hidrocloruro N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-metilbenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-(R)-t-butilglicina

HPLC/MS (ESI): m/z 589 (M + 1).

EJEMPLO 73G

Sal tri-hidrocloruro N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-isopropilbenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-(R)-t-butilglicina

HPLC/MS (ESI): m/z 617 (M + 1).

EJEMPLO 73H

Sal tri-hidrocloruro N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-t-butilbenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-(R)-t-butilglicina

HPLC/MS (ESI): m/z 631 (M + 1).

EJEMPLO 73I

Sal tri-hidrocloruro N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(3-etoxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-(R)-t-butilglicina

HPLC/MS (ESI): m/z 619 (M + 1).

EJEMPLO 73J

Sal tri-hidrocloruro N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-etoxibenzil)-1-

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5595 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-(R)-t-butilglicina

HPLC/MS (ESI): m/z 619 (M + 1).

EJEMPLO 73K

Sal tri-hidrocloruro N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-isopropiloxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-(R)-t-butilglicina

HPLC/MS (ESI): m/z 633 (M + 1).

EJEMPLO 73L

Sal tri-hidrocloruro N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-difluorometoxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-(R)-t-butilglicina

HPLC/MS (ESI): m/z 641 (M + 1).

EJEMPLO 73M

Sal tri-hidrocloruro N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(2-naftilbenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-(R)-t-butilglicina

HPLC/MS (ESI): m/z 625 (M + 1).

EJEMPLO 74

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(benzil)-

ADRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-(R)-t-butilglicina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 65, Pasos E-I, pero sustituyendo (R)-t-butilglicina t-butil ester del paso E, y utilizando el isómero R_f superior del Paso F, se preparo el compuesto del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 589 (M + 1).

EJEMPLO 75

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 74 y Ejemplo 65, Pasos E-I, pero sustituyendo (R)-t-butilglicina t-butil ester del paso E, y utilizando el isómero R_f superior del Paso F, y sustituyendo la piperidina apropiada del Paso H, se preparon los siguientes compuestos del título.

EJEMPLO 75A

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-trifluorometilbenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-(R)-t-butilglicina

HPLC/MS (ESI): m/z 657 (M + 1).

EJEMPLO 75B

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-

PETRA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

fluorobenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-(R)-t-butilglicina
HPLC/MS (ESI): m/z 607 (M + 1).

EJEMPLO 75C

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(3,4-difluorobenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-(R)-t-butilglicina
HPLC/MS (ESI): m/z 625 (M + 1).

EJEMPLO 75D

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-metoxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-(R)-t-butilglicina
HPLC/MS (ESI): m/z 619 (M + 1).

EJEMPLO 75E

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(ciclohexilmetil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-(R)-t-butilglicina
HPLC/MS (ESI): m/z 595 (M + 1).

EJEMPLO 75F

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(benzil)-

ABDEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-(R)-t-butilglicina

HPLC/MS (ESI): m/z 561 (M + 1).

EJEMPLO 75G

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-etoxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-(R)-t-butilglicina

HPLC/MS (ESI): m/z 633 (M + 1).

EJEMPLO 75H

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(benzil)-4-etil-tiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-(R)-t-butilglicina

HPLC/MS (ESI): m/z 606 (M + 1).

EJEMPLO 75I

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(4-fluorobenzil)-4-etil-tiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-(R)-t-butilglicina

HPLC/MS (ESI): m/z 624 (M + 1).

EJEMPLO 75J

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(4-trifluorometilbenzil)tiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-(R)-t-butilglicina

ABRIL ROZA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

HPLC/MS (ESI): m/z 646 (M + 1).

EJEMPLO 75K

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(3-trifluorometilbenzil)-4-etiltiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-(R)-t-butilglicina

HPLC/MS (ESI): m/z 674 (M + 1).

EJEMPLO 75L

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(3,4-diclorobenzil)-4-etiltiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-(R)-t-butilglicina

HPLC/MS (ESI): m/z 673, 675, 677 (M + 1, M + 3, M + 4).

EJEMPLO 75M

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(4-clorobenzil)-4-etiltiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-(R)-t-butilglicina

HPLC/MS (ESI): m/z 624, 262 (M + 1, M + 3).

EJEMPLO 75N

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(2,4-difluorobenzil)-4-etiltiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-(R)-t-butilglicina

HPLC/MS (ESI): m/z 642 (M + 1).

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/32
Ministerio de Justicia

EJEMPLO 750

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(3,4-difluorobenzil)-4-etiltiazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-(R)-t-butilglicina
HPLC/MS (ESI): m/z 642 (M + 1).

EJEMPLO 76

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(benzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(fenil)ciclopent-1-il)-D-valina.

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 65, Pasos A-I, pero sustituyendo metil trans-cinnamato del Paso A y utilizando el isómero R_f superior del Paso F, se preparo el compuesto del título.
HPLC/MS (ESI): m/z 557 (M + 1).

EJEMPLO 77

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(benzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(R)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-L-valina.

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 65, Pasos D-I, pero sustituyendo el enanciómero más rápido (-) del Paso C en el Paso De, L-valina del Paso E y utilizando el isómero R_f superior del Paso F, se preparo el compuesto del título.

ABDIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

HPLC/MS (ESI): m/z 575 (M + 1).

EJEMPLO 78

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(benzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-1-ácido aminociclopentanocarboxílico.

Paso A: 3-(S)-(benziloximetil)-4-(R)-(3-fluorofenil)-1-metilenociclopentano

A una solución de 3-(S)-(hidroximetil)-4-(R)-(3-fluorofenil)-1-metilenociclopentano (3.11 g, 16.5 mmol) del Ejemplo 65, Paso C en DMF (100 mL) se le adicionó bromuro de benzilo (4.24 g, 24.8 mmol) y luego hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0.73 g, 18.2 mmol) por porciones durante 5 minutos. la reacción se agito a temperatura ambiente durante 16 horas, luego se diluyo con eter (100 mL) y se neutralizo lentamente hasta conformar el bicarbonato de sodio acuoso (200 mL). Las capas fueron separadas y la solución acuosa se extrajo con eter. Las capas orgánicas se lavaron 3 veces con agua, luego sal muera, se secaron sobre sulfato de sodio y concentraron. El residuo (7 g) fue purificado por FC utilizando 0.5-1% etil acetato en hexanos hasta lograr el compuestos del título (2.32 g).

Paso B: 3-(S)-(benziloximetil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopentanona

Una solución de 3-(S)-(benziloximetil)-4-(R)-(3-fluorofenil)-1-metilenociclopentano (0.77 g, 2.75 mmol) del

ABRIL PUERTA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5506 de Nov. 29/02
Ministerio de Justicia

Paso A en metanol (30 mL) se enfrío a -70°C y se paso el ozono burbujeante a través de la solución hasta cuando se logro persistencia del color azul. El ozono en exceso fue removido con un chorro de nitrógeno y luego se adicionó dimetil sulfuro (5 mL) y se dejo calentar la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se adicionaron varias gotas de 2N HCl y la solución se agito durante 15 minutos hasta convertir el metil quetal en la cetona deseada. El metanol se removió al vacío y el residuo se diluyo con agua, bicarbonato de sodio acuoso y eter). Las capas se separaron y la solución acuosa se extrajo con eter. Las capas orgánicas se lavaron con agua, sal muera, luego se secaron en sulfato de sodio y concentraron. El residuo fue purificado por FC utilizando 10% etil acetato en hexanos hasta lograr el compuesto del título (0.88 g).

Paso C: t-Butil-N-(1-(R y S)-3-(S)-(benziloximetil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-1-aminociclopentanocarboxilato.

A una mezcla de 3-(S)-(benziloximetil)-4-(R)-(3-fluorofenil)ciclopentanona (365 mg, 1.3 mmol) del Paso B y t-butil-1-aminociclopentanocarboxilato (349 mg, 1.8 mmol) se le agrego 5 mL de tetra-t-butóxido de titanio a temperatura ambiente. Después de 2 horas la reacción se diluyo con metanol (2 mL) y borohidruro de sodio (48 mg, 1.3 mmol) se le adicionó. La reacción se agito durante 0.5 horas, se diluyo con agua, se filtro y concentro. El residuo fue tomado en agua y se extrajo dos veces con etil acetato. Las capas orgánicas fueron lavadas con sal muera, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas. El residuo fue purificado por FC

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5536 de Nov. 29/32
Ministerio de Justicia

utilizando 1% TEA en 20% etil acetato en hexanos hasta lograr el compuesto del título (275 mg) en forma de mezcla de isómero C-1.

(Nota: La reacción es más rápida utilizando tetra-isopropóxido de titanio, especialmente con más aminas obstaculizadas, sin embargo, la trans esterificación hacia el isopropil ester puede ocurrir en la reacción antes descrita, especialmente con menos aminas obstaculizadas).

Paso D: t-Butil-N-Metil-N-(1-(R y S)-3-(S)-(benziloximetil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-1-aminociclopentanocarboxilato.

A una solución de t-Butil-N-(1-(R y S)-3-(S)-(benziloximetil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-1-aminociclopentanocarboxilato (635 mg, 1.4 mmol) del Paso C en DCE (25 mL) se le adicionó ácido acético (0.117 mL, 2.0 mmol), 37% formaldehido acuoso (0.22 mL, 2.7 mmol) y luego triaceotixborohidruro de sodio (576 mg, 2.7 mmol). Después de 1.5 horas, la reacción se diluyo con solución de bicarbonato de sodio acuosa, se extrajo 3 veces con DCM, se lavo con sal muera, se seco sobre sulfato de sodio y concentro. El residuo fue purificado por FC utilizando 15% etil acetato en hexanos hasta lograr el compuesto del título (678 mg) en forma de mezcla de isómeros C-1.

Paso E: t-Butil-N-Metil-N-(1-(R y S)-3-(S)-(benziloximetil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-1-aminociclopentanocarboxilato.

A una mezcla de N-(1-(R y S)-3-(S)-(benziloximetil)-4-

ABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5096 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-1-aminociclopentanocarboxilato (678 mg, 0.1.4 mmol) del Paso D, ácido acético (0.080 mL, 0.1.4 mmol) y 20% hidróxido de paladio sobre carbono (200 mg) en metanol (6 mL) se agito bajo 50 psi hidrógeno durante 4 días. La reacción fue filtrada, lavada con metanol y concentrada. El residuo fue tomado en agua y extraído 3x con DCM. Las capas orgánicas se lavaron con sal muera, se secaron sobre sulfato de sodio y concentraron. El residuo fue purificado por FC utilizando 50-60% etil acetato en hexanos hasta lograr la separación de los isómeros del compuesto del título C-1, nivel superior R_f (145 mg) y nivel inferior R_f (275 mg).

Paso F: t-Butil-N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-(formil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-1-aminociclopentanocarboxilato.

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 65, Paso G, t-butil-N-metil-N-(1-(R)-3-(S)-(hidroximetil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-1-aminociclopentanocarboxilato (100 mg) del Paso E (producto Rf superior), se convirtió en el compuesto del título (100 mg crudo).

Paso G: t-Butil-N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(benzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-1-aminociclopentanocarboxilato.

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 65, Paso H, t-butil-N-metil-N-(1-(R)-3-(S)-(formil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-1-

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5066 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

aminociclopentanocarboxilato (50 mg) del Paso F (derivado del producto Rf superior del Paso E), se convirtió en el compuesto del título (113 mg).

Paso H: Sal ácida tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(benzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-1-ácido aminociclopentanocarboxílico

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 65, Paso I, t-butil-N-metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(benzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-1-aminociclopentanocarboxilato (113 mg) del Paso G (derivado del producto Rf superior del Paso E), se convirtió en el compuesto del título (30 mg) en forma de isómero sencillo. HPLC/MS (ESI): m/z 587.5 (M + 1), R_t = 1.51 min.

EJEMPLO 79

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(S)-3-(S)-((4-(3-(benzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-flurofenil)ciclopent-1-il)-1-ácido carboxílico aminociclopentano.

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 78, pero sustituyendo el isómero R_f inferior del Paso E, se preparo el compuesto del título. HPLC/MS (ESI): m/z 587.5 (M + 1), R_t = 1.53 min.

EJEMPLO 80

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5896 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(benzil)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-flurofenil)ciclopent-1-il)-1-ácido carboxílico aminociclopentano.

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 78, utilizando el isómero R_F superior del Paso E, y sustituyendo (4-(3-(benzil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina en el Paso G, se preparo el compuesto del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 559.5 (M + 1), R_t = 1.46 min.

EJEMPLO 81

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(S)-3-(S)-((4-(3-(benzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-1-ácido carboxílico aminociclopentano.

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 78, utilizando el isómero R_F inferior del Paso E, y sustituyendo (4-(3-(benzil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina en el Paso G, se preparo el compuesto del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 559.5 (M + 1), R_t = 1.46 min.

EJEMPLO 82

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(benzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5995 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

fluorofenil)ciclopent-1-il)-1-ácido carboxílico aminociclopentano.

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 78, omitiendo el Paso D, utilizando el isómero R_f superior del Paso E, se preparo el compuesto del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 573.5 (M + 1), R_t = 1.58 min.

EJEMPLO 83

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(S)-3-(S)-((4-(3-(benzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-1-ácido carboxílico aminociclopentano.

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 78, omitiendo el Paso D, utilizando el isómero R_f superior del Paso E, se preparo el compuesto del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 573.5 (M + 1), R_t = 1.58 min.

EJEMPLO 84

Sal tri-hidrocloruro N-(1-(S o R)-3-(R)-((4-(3-(benzil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(fenil)ciclopent-1-il)-1-ácido carboxílico aminociclopentano.

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 78, omitiendo el Paso D, utilizando el

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5906 de Nov. 29/92
Ministerio de Justicia

isómero R_f superior del Paso E, y sustituyendo (4-(3-(benzil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina en el Paso G, se preparo el compuesto del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 545.5 (M + 1), R_t = 1.55 min.

EJEMPLO 85

Sal tri-hidrocloruro N-(1-(S o R)-3-(S)-((4-(3-(benzil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(fenil)ciclopent-1-il)-1-ácido carboxílico aminociclopentano.

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 78, omitiendo el Paso D, utilizando el isómero R_f superior del Paso E, y sustituyendo (4-(3-(benzil)-(1H)-pirazol-5-il)piperidina en el Paso G, se preparo el compuesto del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 545.5 (M + 1), R_t = 1.64 min.

EJEMPLO 86

Sal tri-hidrocloruro N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(benzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-α,α-dimetilglicina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 78, pero sustituyendo α,α-dimetilglicina t-butil ester en el Paso C y utilizando el isómero R_f superior del Paso E, se preparo el compuesto del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 561.5 (M + 1), R_t = 1.46 min.

C. ABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

EJEMPLO 87

Sal tri-hidrocloruro N-(1-(S)-3-(S)-((4-(3-(benzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-α,α-dimetilglicina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 78, pero sustituyendo α,α-dimetilglicina t-butil ester en el Paso C y utilizando el isómero R_f inferior del Paso E, se preparo el compuesto del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 561.5 (M + 1), R_t = 1.46 min.

EJEMPLO 88

Sal tri-hidrocloruro N-metil-N-(1-(R y S)-3-(S)-((4-(3-(benzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D y L-α-metilleucina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 78, pero sustituyendo D/L-α-metileucina t-butil ester en el Paso C, se preparon todos los cuatro isómeros del compuesto del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 589.5 (M + 1), R_t = 1.64 min.

HPLC/MS (ESI): m/z 589.6 (M + 1), R_t = 1.68 min.

HPLC/MS (ESI): m/z 589.5 (M + 1), R_t = 1.73 min.

HPLC/MS (ESI): m/z 589.5 (M + 1), R_t = 1.62 min.

EJEMPLO 89

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Sal tri-hidrocloruro N-(1-(R y S)-3-(S)-((4-(3-(benzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D y L-α-metilleucina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 78, pero sustituyendo D/L-α-metileucina t-butil ester en el Paso C y omitiendo el Paso D, se prepararon todos los cuatro isómeros del compuesto del título en forma de diasterómeros sencillos bien sea en los Pesos D o E, pero no se hicieron asignaciones esteroquímicas.

HPLC/MS (ESI): m/z 575.5 (M + 1), R_t = 1.52 min.

HPLC/MS (ESI): m/z 575.5 (M + 1), R_t = 1.53 min.

HPLC/MS (ESI): m/z 575.5 (M + 1), R_t = 1.55 min.

HPLC/MS (ESI): m/z 575.5 (M + 1), R_t = 1.58 min.

EJEMPLO 90

Sal tri-hidrocloruro N-Isopropil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(fenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)glicina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 46, pero sustituyendo la acetona en el Paso B y utilizando el isómero superior del Paso B, se preparo el compuesto del titulo.

HPLC/MS (ESI): m/z 495 (M + 1).

EJEMPLO 91

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 3005 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Sal tri-hidrocloruro N-Isopropil-N-(1-(S)-3-(S)-((4-(3-(fenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)glicina

Aplicando esencialmente el mismo procedimiento que aparece en el Ejemplo 46, pero sustituyendo la acetona en el Paso B y utilizando el isómero inferior del Paso B, se preparo el compuesto del título.
HPLC/MS (ESI): m/z 495 (M + 1).

EJEMPLO 92

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3,3-difluoro-3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

Paso A: N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3,3-difluoro-3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina benzil ester

El compuesto del título se preparó aplicando procedimientos análogos a los descritos en el EJEMPLO 65, Pasos D-H, sustituyendo D-valina benzil ester por D-valina t-butil ester en el Paso D, y usando 4-(3,3-difluoro-3-(4-fluorofenil)propil)piperidina (del PROCEDIMIENTO 17) del Paso H. Para el compuesto del título se tiene:
ESI-MS 653 (M+H); HPLCA A: 1.98 min.

Paso B: Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3,3-difluoro-3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-

ABRIL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5000 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3,3-difluoro-3-(4-fluorofenil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina (40 mg, 0.061 mmol) del EJEMPLO 92, Paso A, en 95% etanol (4.0 ml) se hidrogeno a presión atmosférica utilizando 10% paladio sobre carbono (10 mg). Después de 2 horas, la mezcla se filtro, el catalizador se lavo con 95% etanol, y el filtrado se evaporo. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna de flash sobre silica gel empacada en CH_2Cl_2. La elusión con 95:5:1 v/v/v $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ seguida por 90:10:2 v/v/v $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ produjo 28 mg del compuesto del título:
ESI-MS 563 (M+H); HPLCA A: 1.69 min.

