

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

MIEMBROS DE LA FIRMA

BAKER & MCKENZIE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 00091748 00000004

Folios: 18

AVENIDA B2 N° 10 Fecha (NBI): 2003-07-21 16:47:55

TELÉFONO: (57-1)

Trámite: 002 PATENTES D

1 REGISTRO/ 530 PETICION

BOGOTÁ, D.C. C

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

WWW.BAKERMCKENZIE.COM

OFFICE.BOGOTA@BAKERNET.COM

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref.: Expediente No. 00.091.748

Solicitud de Patente de Invención Titulada:

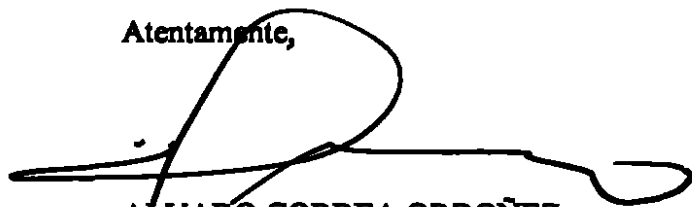
"COMPUESTOS, COMPOSICIONES Y METODOS
PARA ESTIMULAR EL CRECIMIENTO Y
ELONGACION DE NEURONAS".

Solicitante: AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.

**SOLICITUD DE EXAMEN DE FONDO SEGÚN EL ARTICULO 44 DE LA
DECISION 486, GACETA No. 526**

ALVARO CORREA ORDOÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado según aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado sustituto de la sociedad solicitante, respetuosamente me permito requerir que se examine si la invención reúne los requisitos de patentabilidad previstos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones, dando de esta manera cumplimiento a lo establecido en el artículo 44 de la misma. Adjunto recibo por el monto de \$ 335.000 pesos para cubrir la tasa correspondiente, según la Resolución 41687 del año 2002.

Atentamente,



ALVARO CORREA ORDOÑEZ

C.C. 79.143.366

T.P. 20.281

Anexos: Recibo por \$ 335.000 pesos
 Poder de abogado y sustitución

**DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Y PRESENTACION PERSONAL**

Ante el Notario Once del Circuito de Santafé de Bogotá, compareció **VERNOVA**

OSWALDO CORTES

Quien exhibió la C.C. No. **19.753.366**

expedida en _____ I.P. **20787**

y declaró que la firma y huella que aparecen en el presente memorial son suyas y que el contenido del mismo es cierto.

Memorial dirigido a **INTERESAR**

21 JUL 2008

Santafé de Bogotá, D.C.

Firma del Declarante

HUELLA

Autorizó la anterior Diligencia

NO. _____ OFICINA DEL CIRCULO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ, D.C. DE COLOMBIA

NOTARIO DEL CIRCULO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ, D.C.

MAJAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE

190 2

Radicación : 00091746 00000004 Folios: 18
Fecha (AMB): 2003-07-21 16:47:55
Trámite : 002 PATENTES 3 1 REGISTRADO/ 536 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 43,882
FECHA : JUNIO 24 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JULIAN ANDRES VARGAS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13228244	24/06/2003	18.050,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	335,000.00
	TOTAL :	\$ 335.000.00

SOM: TRESCIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

6/12/11
191

TRADUCCION OFICIAL No. 265/00 de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 17 de agosto de 2000 por la Sra. María Teresa Lara R., c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

=====

Poder otorgado por AGOURON PHARMACEUTICALS, INC. para su representación en relación con asuntos de propiedad industrial en Colombia. Certificación notarial suscrita por Bonnie Acosta, Notario Público del Estado de California, y legalizaciones subsiguientes.

PODER

La abajo firmada, Agouron Pharmaceuticals, Inc., domiciliada en 10350 North Torrey Pines Road, La Jolla, California, 92037-1020, E.U.A., declara por el presente otorgar a ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o LUZ HELENA VILLAMIL y/o CARLOS REINALDO OLARTE, poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Patentes de invención, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y trámite de oposiciones, cambios de dirección, a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas o

MANA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE JUSTICIA

BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
27 JUL 2002
C. CARA OFICE (11)

NO NOTARIO OFICE DE ESTE
ALVARO CORREA ORDOÑEZ
CON EL
C. CARA OFICE (11)

192

judiciales de cualquier orden, dándoles así mismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en La Jolla, California, E.U.A., a los 19 días del mes de julio de 2000.

(Fdo.) Gary E. Friedman

Gary E. Friedman, Vicepresidente,
Secretario y Asesor General Corporativo

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 8876
DE MEXICO

RECONOCIMIENTO GENERAL - CALIFORNIA

Estado de California)
) ss.
Condado de San Diego)

El día 19 de julio de 2000 ante mí, Bonnie Acosta, Notario Público, personalmente compareció Gary E. Friedman, a quien conozco personalmente como la persona cuyo nombre suscribe el Instrumento adjunto y reconoció ante mí haber otorgado el mismo en su carácter autorizado, y que mediante su firma en el Instrumento la persona o entidad a nombre de la cual él actuó, otorgó el Instrumento.

EN CONSTANCIA firmo y coloco mi sello oficial.

(Fdo.) Bonnie Acosta
Firma del Notario Público

[Sello]

BONNIE ACOSTA
Comisión # 1115423
Notario Público - California
Condado de San Diego
Mi comisión expira el 6 de diciembre de 2000

OPCIONAL

COPIA NOTARIO OFICE DE ESTE
DOCUMENTO NO COPIAR QUE ESTA
OTORGADA LA NOTARIA CON EL
FIRMADO QUE SE ENCONTRO A LA VISTA
21 JUL 2003
ACOSTA, B.C. - COLOMBIA
- EL FIRMADO DE BOUTISTA
- FIRMADO ONCE (11)

193

Aunque la siguiente información no se requiere por ley, puede resultar valiosa para las personas que confíen en el documento y podría impedir la remoción fraudulenta y la reutilización de este formulario en otro documento.

Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: Poder 0072-01-CO (Colombia)

Fecha del Documento: 7/19/00

Número de Páginas: una

Signatario(s) Distinto(s) del Anterior: ninguno

Calidad(es) Reclamada(s) por el(los) Signatario(s)

Nombre del Signatario: Friedman

MAURA TERESA LUNA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCIÓN No. 01015
DE MINISTERIO

- ☐ Individuo
☒