EJEMPLO 93

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3,3-difluoro-3-(6-metilpiridazin-3-il)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

El compuesto del título se preparó aplicando procedimientos análogos a los descritos en el EJEMPLO 92, utilizando 4-(3,3-difluoro-3-(6-metilpiridazin-3-il)propil)piperidina (del PROCEDIMIENTO 36). Para el compuesto del título se tiene:
ESI-MS 561 (M+H); HPLCA A: 1.30 min.

EJEMPLO 94

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 0080 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3,3-difluoro-3-(4-trifluorometil-2-piridil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

El compuesto del título se preparó aplicando procedimientos análogos a los descritos en el EJEMPLO 92, utilizando 4-(3,3-difluoro-3-(5-(trifluorometil)pirid-2-il)propil)piperidina (del PROCEDIMIENTO 37). Para el compuesto del título se tiene:
ESI-MS 614 (M+H); HPLCA A: 1.68 min.

EJEMPLO 95

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3,3-difluoro-3-(2-piridil)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

El compuesto del título se preparó aplicando procedimientos análogos a los descritos en el EJEMPLO 92, utilizando 4-(3,3-difluoro-3-(3-piridil)propil)piperidina (del PROCEDIMIENTO 38). Para el compuesto del título se tiene: ESI-MS 546 (M+H); HPLCA A: 1.18 min.

EJEMPLO 96

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3,3-difluoro-3-(1-metil-pirazol-4-il)prop-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

ROSA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

El compuesto del título se preparó aplicando procedimientos análogos a los descritos en el EJEMPLO 92, utilizando 4-(3,3-difluoro-3-(1-metilpirazol-4-il)propil)piperidina (del PROCEDIMIENTO 39). Para el compuesto del título se tiene:
ESI-MS 549 (M+H); HPLCA A: 1.36 min.

EJEMPLO 97

Aplicando básicamente el mismos procedimiento que aparece en el Ejejmplo 35, Pasos E hasta H, pero sustituyendo el L-y/o D-aminoacido t-butil ester apropiado en el Paso E y la piperidina apropiada del Paso C, se prepararon los siguientes compuestos A-F.

EJEMPLO 97A

Sal di-hidrocloruro N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(4-Fluorofenilsulfonil)et-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-ciclohexilglicina
HPLC/MS (ESI): m/z 603 (M+1).

EJEMPLO 97B

Sal di-hidrocloruro N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(4-Fluorofenilsulfonil)et-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-isoleucina
HPLC/MS (ESI): m/z 577 (M+1).

EJEMPLO 97C

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Sal di-hidrocloruro N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(4-Fluorofenilsulfonil)et-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-ciclobutilmetilglicina
HPLC/MS (ESI): m/z 589 (M+1).

EJEMPLO 97D

Sal di-hidrocloruro N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(4-Fluorofenilsulfonil)et-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina
HPLC/MS (ESI): m/z 563 (M+1).

EJEMPLO 97E

Sal di-hidrocloruro N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(4-Fluorofenilsulfonil)et-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-aloleucina
HPLC/MS (ESI): m/z 577 (M+1).

EJEMPLO 97F

Sal di-hidrocloruro N-(1-(R)-3-(S)-((4-(2-(4-Fluorofenilsulfonil)et-1-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-leucina
HPLC/MS (ESI): m/z 577 (M+1).

EJEMPLO 98

Aplicando básicamente el mismos procedimiento que aparece en el Ejejmplo 35, Pasos E hasta H, pero sustituyendo

ABDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5396 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

el L-y/o D-aminoacido t-butil ester apropiado en el Paso E, se prepararon los siguientes compuestos A-E.

EJEMPLO 98A

Sal tri-hidrocloruro N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-Benzil-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-ciclobutilalanina
HPLC/MS (ESI): m/z 587 (M+1).

EJEMPLO 98B

Sal tri-hidrocloruro N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-Benzil-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-aloleucina
HPLC/MS (ESI): m/z 575 (M+1).

EJEMPLO 98C

Sal tri-hidrocloruro N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-Benzil-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-leucina
HPLC/MS (ESI): m/z 575 (M+1).

EJEMPLO 98D

Sal tri-hidrocloruro N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-Benzil-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina
HPLC/MS (ESI): m/z 561 (M+1).

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

EJEMPLO 98E

Sal tri-hidrocloruro N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-Benzil-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-isoleucina

HPLC/MS (ESI): m/z 575 (M+1).

EJEMPLO 99

Sal tri-hidrocloruro N-Etil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-Benzil-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

Aplicando esencialmente el mismos procedimiento que aparece en el Ejejmplo 65, Pasos F hasta H, pero sustituyendo acetaldehido del paso F, se prepararo el compuesto del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 589 (M+1).

EJEMPLO 100

Sal tri-hidrocloruro N-Etil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(4-etoxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

Aplicando esencialmente el mismos procedimiento que aparece en el Ejejmplo 65, Pasos F hasta H, pero sustituyendo acetaldehido del paso F, se prepararo el compuesto del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 633 (M+1).

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5896 de Nov. 23/82
Ministerio de Justicia

EJEMPLO 101

Sal tri-hidrocloruro N-Etil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(3-(3,4-dimetoxibenzil)-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

Aplicando esencialmente el mismos procedimiento que aparece en el Ejejmplo 65, Pasos F hasta H, pero sustituyendo acetaldehido del paso F, se prepararo el compuesto del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 649 (M+1).

EJEMPLO 102

Sal tri-hidrocloruro N-Etil-N-(1-(R)-3-(S)-((4-(1,3-dietil-4-metil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

Aplicando esencialmente el mismos procedimiento que aparece en el Ejemplo 65, Pasos F hasta H, pero sustituyendo acetaldehido del paso F, se preparó el compuesto del título.

HPLC/MS (ESI): m/z 541 (M+1).

EJEMPLO 103

Sal tri-hidrocloruro N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-(1-(R y S)-(4-(3-benzil-1-etil-(1H)-pirazol-5-il)piperidin-1-il)et-1-il)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina

ABIGAIL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

Aplicando esencialmente el mismos procedimiento que aparece en el Ejemplo 65, Paso G-I, pero sustituyendo N-Metil-N-(1-(R)-3-(S)-(1-(R y S)-hidroxiet-1-il)-4-(S)-(3-fluorofenil)ciclopent-1-il)-D-valina t-butil ester (que se obtiene por adición a 0°C en THF durante 1 hora del bromuro metil magnesio al aldehido a partir del Ejemplo 65, Paso G), se obtuvieron los compuestos del título en forma de mezcla de isómeros.

HPLC/MS (ESI): m/z 589 (M+1).

EJEMPLO 104

Aplicando básicamente los mismos procedimientos que parecen en los Ejemplos 35 o 65, pero sustituyendo el L- y/o D-amino-ácido butil ester apropiado, con o sin alquilación subsiguiente con formaldehido o acetaldehido, y utilizando una de las piperidinas apropiadas como se muestra en el listado de los Procedimientos 1-46, se puede preparar una serie de otros compuestos finales además de los descritos en los Ejemplos antes señalados.

Si bien el invento ha sido descrito e ilustrado con referencia a determinadas presentaciones en particular del mismo, las personas expertas en la materia podrán apreciar que las diversas adaptaciones, cambios, modificaciones, sustituciones, eliminaciones o adiciones de procedimientos y protocolos se pueden realizar sin separarse de la filosofía y alcance del invento. Por ejemplo, las dosificaciones eficaces distintas de las dosificaciones particulares como se

TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/32
Ministerio de Justicia

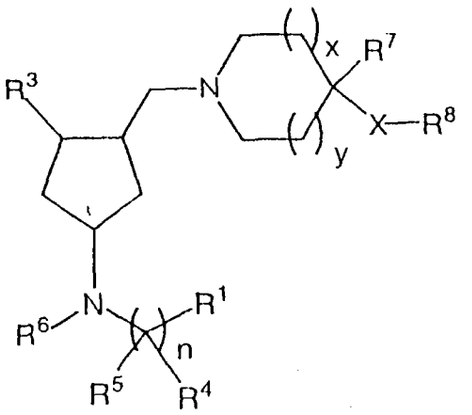
establece en la presente descripción pueden aplicarse como consecuencia de las variaciones en el grado de respuesta que proporcione el mamífero que se encuentre bajo tratamiento por cualquiera de las indicaciones con los compuestos del invento indicado anteriormente. De manera similar, las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar de acuerdo con y según los compuestos particulares activos que se seleccionen, o si existen o no portadores farmacéuticos presentes, como también el tipo de formulación y modo de administración utilizado, y las variaciones o diferencias esperadas en los resultados que se contemplan de acuerdo con los objetivos y prácticas del presente invento. Se intenta por lo tanto que el invento se defina de acuerdo con el alcance de las Reivindicaciones que se muestran a continuación y que las mismas deben interpretarse de la manera más amplia posible.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



I

donde:

X se selecciona a partir de: -(alquilo Co-6)-Y-(alquilo Co-6) -(alquilo Co-6)-cicloalquilo C3-8- (alquilo Co-6)-, alquenilo C2-10, y alquinilo C2-10,

donde el alquilo se encuentra insustituido o sustituido por 1-7 sustitutos los cuales se seleccionan independientemente a partir de:

(a) halo,

(b) hidroxi,

(c) -O-C1-3 alquilo, y

(d) trifluorometilo;

y donde Y se selecciona a partir de:

un solo enlace, -O-, $-SO_2-$, $-NR^{10}-$, $-NR^{10}-SO_2-$, $-SO_2-NR^{10}-$, -S-, y -SO-,

y donde R^{10} se selecciona independientemente a partir de:

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

hidrógeno, alquilo C_{1-6}, bencilo, fenilo, y alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-6},

que se encuentra insustituido o sustituido por 1-3 sustitutos donde estos últimos se seleccionan independientemente a partir de: halo, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} y trifluorometilo;

R^1 se selecciona a partir de:

(1) $-CO_2H$,

(2) $-NO_2$,

(3) -tetrazolilo,

(4) -hidroxiisoxazola,

(5) $-SO_2NHCO-$(alquilo C_{0-3})$-R^9$, donde R^9 se selecciona independientemente a partir de: hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{5-6}, bencilo o fenilo, el cual es insustituido o sustituido por 1-3 sustitutos los cuales se seleccionan independientemente a partir de: halo, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} y trifluorometilo, y

(6) $-P(O)(OH)_2$;

R^3 se selecciona a partir del grupo conformado por:

fenilo y heterociclo,

que es insustituido o sustituido por 1-7 sustitutos los cuales se seleccionan independientemente a partir de:

(a) halo,

(b) trifluorometilo,

(c) hidroxi,

(d) alquilo C_{1-3},

(e) alquilo $-O-C_{1-3}$,

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

(f) $-CO_2R^9$,

(g) $-NR^9R^{10}$, y

(h) $-CONR^9R^{10}$;

R^4, R^5 y R^6 se seleccionan independientemente a partir de: hidrógeno, alquilo C_{1-10}, cicloalquilo C_{3-8}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, fenilo, -(alquilo C_{1-6})-fenilo, -(alquilo C_{1-6})-cicloalquilo C_{3-8}, naftilo, bifenilo, y heterociclo,

que es insustituido o sustituido por 1-7 de R^{11}, donde R^{11} se selecciona independientemente a partir de:

(a) halo,

(b) trifluorometilo,

(c) hidroxi,

(d) alquilo C_{1-3},

(e) alquilo -O-C_{1-3},

(f) $-CO_2R^9$,

(g) $-NR^9R^{10}$, y

(h) $-CONR^9R^{10}$,

o donde R^4 y R^5 pueden unirse entre si para formar un anillo saturado de 3-8 miembros que pueden ser insustituidos o sustituidos por 1-7 de R^{11},
o donde R^5 y R^6 pueden unirse entre si para formar un anillo saturado de 3-8 miembros que pueden ser insustituidos o sustituidos por 1-7 de R^{11};

R^7 se selecciona a partir de:

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

(1) hidrógeno,

(2) alquilo C_{1-6}, el cual es insustituido o sustituido por 1-4 sustitutos los cuales se seleccionan independientemente a partir de: hidroxi, ciano, y halo,

(3) hidroxi, y

(4) halo;

R^8 se selecciona a partir de:

hidrógeno, cicloalquilo C_{3-8}, fenilo, naftilo, bifenilo, y heterociclo,

el cual es insustituido o sustituido por 1-7 de R^{12}, donde R^{12} se selecciona independientemente a partir de:

(a) halo,

(b) ciano,

(c) hidroxi,

(d) alquilo C_{1-6}, el cual es insustituido o sustituido por 1-5 de R^{13} donde R^{13} se selecciona independientemente a partir de: halo, ciano, hidroxi, alcoxi C_{1-6}, alcoxi, $-CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C_{1-6}), trifluorometilo, y $-NR^9R^{10}$,

(e) alquilo $-O-C_{1-6}$, que es insustituido o sustituido por 1-5 de R^{13},

(f) $-CF_3$,

(g) $-CHF_2$,

(h) $-CH_2F$,

(i) $-NO_2$,

(j) alquilo C_{0-6}-fenilo o alquilo C_{0-6}-heterociclo, que es insustituido o sustituido por 1-7 sustitutos donde estos últimos se seleccionan

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

independientemente a partir de:

(i) halo,

(ii) hidroxi,

(iii) alquilo C_{1-6} insustituido o sustituido por 1-5 sustitutos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente a partir de: halo, ciano, hidroxi, alcoxi C_{1-6}, $-CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C_{1-6}), trifluorometilo, y $-NR^9R^{10}$,

(iv) -O-alquilo C_{1-6},

(v) $-CF_3$,

(vi) $-OCF_3$,

(vii) $-NO_2$,

(viii) -CN,

(ix) $-SO_2$-alquilo C_{1-6},

(x) $-CO_2R^9$,

(xi) $-NR^9R^{10}$,

(xii) $-CONR^9R^{10}$,

(xiii) $-SO_2-NR^9R^{10}$,

(xiv) $-NR^9-SO_2-R^{10}$,

(xv) -cicloalquilo C_{3-8},

(xvi) -cicloalquilo OC_{3-8}, y

(xvii) fenilo;

(k) $-CO_2R^9$,

(l) tetrazolilo,

(m) $-NR^9R^{10}$,

(n) $-NR^9-COR^{10}$,

(o) $-NR^9-CO_2R^{10}$,

(p) $-CO-NR^9R^{10}$,

(q) $-OCO-NR^9R^{10}$,

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

(r) $-NR^9CO-NR^9R^{10}$,

(s) $-S(O)_m-R^8$, donde m es un entero que se selecciona a partir de 0, 1 y 2,

(t) $-S(O)_2-NR^9R^{10}$,

(u) $-NR^9S(O)_2-R^{10}$,

(v) $-NR^9S(O)_2-NR^9R^{10}$,

(w) alquilo C_{1-6} sustituido por cicloalquilo C_{3-8}, y

(x) -cicloalquilo C_{3-8};

n es un entero que se selecciona de 1, 2, 3 y 4;

x es un entero que se selecciona de 0, 1 y 2, y y es un entero que se selecciona de 0, 1 y 2, con la condición de que la sumatoria de x y y sea 2;

y sus sales y diasterómeros individuales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de la Reivindicación 1, donde:

R^1 se selecciona a partir de:

(1) $-CO_2H$,

(2) $-NO_2$,

(3) -tetrazolilo,

(4) -hidroxiisoxazola, y

(5) $-P(O)(OH)_2$;

R^8 se selecciona a partir de:

hidrógeno, cicloalquilo C_{3-8}, fenilo, naftilo, bifenilo, y heterociclo, el cual es insustituido o sustituido por 1-7 de R^{12} donde R^{12} se selecciona independientemente a

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

partir de:

(a) halo,

(b) ciano,

(c) hidroxi,

(d) alquilo C_{1-6}, el cual es insustituido o sustituido por 1-5 de R^{13} donde R^{13} se selecciona independientemente a partir de: halo, ciano, hidroxi, alcoxi C_{1-6}, $-CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C_{1-6}), trifluorometilo, y $-NR^9R^{10}$,

(e) -O-alquilo C_{1-6}, que es insustituido o sustituido por 1-5 de R^{13},

(f) $-CF_3$,

(g) $-CHF_2$,

(h) $-CH_2F$,

(i) $-NO_2$,

(j) alquilo C_{0-6}-fenilo o alquilo C_{0-6}-heterociclo, que es insustituido o sustituido por 1-7 sustitutos donde estos últimos se selecciona independientemente a partir de:

(i) halo,

(ii) hidroxi,

(iii) alquilo C_{1-6},

(iv) -O-alquilo C_{1-6},

(v) $-CF_3$,

(vi) $-OCF_3$,

(vii) $-NO_2$,

(viii) -CN,

(ix) $-SO_2$-alquilo C_{1-6},

(x) $-CO_2R^9$,

(xi) $-NR^9R^{10}$,

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5396 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

(xii) $-CONR^9R^{10}$,

(xiii) $-SO_2-NR^9R^{10}$, y

(xiv) $-NR^9-SO_2-R^{10}$;

(k) $-CO_2R^9$,

(l) tetrazolilo,

(m) $-NR^9R^{10}$,

(n) $-NR^9-COR^{10}$,

(o) $-NR^9-CO_2R^{10}$,

(p) $-CO-NR^9R^{10}$,

(q) $-OCO-NR^9R^{10}$,

(r) $-NR^9CO-NR^9R^{10}$,

(s) $-S(O)_m-R^9$, donde m es un entero que se selecciona a partir de 0, 1 y 2,

(t) $-S(O)_2-NR^9R^{10}$,

(u) $-NR^9S(O)_2-R^{10}$, y

(v) $-NR^9S(O)_2-NR^9R^{10}$;

y sus sales y diasterómeros individuales farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto de la Reivindicación 1 donde R^1 se selecciona a partir de:

(1) $-CO_2H$, y

(2) -tetrazolilo,

4. El compuesto de la Reivindicación 1 donde R^1 es $-CO_2H$.

5. El compuesto de la Reivindicación 1 donde R^3 se seleccione a partir del grupo conformado por:

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

fenilo y tienilo.

que pueden ser insustituidos o sustituidos por 1-5 sustitutos los cuales se seleccionan independientemente a partir de:

(a) halo,

(b) trifluorometilo,

(c) hidroxi,

(d) alquilo C_{1-3}, y

(e) -O-alquilo C_{1-3}.

6. El compuesto de la reivindicación 1 donde R^3 se seleccione a partir del grupo conformado por:

fenilo y tienilo.

que pueden ser insustiuidos o sustituidos por 1-5 sustitutos los cuales se seleccionan independientemente a partir de:

(a) fluoro,

(b) cloro,

(c) trifluorometilo,

(d) hidroxi, y

(e) alquilo C_{1-3}.

7. El compuesto de la reivindicación 1 donde R^3 se seleccione a partir del grupo conformado por:

fenilo, que puede ser insustituido o sustituido por 1-5 sustitutos donde estos últimos se seleccionan independientemente a partir de:

(a) fluoro, y

(b) cloro; y

tienilo insustituido.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

8. El compuesto de la reivindicación 1 donde R^3 sea fenil insustituido, (3-fluoro)fenilo o 3-tienilo.

9. El compuesto de la reivindicación 1 donde R^4 sea hidrógeno.

10. El compuesto de la reivindicación 1 donde R^5 se seleccione a partir de: hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-8}, y fenilo.

11. El compuesto de la reivindicación 1 donde R^5 se seleccione a partir de: hidrógeno, metilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo, -CH_2-ciclopropilo, -CH_2-ciclobutilo, y fenilo.

12. El compuesto de la reivindicación 1 donde R^5 se seleccione a partir de: isopropilo, isobutilo, sec-butilo, y ciclohexilo.

13. El compuesto de la reivindicación 1 donde R^6 se seleccione a partir de: hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-8}, y fenilo.

14. El compuesto de la reivindicación 1 donde R^6 se seleccione a partir de: hidrógeno, metilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, -CH_2-ciclopropilo, -CH_2-ciclobutilo, y ciclohexilo.

15. El compuesto de la reivindicación 1 donde R^6 se seleccione a partir de: hidrógeno, metilo, -CH_2-ciclopropilo,

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

-CH_2-ciclobutilo, y ciclohexilo.

16. El compuesto de la reivindicación 1 donde R^7 sea hidrógeno, fluoro, hidroxi o alquilo C_{1-6}.

17. El compuesto de la reivindicación 1 donde R^7 sea hidrógeno.

18. El compuesto de la reivindicación 1 donde X sea: -(alquilo C_{0-4})-Y-(alquilo C_{0-4})-,

donde el alquilo es insustituido o sustituido por 1-4 sustitutos donde estos últimos se seleccionan independientemente a partir de:

(a) halo,

(b) hidroxi,

(c) -O-alquilo C_{1-3}, y

(d) trifluorometilo,

y donde Y se selecciona a partir de:

un solo enlace, -O-, -SO_2-, -NR^{10}-, -S-, y -SO-,

y donde R^{10} se selecciona independientemente a partir de: hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, bencilo, fenilo, y alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-6}, el cual es insustituido o sustituido por 1-3 sustitutos donde estos últimos se seleccionan independientemente a partir de: halo, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} y trifluorometilo.

19. El compuesto de la reivindicación 1 donde X sea: -(alquilo C_{0-2})-Y-(alquilo C_{0-2})-,

donde el alquilo es insustituido o sustituido por 1-4

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

sustitutos donde estos últimos se seleccionan independientemente a partir de:

(a) halo,

(b) hidroxi,

(c) -O-alquilo C_{1-3}, y

(d) trifluorometilo,

y donde Y se selecciona a partir de:

un solo enlace, -O-, $-SO_2-$, $-NR^{10}-$, -S-, y -SO-,

y donde R^{10} se selecciona independientemente a partir de: hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, bencilo, fenilo, y alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-6}, el cual es insustituido o sustituido por 1-3 sustitutos donde estos últimos se seleccionan independientemente a partir de: halo, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} y trifluorometilo.

20. El compuesto de la reivindicación 1 donde X se seleccione a partir de:

-(alquilo C_{0-2})-Y-(alquilo C_{0-2})-, donde el alquilo es insustituido o sustituido por fluoro,

y donde Y se selecciona a partir de:

un solo enlace, $-SO_2-$, -SO-, y $-NR^{10}-$,

donde R^{10} se selecciona independientemente a partir de: hidrógeno, alquilo C_{1-3}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}.

21. El compuesto de la reivindicación 1 donde X se seleccione a partir de:

(1) un solo enlace,

(2) $-CH_2CH_2-$,

(3) $-CH_2CH_2CH_2-$,

G. ABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

(4) $-CH_2CH_2-CF_2-$,

(5) $-CH_2CH_2-SO_2-$, y

(6) $-CH_2CH_2-SO-$.

22. El compuesto de la reivindicación 1 donde R^8 se seleccione a partir de: fenilo, naftilo, ciclohexilo, benzoimidazolilo, benzofurazanilo, imidazopiridilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, tiazolilo, tetrazolopiridilo, y pirazolilo;

el cual es insustituido o sustituido por 1-7 sustitutos donde estos últimos se seleccionan independientemente a partir de:

(a) halo,

(b) ciano,

(c) hidroxi,

(d) alquilo C_{1-6}, el cual es insustituido o sustituido por 1-5 de R^{13} donde R^{13} se selecciona independientemente a partir de: halo, ciano, hidroxi, alcoxi C_{1-6}, $-CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C_{1-6}), trifluorometilo, y $-NR^9R^{10}$, donde R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente a partir de: hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{5-6}, bencilo o fenilo, el cual es insustituido o sustituido por 1-3 sustitutos donde estos últimos se seleccionan independientemente a partir de: halo, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} y trifluorometilo;

(e) -O-alquilo C_{1-6}, el cual es insustituido o sustituido por 1-5 de R^{13},

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 3696 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

(f) $-CF_3$,

(g) $-CHF_2$,

(h) $-CH_2F$,

(i) $-NO_2$,

(j) alquilo Co-6-fenilo o alquilo Co-6-heterociclo, el cual es insustituido o sustituido por 1-7 sustitutos donde estos últimos se seleccionan independientemente a partir de:

(i) halo,

(ii) hidroxi,

(iii) alquilo C_{1-6},

(iv) -O-alquilo C_{1-6},

(v) $-CF_3$,

(vi) $-OCF_3$,

(vii) $-NO_2$,

(viii) -CN,

(ix) $-SO_2$-alquilo C_{1-6},

(x) $-CO_2R^9$,

(xi) $-NR^9R^{10}$,

(xii) $-CONR^9R^{10}$,

(xiii) $-SO_2-NR^9R^{10}$, y

(xiv) $-NR^9-SO_2-R^{10}$;

(k) $-CO_2R^9$,

(l) tetrazolilo,

(m) $-NR^9R^{10}$,

(n) $-NR^9-COR^{10}$,

(o) $-NR^9-CO_2R^{10}$,

(p) $-CO-NR^9R^{10}$,

(q) $-OCO-NR^9R^{10}$,

(r) $-NR^9CO-NR^9R^{10}$,

G. ABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5596 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

(s) $-S(O)_m-R^9$, donde m es un entero que se selecciona a partir de 0, 1 y 2,

(t) $-S(O)_2-NR^9R^{10}$,

(u) $-NR^9S(O)_2-R^{10}$, y

(v) $-NR^9S(O)_2-NR^9R^{10}$.

23. El compuesto de la reivindicación 1 donde R^8 se seleccione a partir de: fenilo, imidazopiridilo, imidazolilo, oxazolilo, pirazolilo, piridilo, y tiazolilo;

el cual es insustituido o sustituido por 1-5 sustitutos donde estos últimos se seleccionan independientemente a partir de:

(a) halo,

(b) ciano,

(c) $-NO_2$,

(d) $-CF_3$,

(e) $-CHF_2$,

(f) $-CH_2F$,

(h) alquilo C_{1-6},

(i) alquilo C_{1-3}-fenilo o alquilo C_{1-3}-piridilo, que se encuentra insustituido o sustituido por 1-4 sustitutos donde estos últimos se seleccionan independientemente a partir de:

(i) halo,

(ii) alquilo C_{1-6},

(iii) -O-alquilo C_{1-6},

(iv) $-CF_3$,

(vi) $-OCF_3$,

(vii) -CN, y

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5696 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

(j) -O-alquilo C_{1-6}.

24. El compuesto de la reivindicación 1 donde R^8 se seleccione a partir de: imidazolilo, oxazolilo, pirazolilo, y tiazolilo;

el cual es insustituido o sustituido por 1-3 sustitutos donde estos últimos se seleccionan independientemente a partir de:

(a) fluoro,

(b) ciano,

(c) alquilo C_{1-3},

(d) $-CH_2$-fenilo, el cual es insustituido o sustituido por 1-4 sustitutos donde estos últimos se seleccionan independientemente a partir de:

(i) fluoro,

(ii) cloro,

(iii) $-O-CH_3$,

(iv) $-CF_3$,

(v) -CN, y

(e) $-CF_3$.

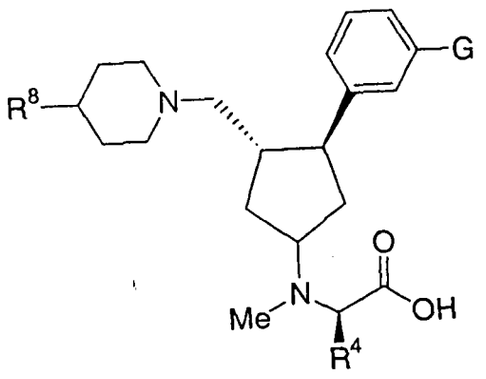
25. El compuesto de la reivindicación 1 donde R^8 se seleccione de: 5-(3-benzil)pirazolilo, 5-(1-metil-3-benzil) pirazolilo, 5-(1-etil-3-benzil)pirazolilo, 5-(2-benzil) tiazolilo, 5-(2-benzil-4-metil)tiazolilo, y 5-(2-benzil-4-etil)tiazolilo).

26. El compuesto de la reivindicación 1 donde n sea un entero correspondiente a 1.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 23/82
Ministerio de Justicia

27. El compuesto de la reivindicación 1 donde x sea un entero 1 y y sea un entero 1.

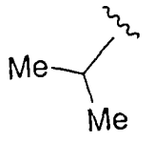
28. El compuesto de la reivindicación 1 el cual corresponde a un compuesto de formula (II):



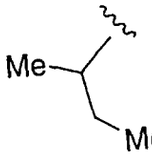
(II);

donde:

R^4 es



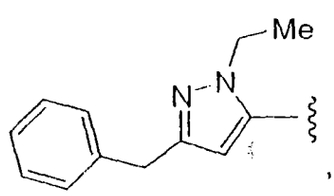
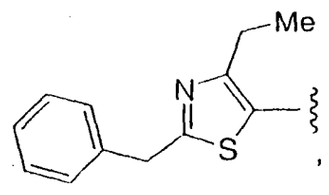
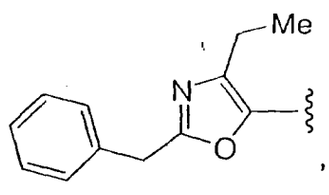
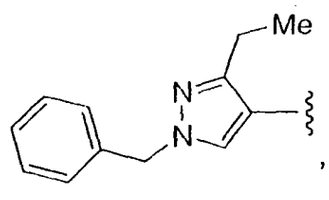
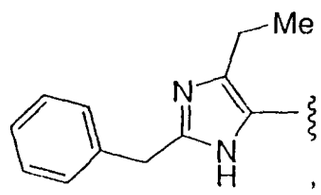
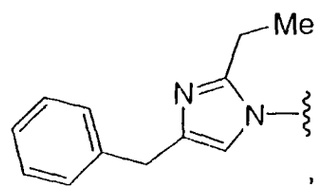
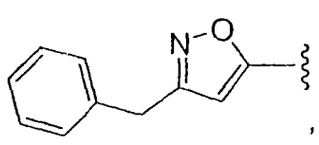
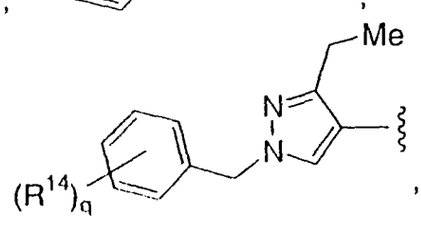
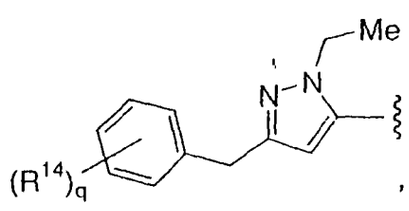
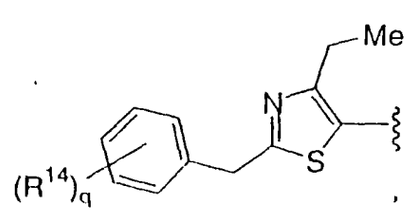
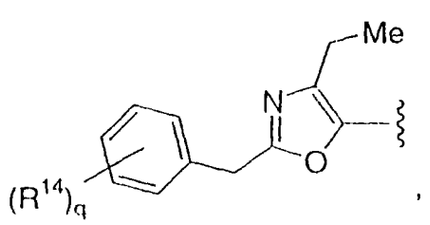
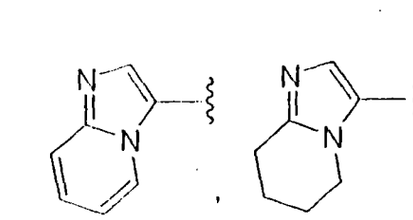
or



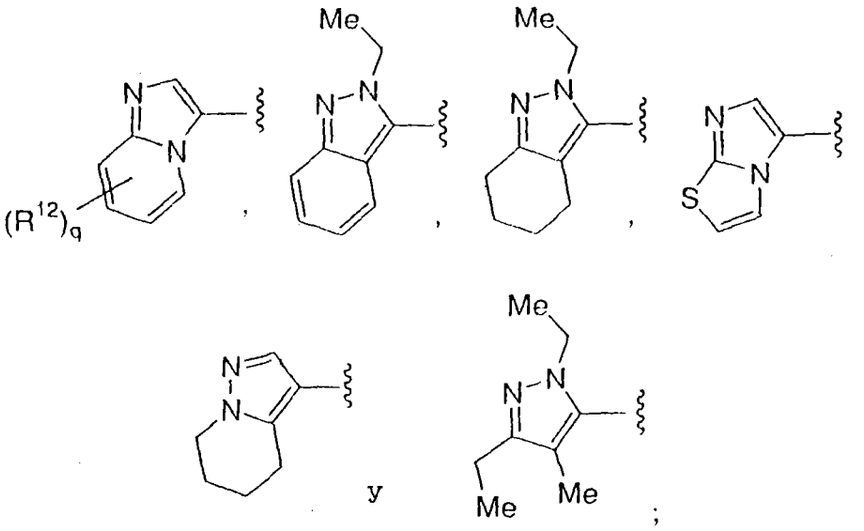
;

R^8 se selecciona a partir del grupo conformado por:

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia



y

;

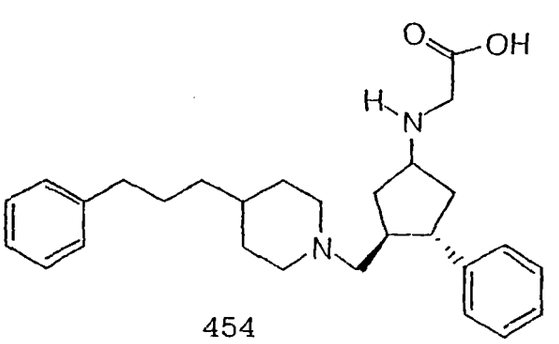
R^{12} y R^{14} se selecciona cada uno de manera independiente del grupo conformado por F, Cl, CF_3, OCH_3, OCH_2CH_3, OCF_3, O-ciclobutilo, CN, O-ciclopropilo, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, y SO_2CH_3;

G es hidrógeno o fluoro; y

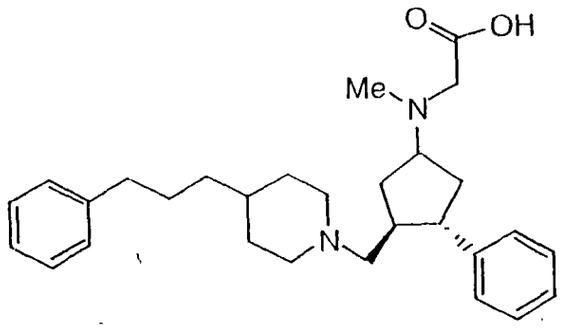
q es un entero igual a 1 o 2;

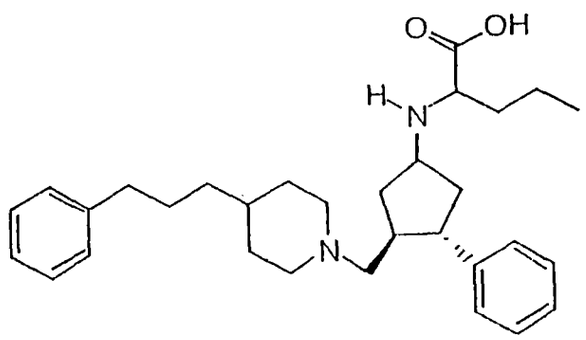
y sus sales y diasterómeros individuales farmacéuticamente aceptables.

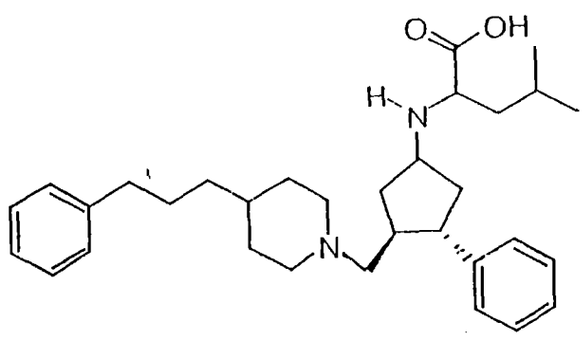
29. El compuesto de la Reivindicación 1, que es un compuesto que se selecciona a partir del grupo conformado por:

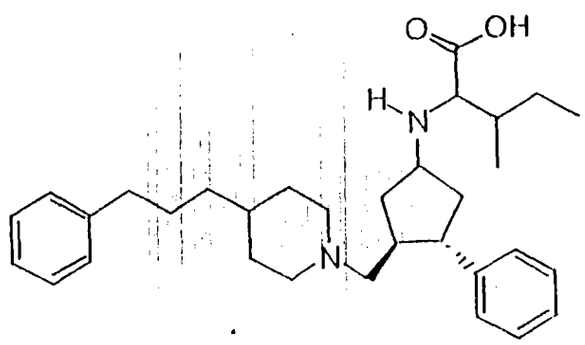


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

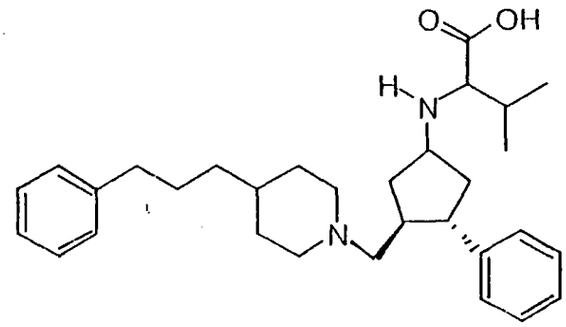


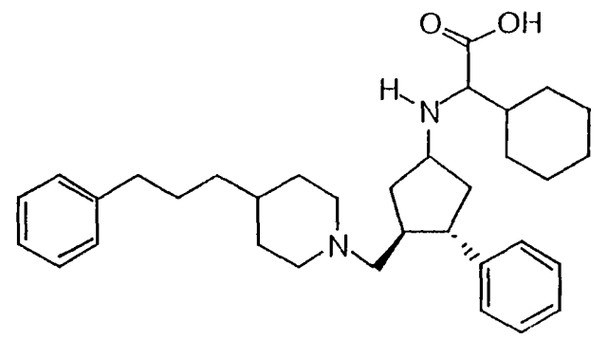


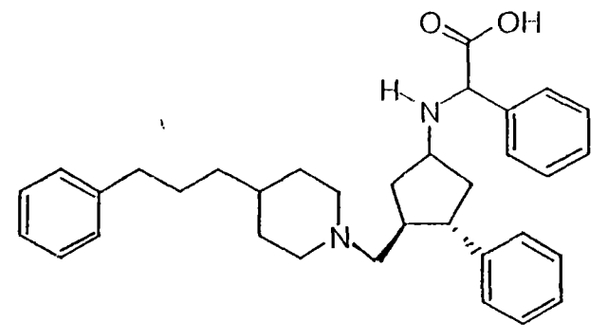


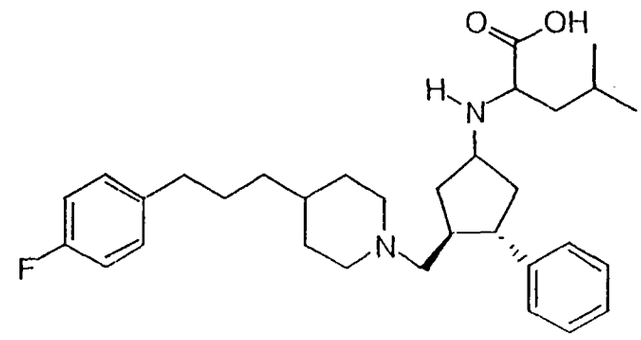


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

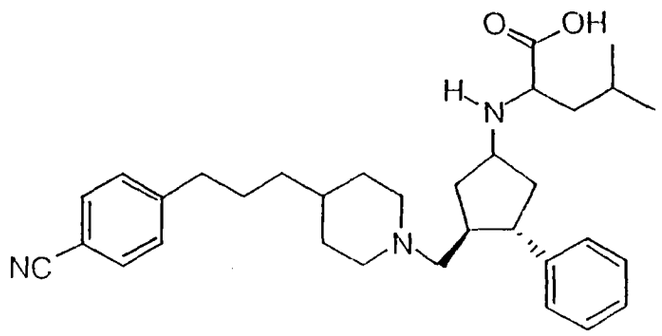


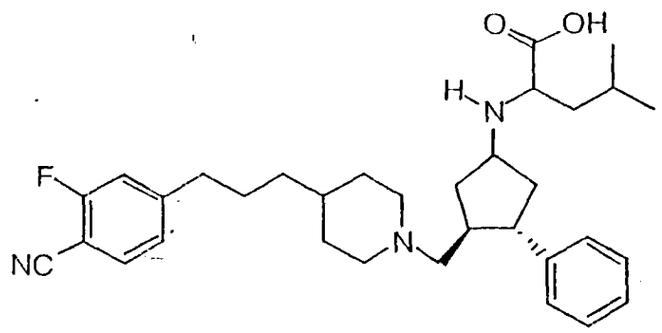


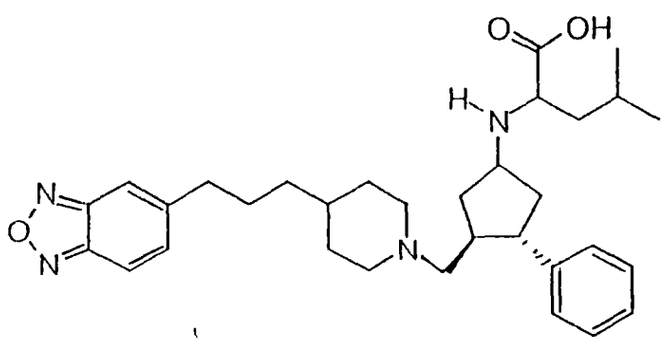


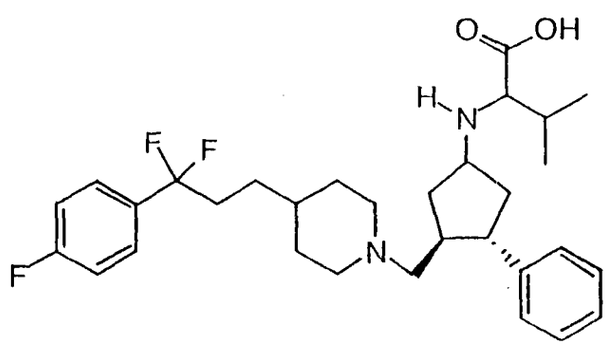


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

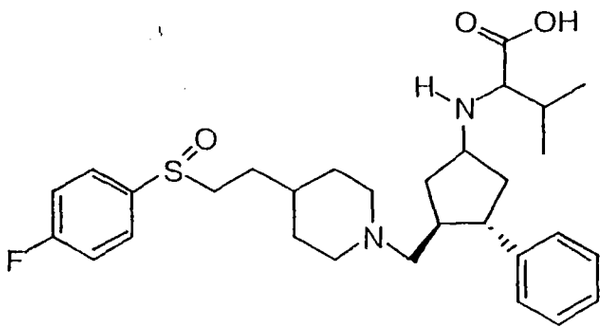


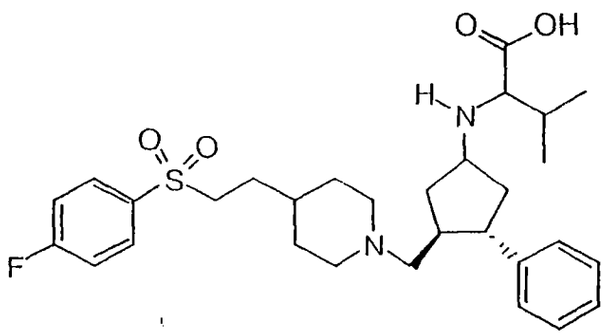


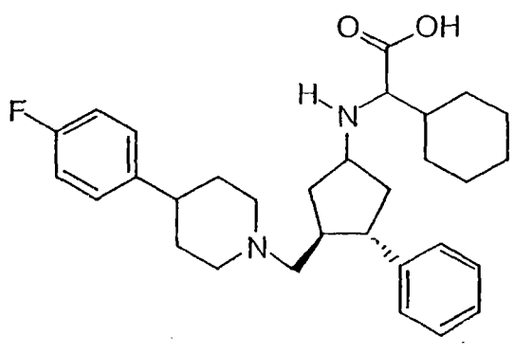


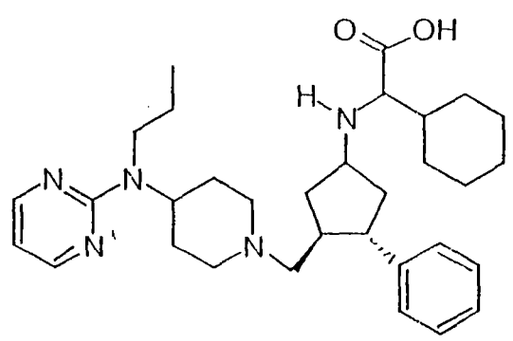


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

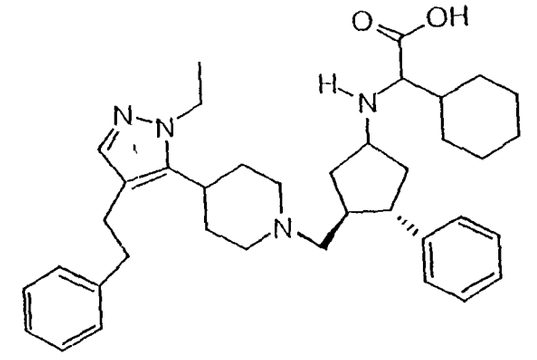


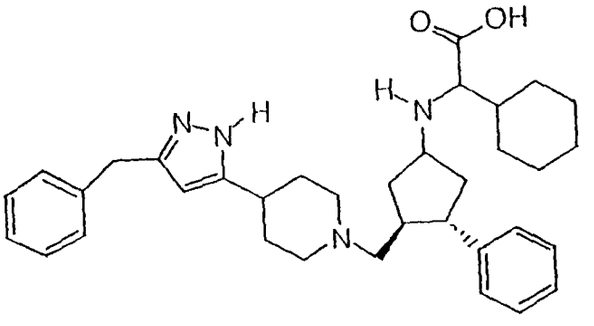


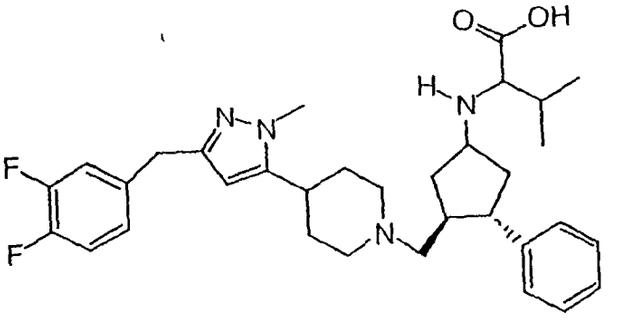


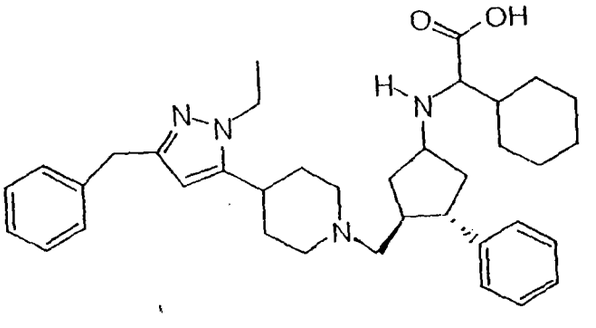


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

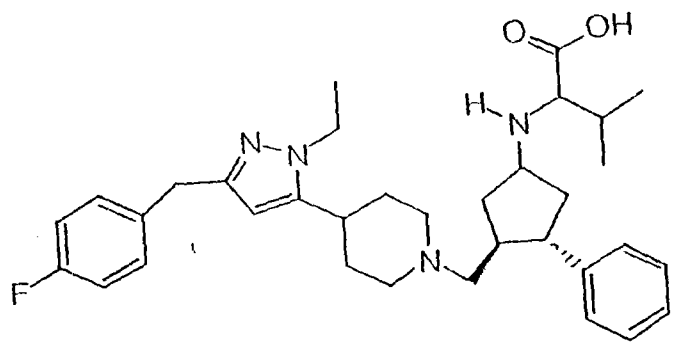


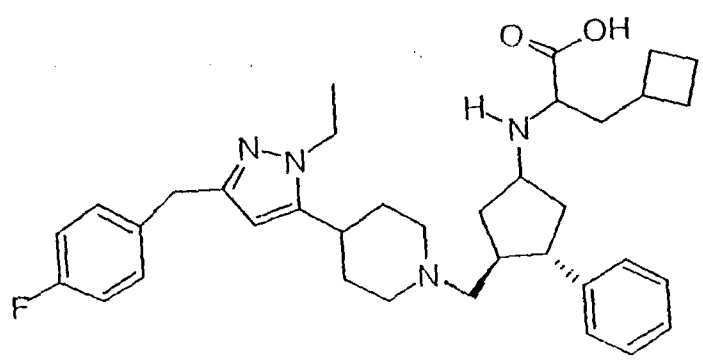


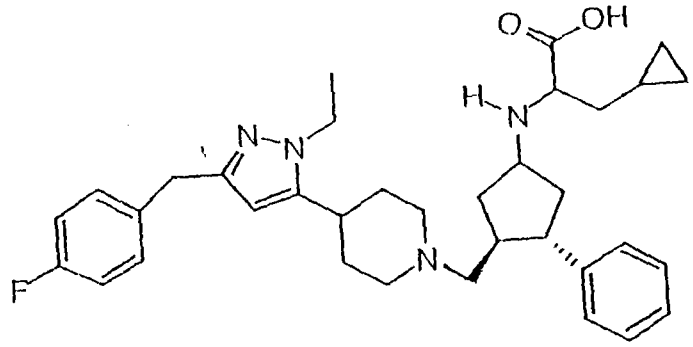


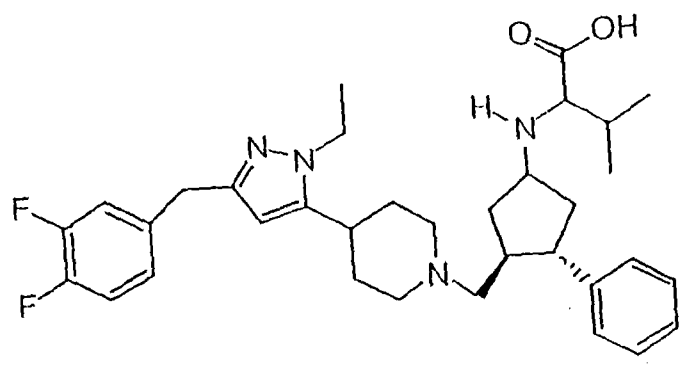


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

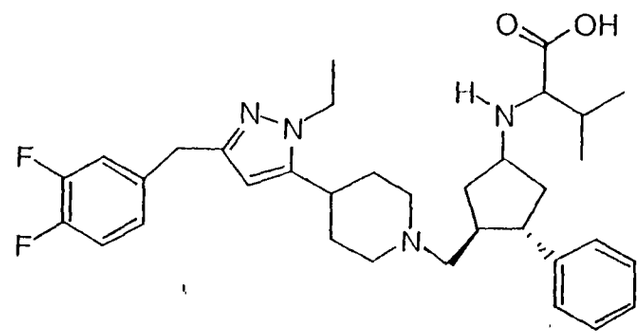


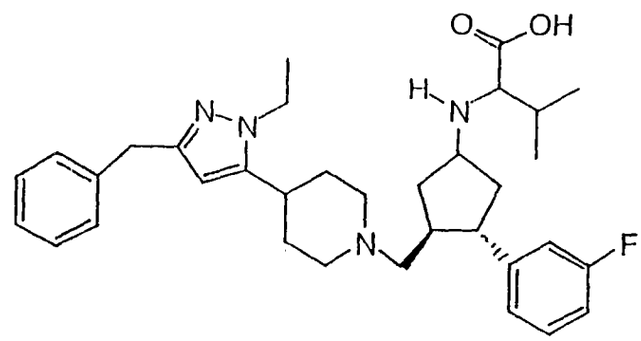


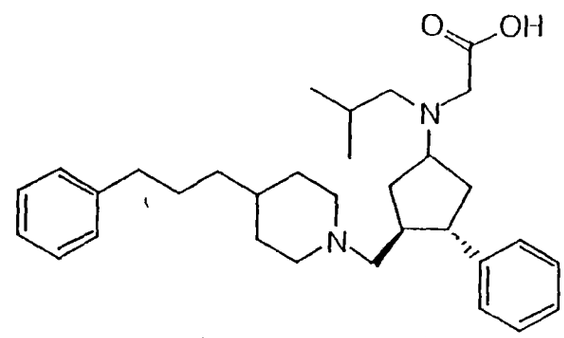


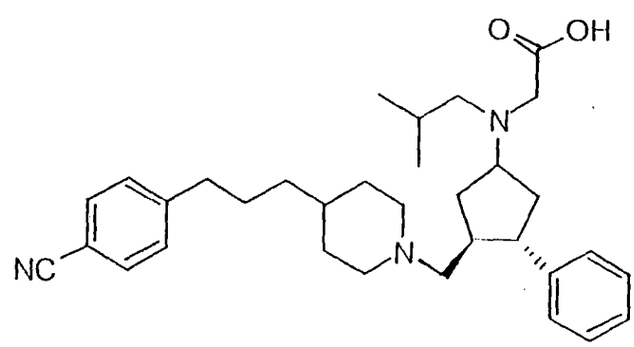


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

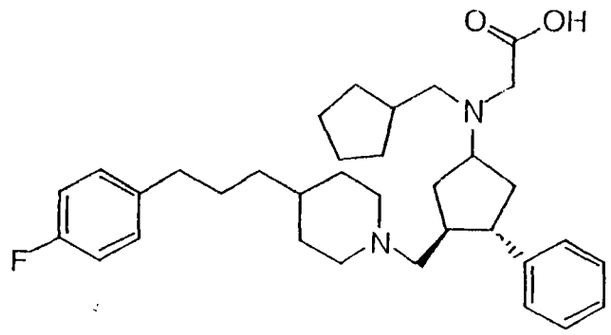


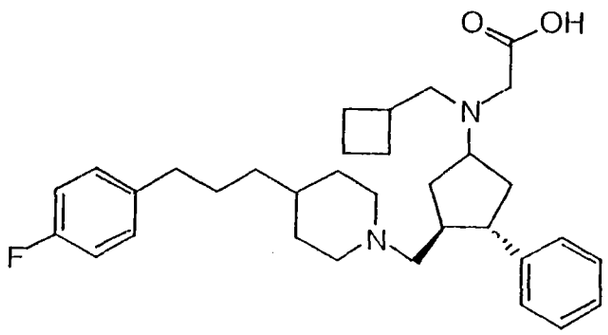


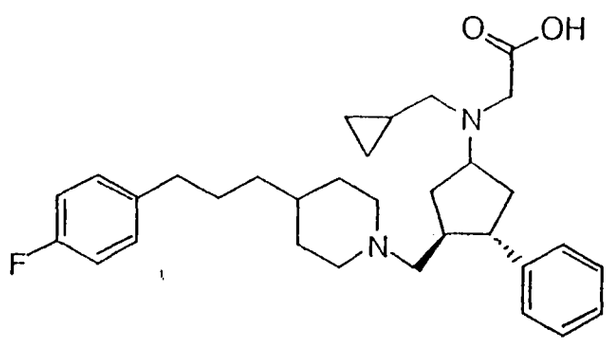


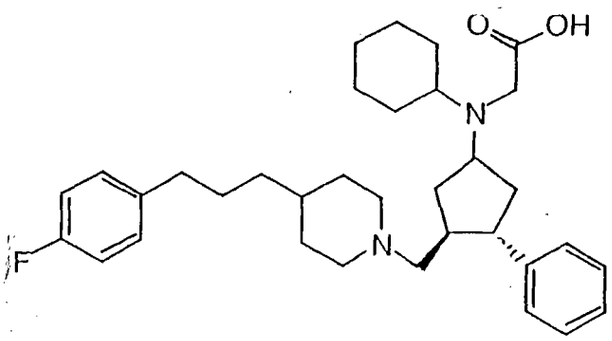


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

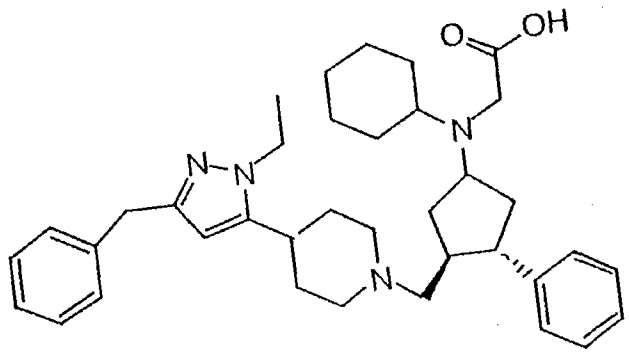


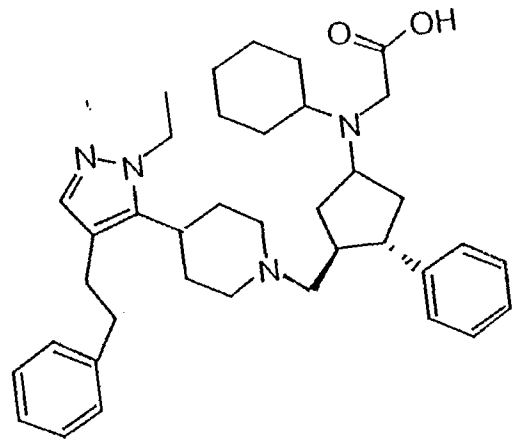


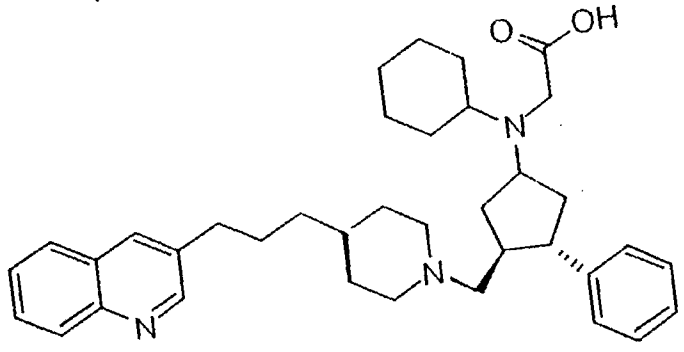


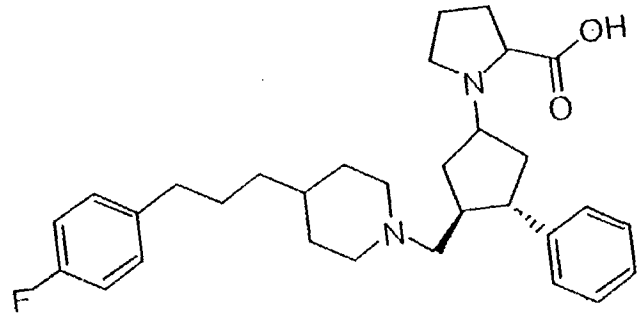


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

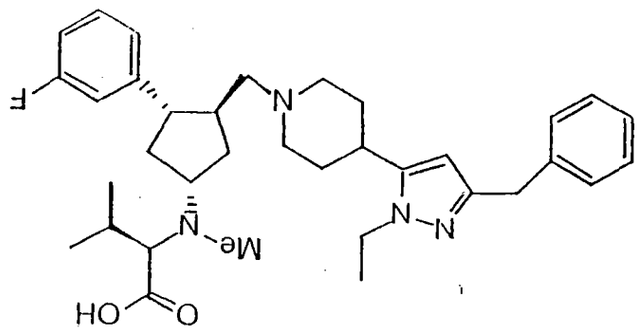


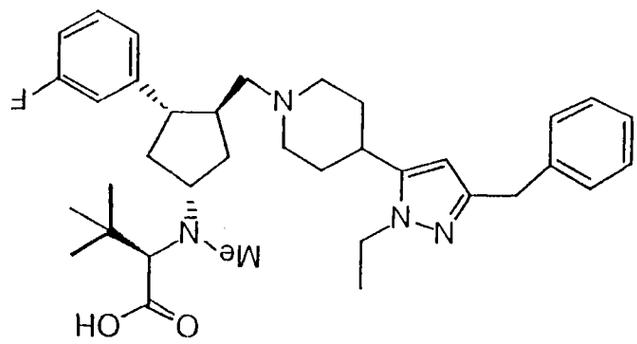


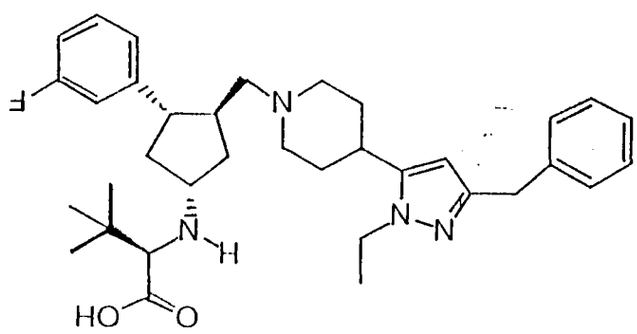


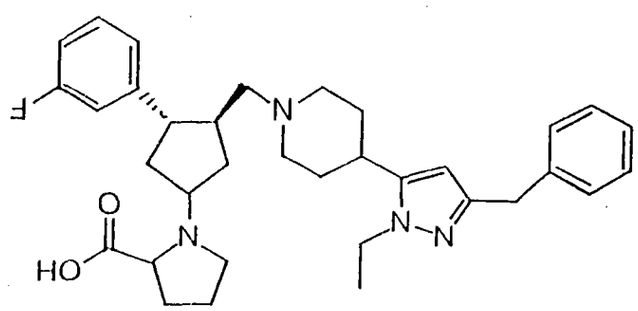


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

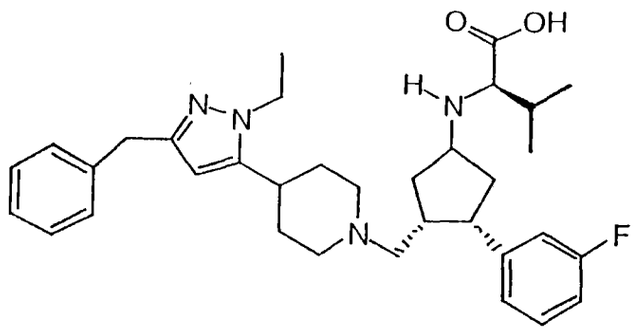


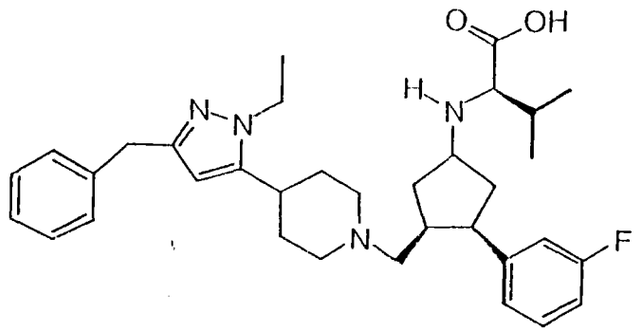


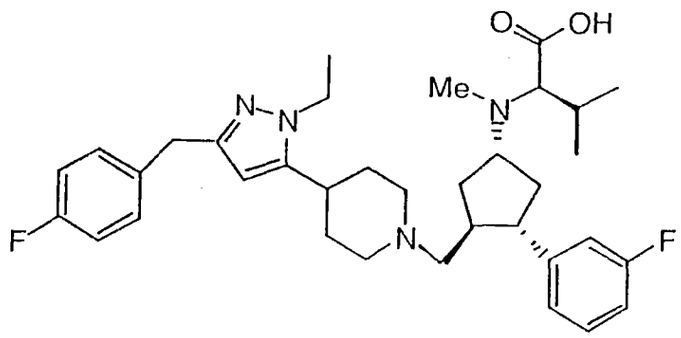


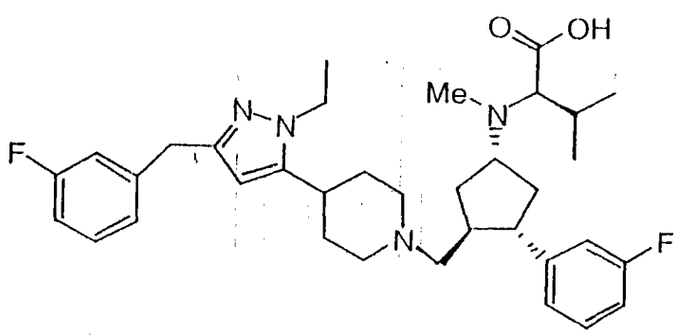


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

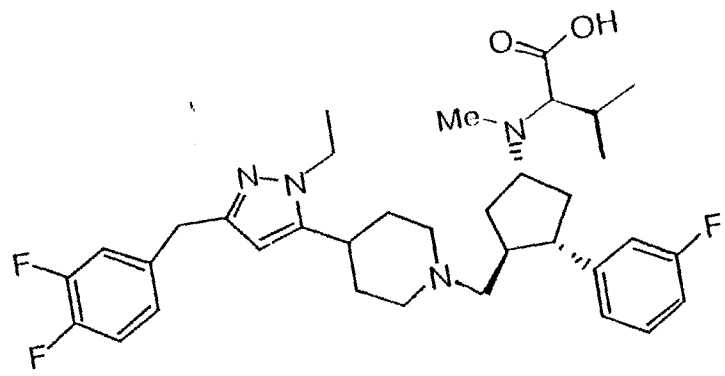


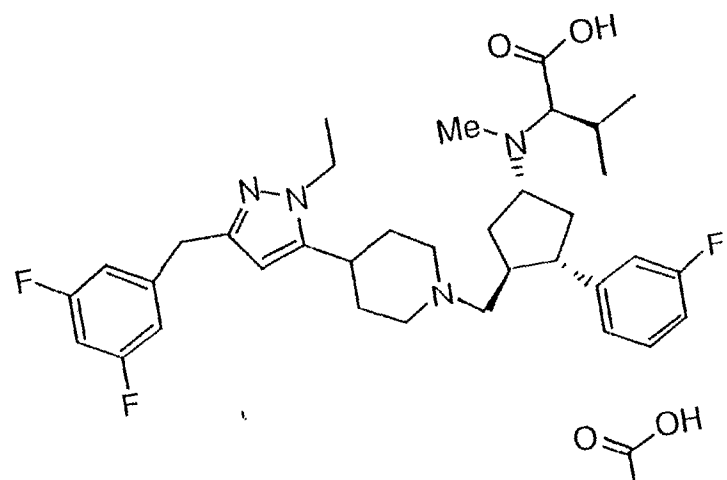


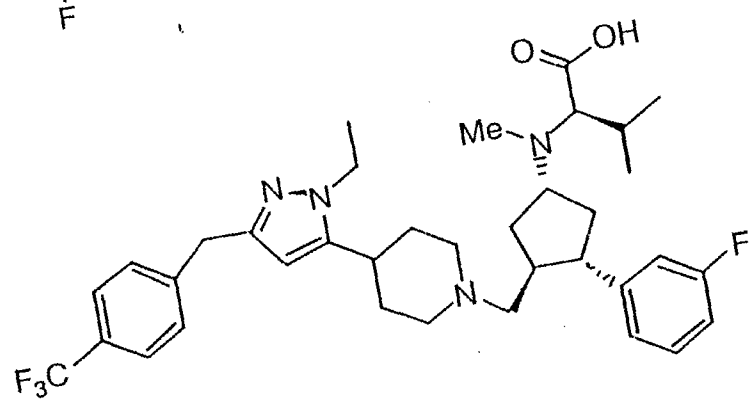


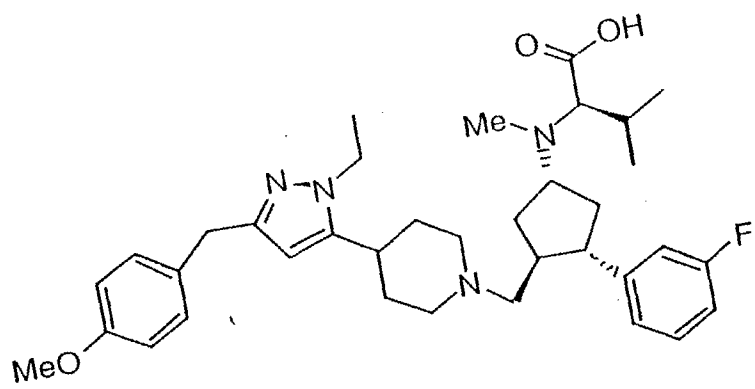


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

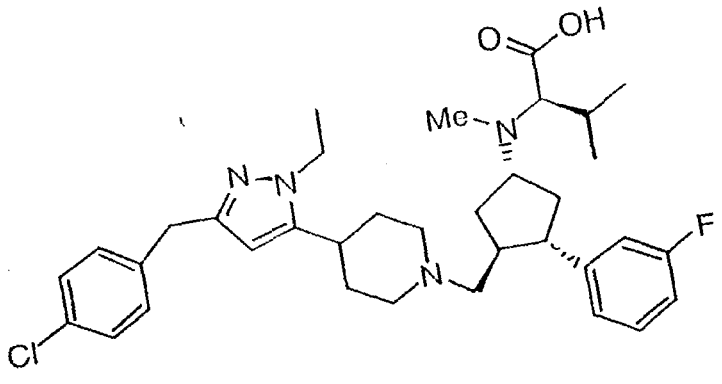


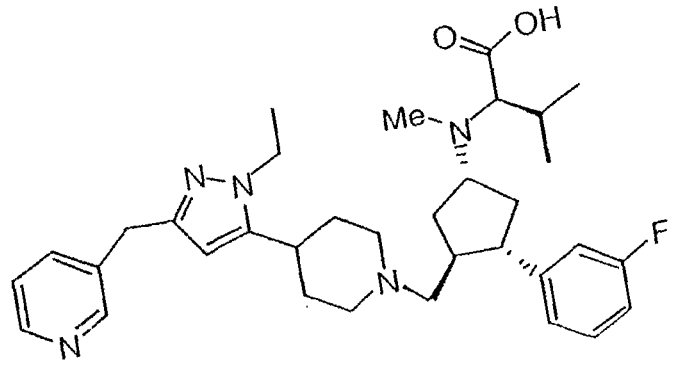


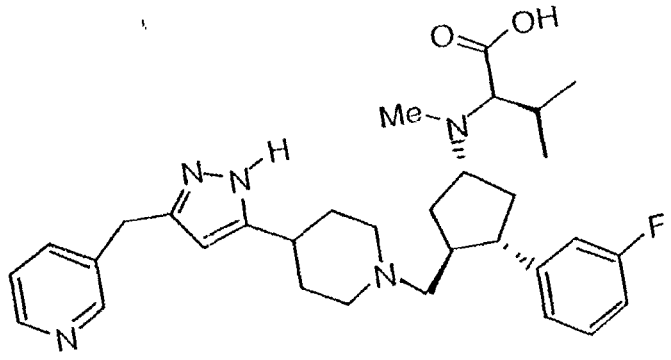


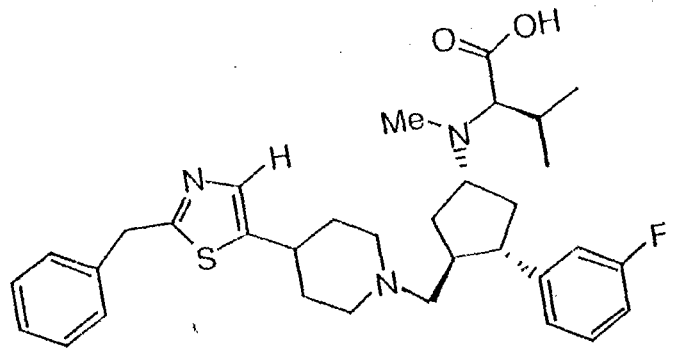


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

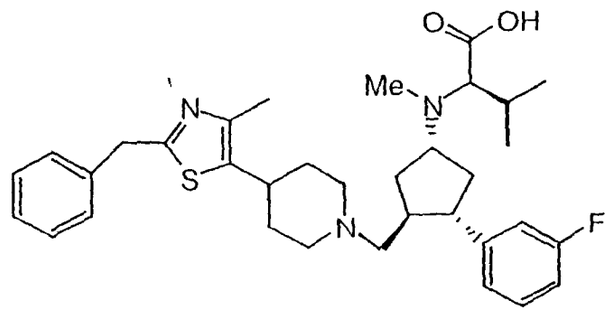


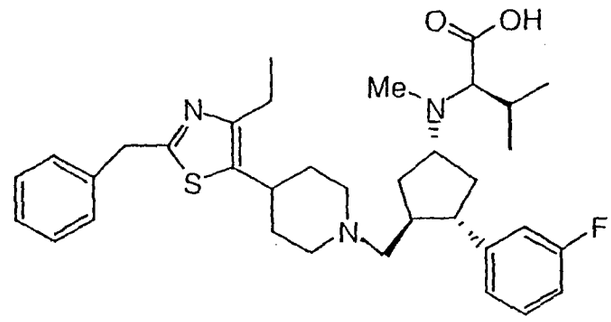


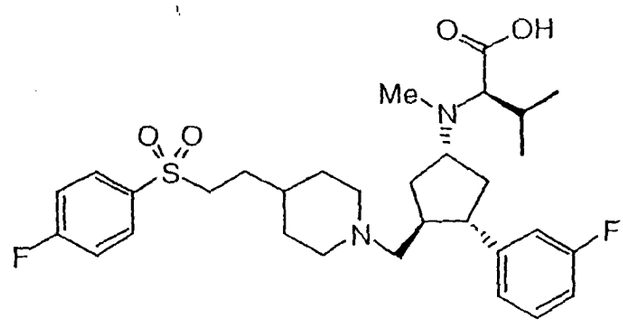


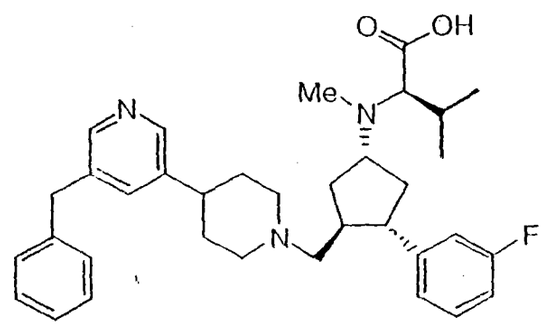


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

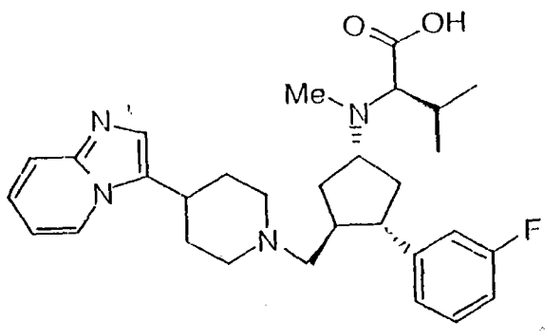






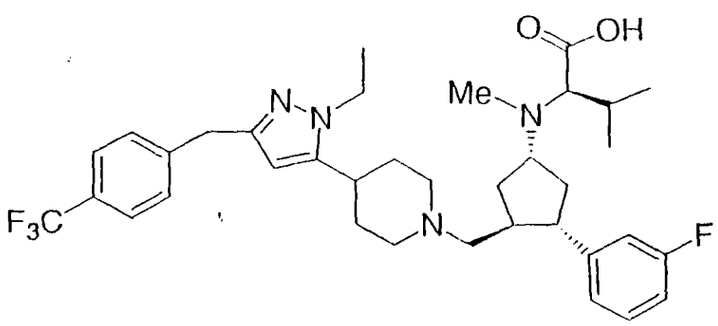


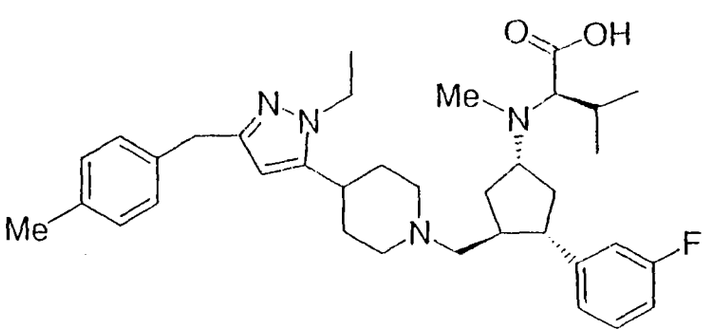
GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia



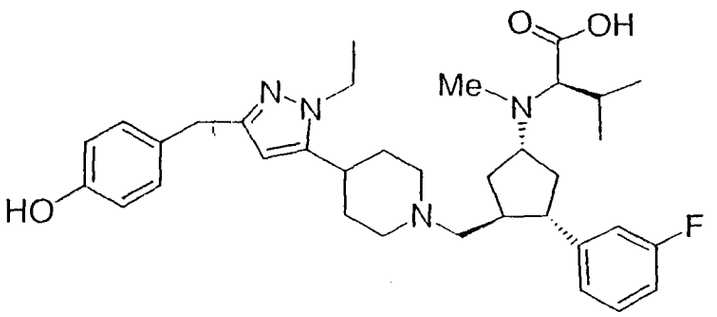
y sus sales y diasterómeros individuales farmacéuticamente aceptables.

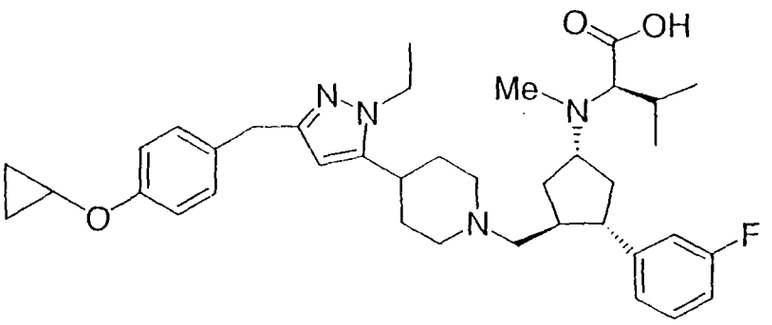
30. El compuesto de la reivindicación 1, que es un compuesto que se selecciona a partir del grupo conformado por:

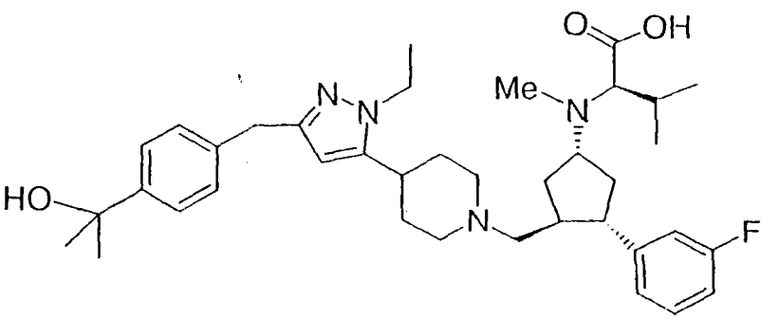


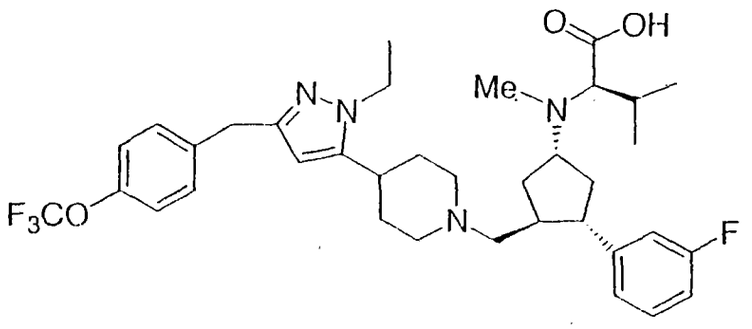


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

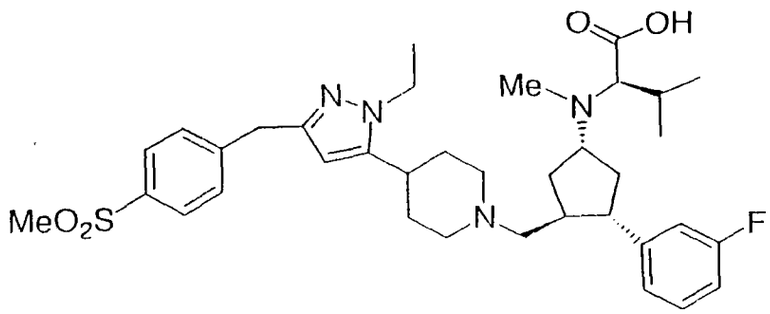


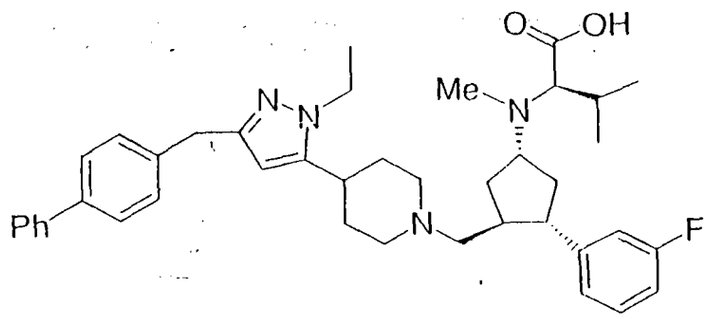


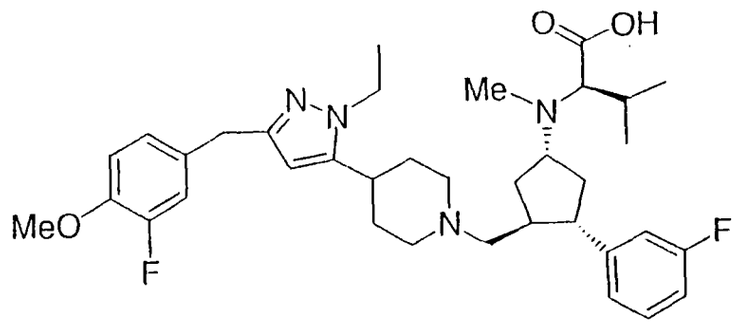


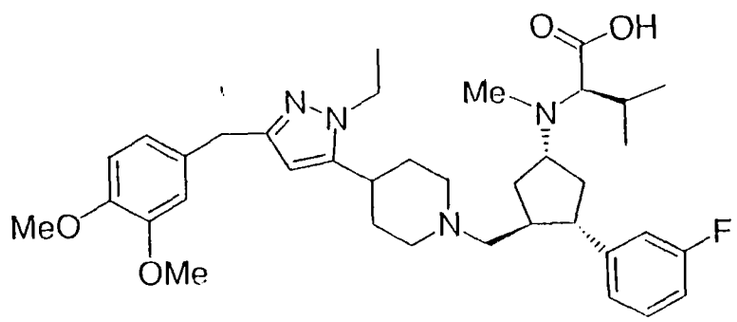


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

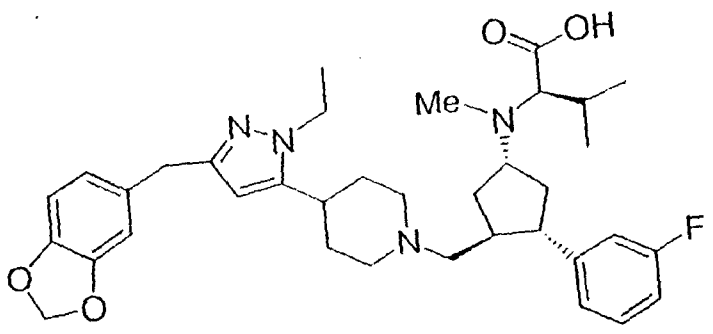


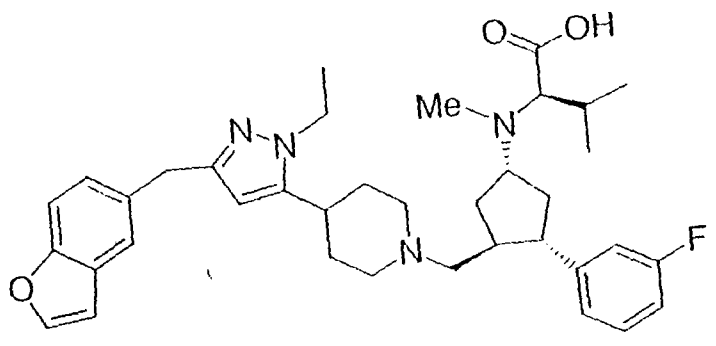


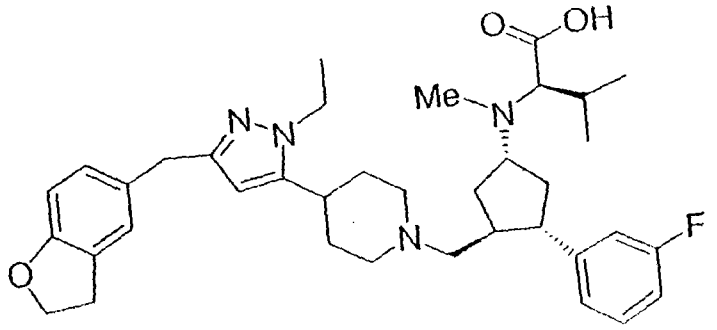


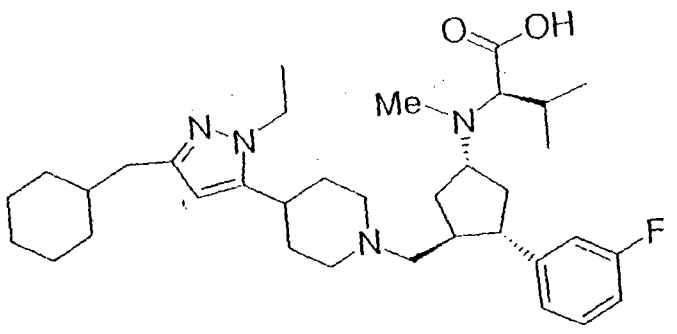


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

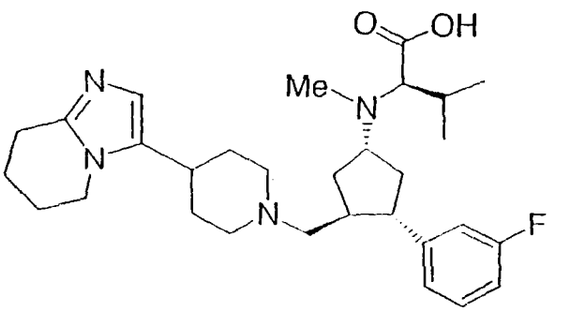


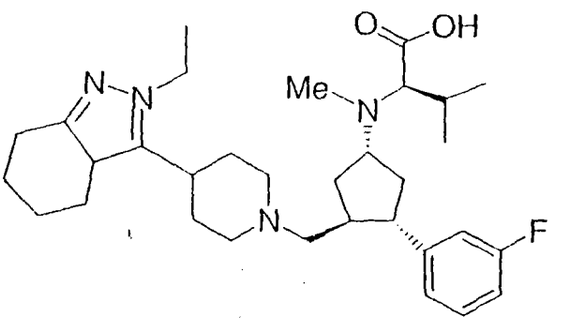


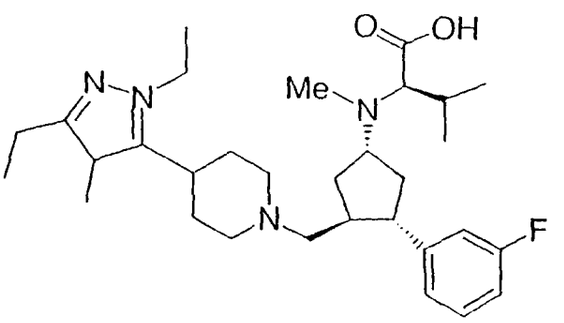


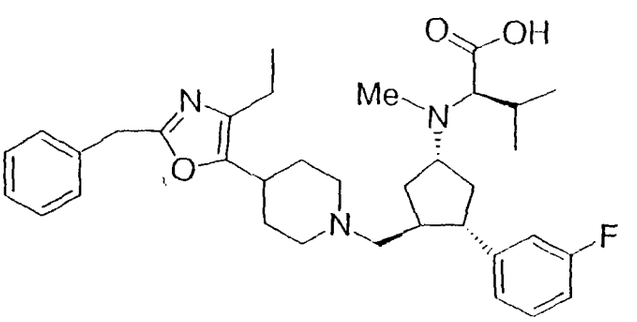


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

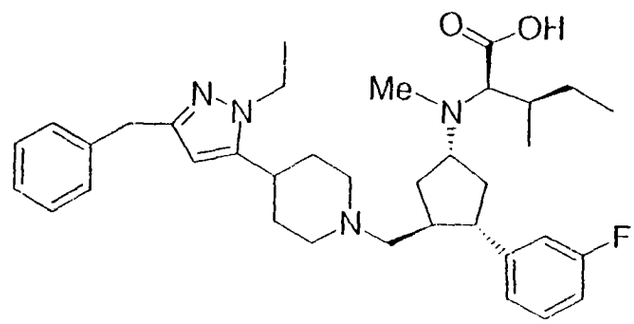


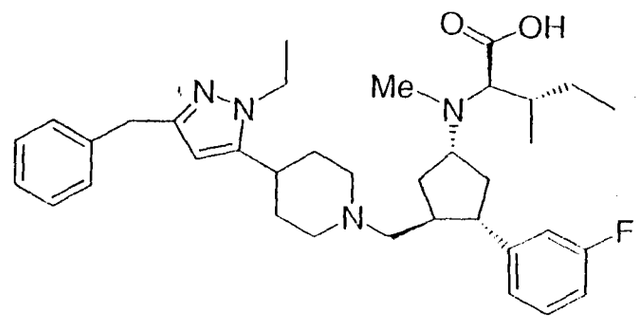


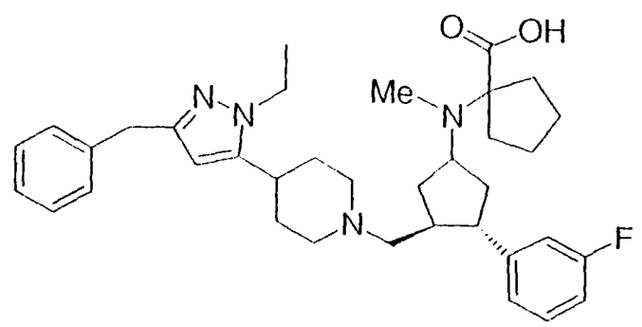


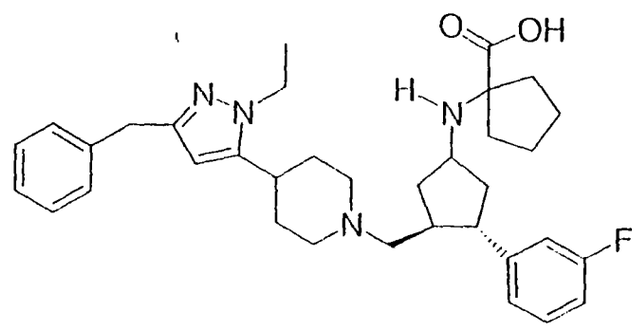


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

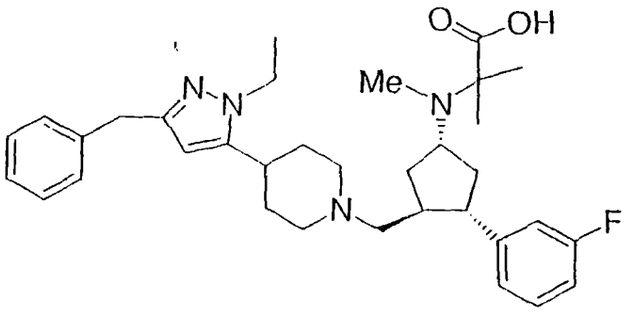


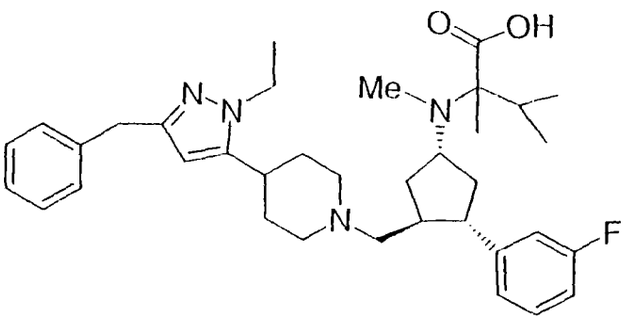


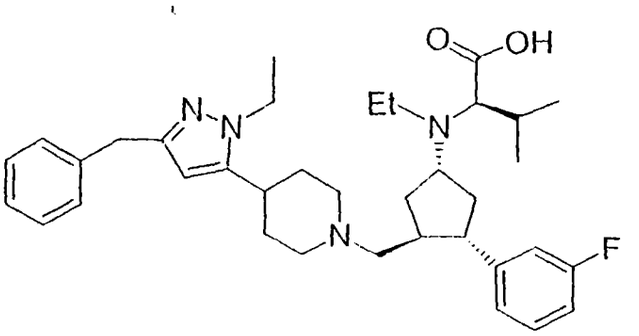


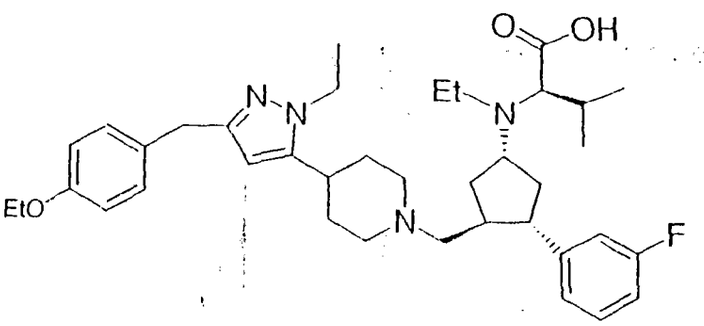


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

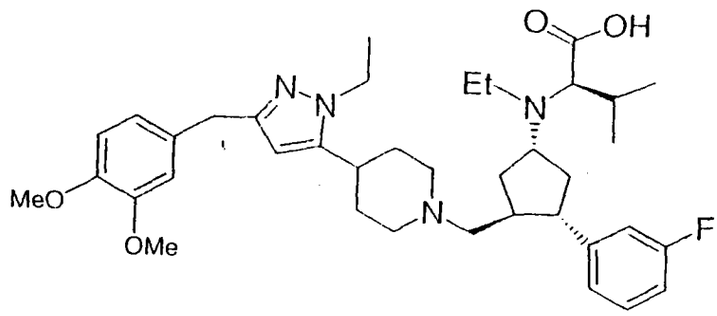






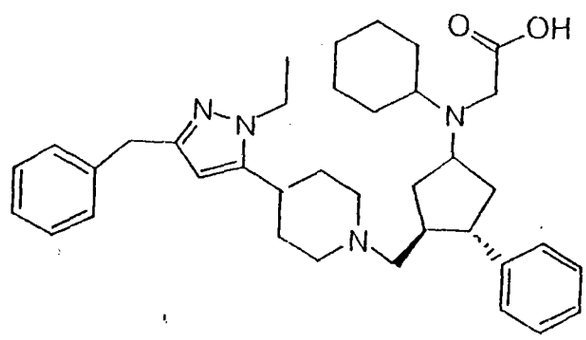


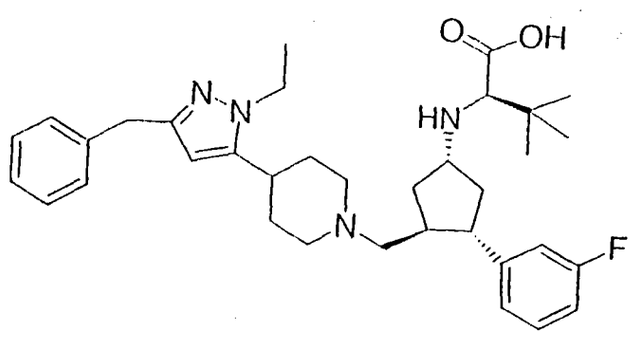
GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia



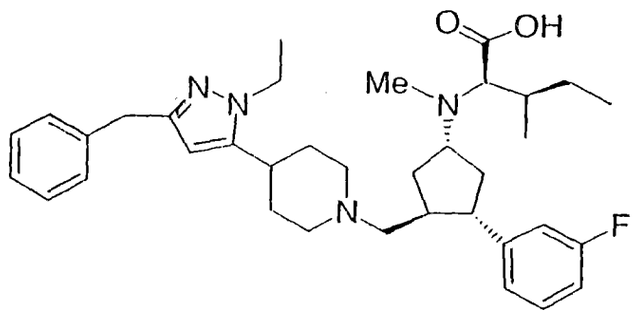
y sus sales y diasterómeros individuales farmacéuticamente aceptables.

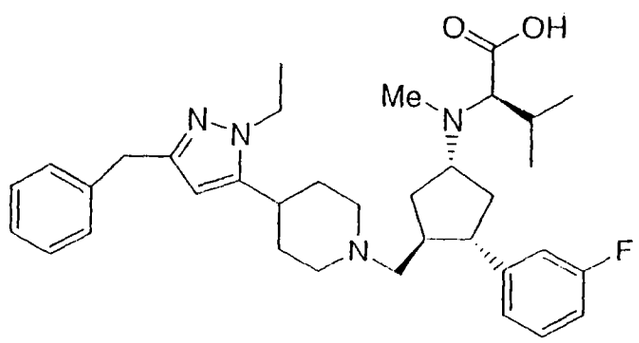
31. El compuesto de la Reivindicación 1, que es un compuesto quer se selecciona a partir del grupo conformado por:

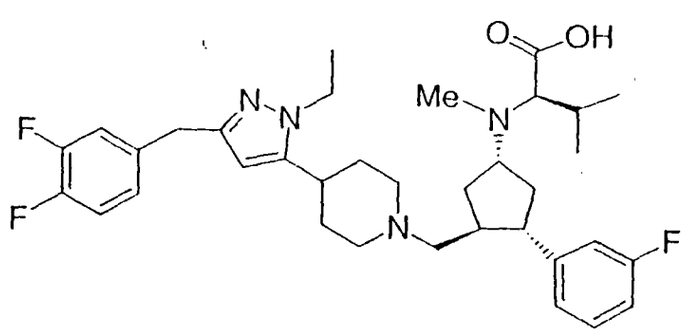


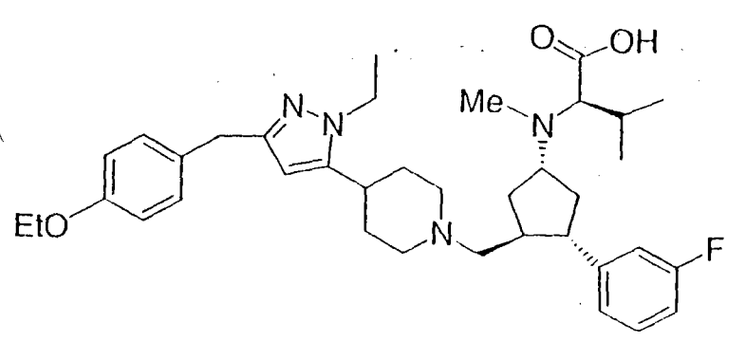


DANIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

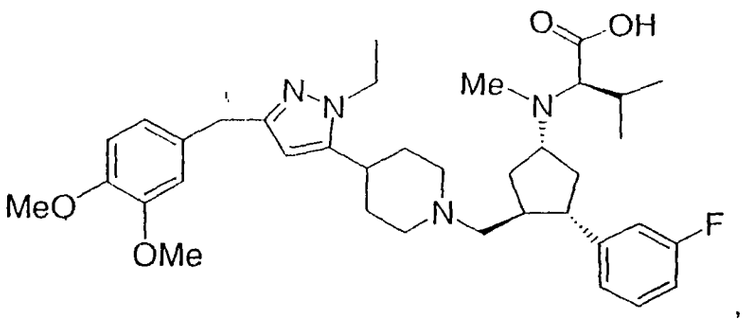


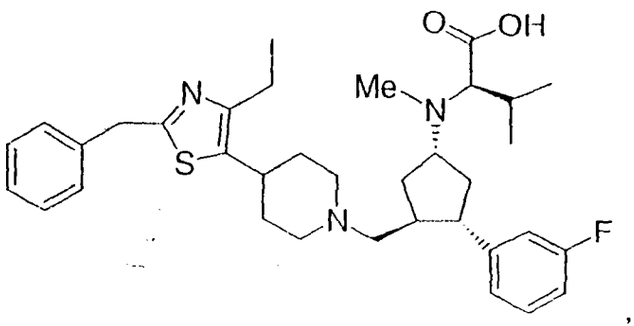


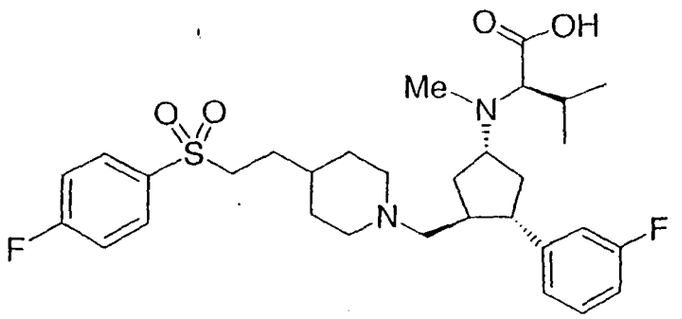


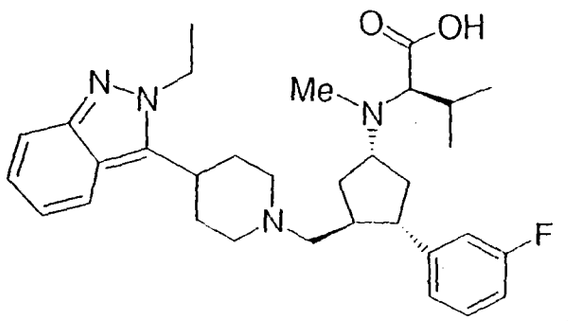


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

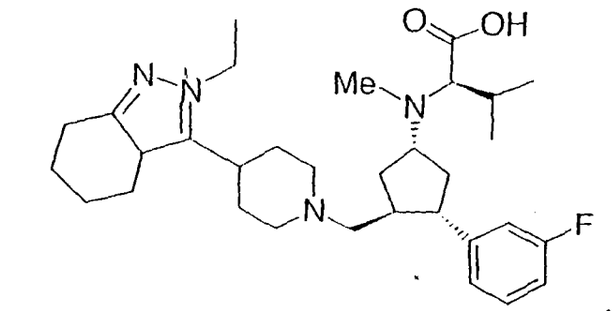


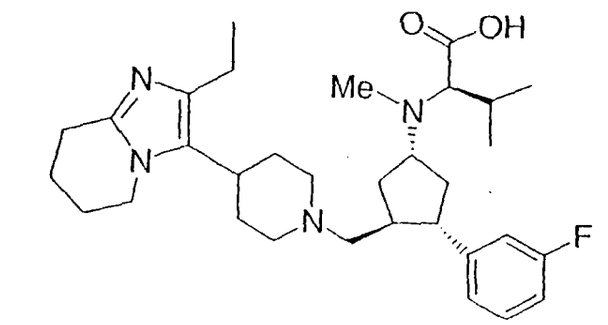


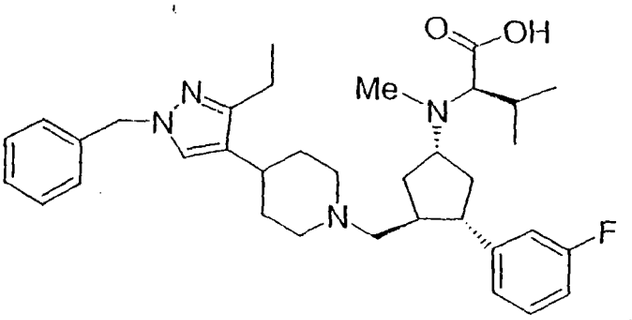




GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia





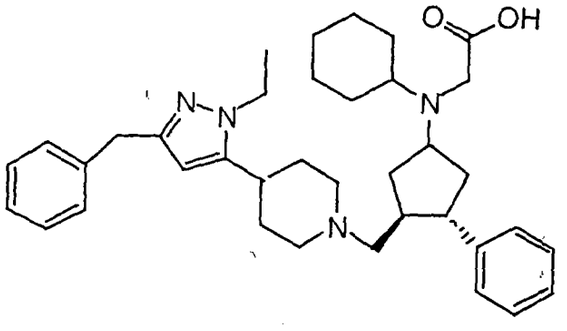


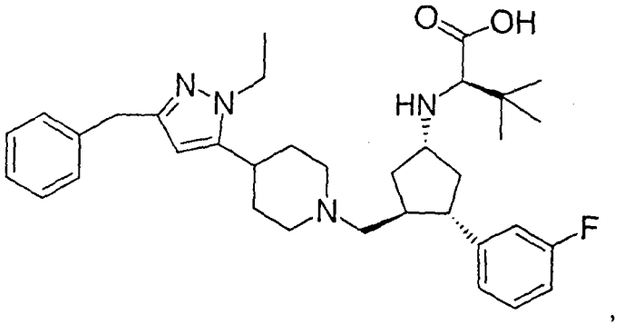
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

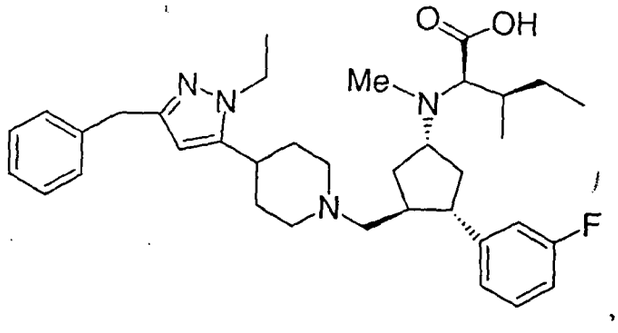
32. Una composición farmacéutica que comprende un portador inerte y un compuesto de la reivindicación 1.

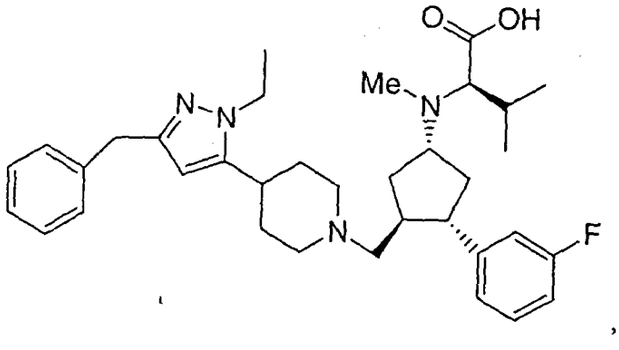
33. La composición farmacéutica de la reivindicación 32, donde el compuesto de la reivindicación 1 se selecciona a partir del grupo conformado por:

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

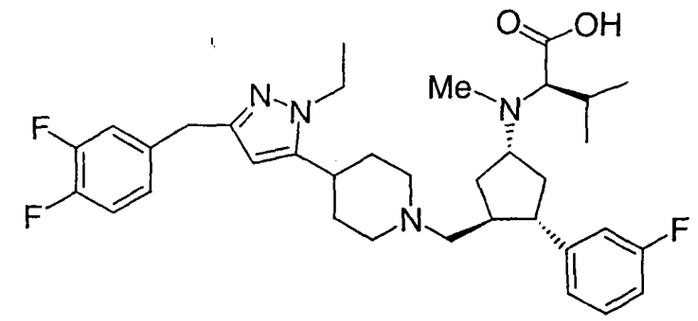


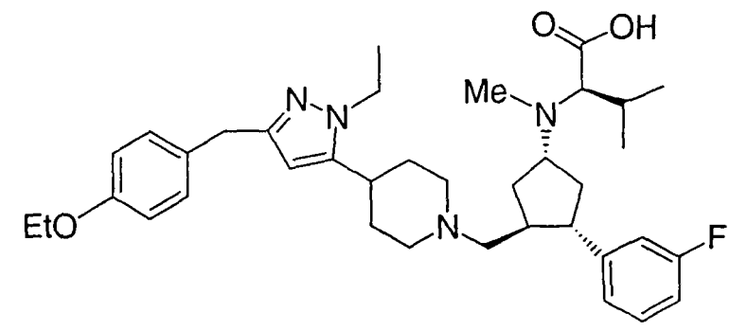


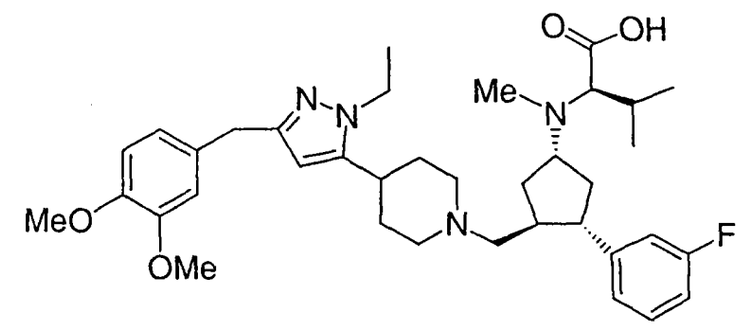


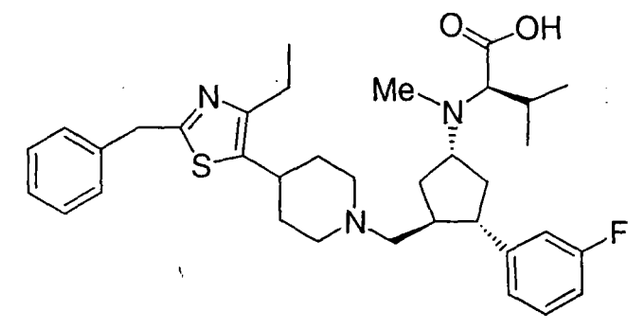


G ABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

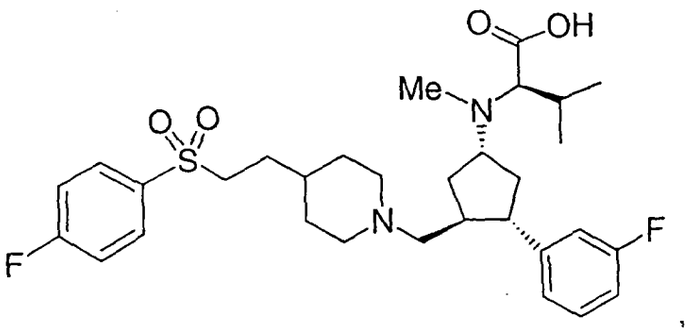


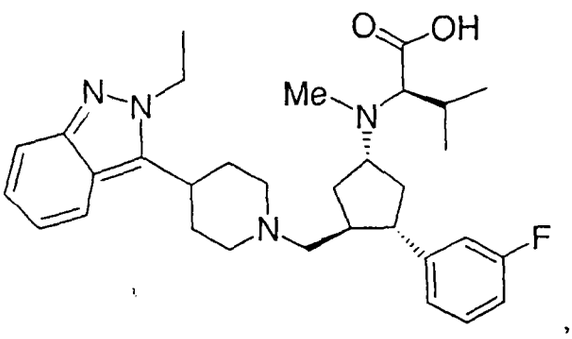


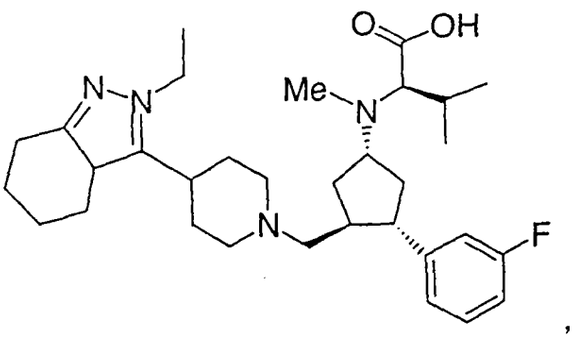


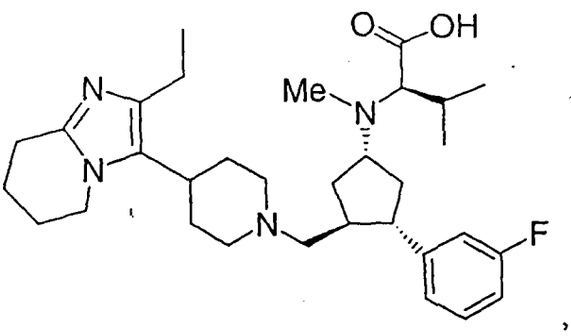


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia

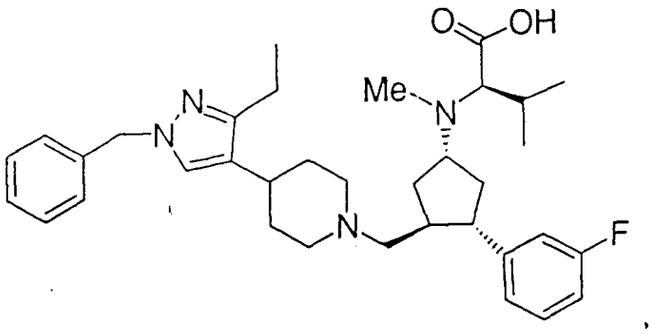








GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
Resolución 5996 de Nov. 29/82
Ministerio de Justicia



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Nota
Los folios
491 Tarjeta archivo temático
492 " " propietarios,
fueron retirados para archivar.

Julio 25 del 2000

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

(21) No. SOLICITUD:

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 08-06-00

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 60/138,886 y 09/330,810

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 11-06-99 y 11-06-99

(33) PAÍS: US y US

(51) INT. CL.:

(71) SOLICITANTE: **MERCK & CO., INC.**

(72) INVENTOR/ES: Paul E. Finke; Kerry A. Hilfiker; Malcolm MacCoss; Kevin T. Chapman; Jennifer L. Loebach; Sander G. Mills; Ravi N. Guthikonda; Shrenik K. Shah; Dooseop Kim y Dong-Ming Shen

(74) APODERADO: JOSE ANTONIO LLOREDA

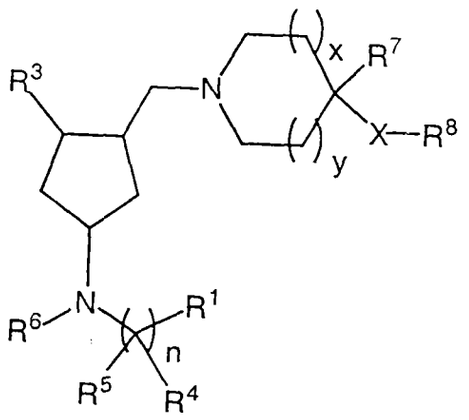
(54) TÍTULO:

"MODULADORES N-CICLOPENTIL DE LA ACTIVIDAD RECEPTORA DE LA QUIMIOQUINA"

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de la formula I:



I

donde:

X se selecciona a partir de: -(alquilo C_{0-6})-Y-(alquilo C_{0-6})

-(alquilo C_{0-6})-cicloalquilo C_{3-8}- (alquilo C_{0-6})-,

alquenilo C_{2-10}, y alquinilo C_{2-10},

donde el alquilo se encuentra insustituido o sustituido por 1-7 sustitutos los cuales se seleccionan independientemente a partir de:

(a) halo,

(b) hidroxi,

(c) -O-C_{1-3} alquilo, y

(d) trifluorometilo;

y donde Y se selecciona a partir de:

un solo enlace, -O-, -SO_2-, -NR^{10}-, -NR^{10}-SO_2-, -SO_2-NR^{10}-, -S-, y -SO-,

y donde R^{10} se selecciona independientemente a partir de: hidrógeno, alquilo C_{1-6}, bencilo, fenilo, y alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-6},

que se encuentra insustituido o sustituido por 1-3 sustitutos donde estos últimos se seleccionan independientemente a partir de: halo, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} y trifluorometilo;

R^1 se selecciona a partir de:

(1) -CO_2H,

(2) -NO_2,

(3) -tetrazolilo,

(4) -hidroxiisoxazola,

(5) -SO_2NHCO-(alquilo C_{0-3})-R^9, donde R^9 se selecciona independientemente a partir de: hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{5-6}, bencilo o fenilo, el cual es insustituido o sustituido por 1-3 sustitutos los cuales se seleccionan independientemente a partir de: halo, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} y trifluorometilo, y

(6) -$P(O)(OH)_2$;

R^3 se selecciona a partir del grupo conformado por:

fenilo y heterociclo,

que es insustituido o sustituido por 1-7 sustitutos los cuales se seleccionan independientemente a partir de:

(a) halo,

(b) trifluorometilo,

(c) hidroxi,

(d) alquilo C_{1-3},

(e) alquilo -O-C_{1-3},

(f) -CO_2R^9,

(g) -NR^9R^{10}, y

(h) -$CONR^9R^{10}$;

R^4, R^5 y R^6 se seleccionan independientemente a partir de:

hidrógeno, alquilo C_{1-10}, cicloalquilo C_{3-8}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, fenilo, -(alquilo C_{1-6})-fenilo,
-(alquilo C_{1-6})-cicloalquilo C_{3-8}, naftilo, bifenilo, y heterociclo,

que es insustituido o sustituido por 1-7 de R^{11}, donde R^{11} se selecciona independientemente a partir de:

(a) halo,
(b) trifluorometilo,
(c) hidroxi,
(d) alquilo C_{1-3},
(e) alquilo -O-C_{1-3},
(f) -CO_2R^9,
(g) -NR^9R^{10}, y
(h) -$CONR^9R^{10}$,

o donde R^4 y R^5 pueden unirse entre si para formar un anillo saturado de 3-8 miembros que pueden ser insustituidos o sustituidos por 1-7 de R^{11},
o donde R^5 y R^6 pueden unirse entre si para formar un anillo saturado de 3-8 miembros que pueden ser insustituidos o sustituidos por 1-7 de R^{11};

R^7 se selecciona a partir de:

(1) hidrógeno,
(2) alquilo C_{1-6}, el cual es insustituido o sustituido por 1-4 sustitutos los cuales se seleccionan independientemente a partir de: hidroxi, ciano, y halo,
(3) hidroxi, y
(4) halo;

R^8 se selecciona a partir de:

hidrógeno, cicloalquilo C_{3-8}, fenilo, naftilo, bifenilo, y heterociclo,
el cual es insustituido o sustituido por 1-7 de R^{12}, donde R^{12} se selecciona independientemente a partir de:

(a) halo,
(b) ciano,
(c) hidroxi,
(d) alquilo C_{1-6}, el cual es insustituido o sustituido por 1-5 de R^{13} donde R^{13} se selecciona independientemente a partir de: halo, ciano, hidroxi, alcoxi C_{1-6}, alcoxi, -CO_2H, -CO_2(alquilo C_{1-6}), trifluorometilo, y -NR^9R^{10},

(e) alquilo -O-C_{1-6}, que es insustituido o sustituido por 1-5 de R^{13},

(f) $-CF_3$,

(g) $-CHF_2$,

(h) $-CH_2F$,

(i) $-NO_2$,

(j) alquilo C_{0-6}-fenilo o alquilo C_{0-6}-heterociclo, que es insustituido o sustituido por 1-7 sustitutos donde estos últimos se seleccionan independientemente a partir de:

(i) halo,

(ii) hidroxi,

(iii) alquilo C_{1-6} insustituido o sustituido por 1-5 sustitutos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente a partir de: halo, ciano, hidroxi, alcoxi C_{1-6}, $-CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C_{1-6}), trifluorometilo, y $-NR^9R1^0$,

(iv) -O-alquilo C_{1-6},

(v) $-CF_3$,

(vi) $-OCF_3$,

(vii) $-NO_2$,

(viii) -CN,

(ix) $-SO_2$-alquilo C_{1-6},

(x) $-CO_2R^9$,

(xi) $-NR^9R^{10}$,

(xii) $-CONR^9R^{10}$,

(xiii) $-SO_2-NR^9R^{10}$,

(xiv) $-NR^9-SO_2-R^{10}$,

(xv) -cicloalquilo C_{3-8},

(xvi) -cicloalquilo OC_{3-8}, y

(xvii) fenilo;

(k) $-CO_2R^9$,

(l) tetrazolilo,

(m) $-NR^9R^{10}$,

(n) $-NR^9-COR^{10}$,

(o) $-NR^9-CO_2R^{10}$,

(p) $-CO-NR^9R^{10}$,

(q) $-OCO-NR^9R^{10}$,

(r) $-NR^9CO-NR^9R^{10}$,

(s) $-S(O)_m-R^9$, donde m es un entero que se selecciona a partir de 0, 1 y 2,

(t) $-S(O)_2-NR^9R^{10}$,

(u) $-NR^9S(O)_2-R^{10}$,

(v) $-NR^9S(O)_2-NR^9R^{10}$,

(w) alquilo C_{1-6} sustituido por cicloalquilo C_{3-8}, y

(x) -cicloalquilo C_{3-8};

n es un entero que se selecciona de 1, 2, 3 y 4;

x es un entero que se selecciona de 0, 1 y 2, y y es un entero que se selecciona de 0, 1 y 2, con la condición de que la sumatoria de x y y sea 2;

y sus sales y diasterómeros individuales farmacéuticamente aceptables.

00 - 42774

Organizacion CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** 00.42774

54. **TITULO** "MODULADORES N-CICLOPENTIL DE LA ACTIVIDAD RECEPTORA DE LA QUINIOQUINA"

NUEVO TÍTULO: DERIVADOS DE N-[3-(1PIPERIDIN-1-IL) METIL)-4-(FENILOHETEROCICLIL) CICLOPENT-1-IL]AMINA UTILES COMO MODULADORES DE LA ACTIVIDAD DEL RECEPTOR DE LA QUIMIOQUINA.

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A61K 31/195 // 31/015
31/445 // 31/34?

71. **SOLICITANTE** MERCK & CO., INC.

DOMICILIO RAHWAY, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. **APODERADO** JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.** - 8 JUN. 2000

(FORMA P.10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE
INVENCIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00042774 00000000
Fecha (AMD): 2000-06-06 17:51:46
Tramite : 002 PATENTES D 1 FOLIO(S)
Dependencia: 2103 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

00 42774

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: **MERCK & CO., INC.** sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes del Estado de New Jersey, Estados Unidos de América

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica): JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio: Estados Unidos de América

Departamento o Estado: New Jersey

Dirección: P.O. Box 2000, Rahway NJ 07065-0907, Estados Unidos de América

Ciudad: Rahway Teléfono 1 732 5944000

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

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

Ciudad: Santafé de Bogotá, D.C. Teléfono 57 1 3264270

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es): Paul E. Finke; Kerry A. Hilfiker; Malcolm MacCoss; Kevin T. Chapman; Jennifer L. Loebach; Sander G. Mills; Ravi N. Guthikonda; Shrenik K. Shah; Dooseop Kim y Dong-Ming Shen

Identificación:

Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065, Estados Unidos de América

Ciudad: Rahway Teléfono 1 732 5944000

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: **"MODULADORES N-CICLOPENTIL DE LA ACTIVIDAD RECEPTORA DE LA QUIMIOQUINA"**

PRIORIDAD REIVINDICADA SI [X] NO [ ] **TIPO DE PRIORIDAD** **ANDINA** [ ] **UNIONISTA** [X]

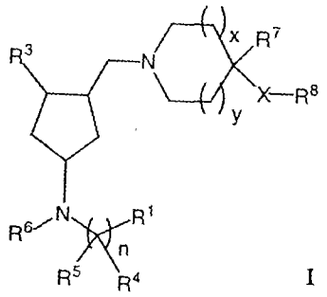
(33) País	(32) Fecha	(31) No. Solicitud
US	11-06-99	60/138,886
US	11-06-99	09/330,810

Para Publicar a los [ ] **6 meses** [ ] **12 meses** [ ] **18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud**

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL A 61 K 31/195 // 31/015 // 31/445 // 31/34

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

El presente invento se refiere a compuestos de la formula I:



I

(donde R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, X, n x y y se definen en el presente documento) que son útiles como moduladores de la actividad receptora de la quimioquina. En particular, estos compuestos son útiles como moduladores de los receptores de la quimioquina CCR-5 y/o CCR-3.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mensión de su protocolización ante la S.I.C. 11.276	☒
Recibo de la tasa respectiva **$608.000,00**	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia dela primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción Simple	☐
Capítulo descriptivo *	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio *	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐
Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería	☒

** Se presenta la traducción Oficial No. LLC-057-2000 de los capítulos descriptivo y reivindicatorio.

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

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

493

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00042774 00000000 Folios: 492
Fecha (AMD): 2000-06-08 17:31:46
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 41 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS MINIMOS PARA ADM

PATENTE DE INVENCIÓN [✓] **MODELO DE UTILIDAD [ ]**

- ✓ Nombre e identificación del Solicitante (1) [✓]
- ✓ Nombre e identificación del Inventor (1) [✓]
- ✓ Título o nombre de la Invención (1) [✓]
- ✓ Descripción (6) [✓]
- ✓ Reivindicaciones (440) [✓]
- ✓ Resumen (5) [✓]
- ✓ Comprobante de Pago (2) [✓]

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

SIC SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-42774

Fecha: 9 de Junio del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 2 de diciembre de 1986 ,
del folio 51.874 al folio 51.877 del
libro de Protocolo Nº 174 , obra el poder
Nº 11.276 conferido por MERCK & CO., INC.

domiciliado(a) en Rahway - New Jersey. E.U.A.

al doctor JOSE LLOREDA CAMACHO, ALFONSO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA .

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los mismos .

Facultad para desistir SI .

Revisado .

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

2000-06-09
430

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-42774
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 [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [x] **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 [x] **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 [x] **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [ ] **NO [x]** **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 [x]** **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 [x]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: 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 [X]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [ ] **NO [X]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 9 de Junio del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

formade.344

Folio 496

2000-07-25
430

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 1179
EXPEDIENTE 00 042.774
IPC A61K 31/195 // 31/015
31/445 // 31/34

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 [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI [ ] NO [X] Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).

SI [X] NO [ ] Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI [X] NO [ ] Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] 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 [X] 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 [X] 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 [X] 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 [X] 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 [X] 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 [X] CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [X] NO [ ] ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Julio 25, del 2.000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

498

2000-09-07
430

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-42774

AUTO 2054

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al Doctor JOSE ANTONIO LLOREDA, 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, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

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

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 05 SEP 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 07 SET. 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colomb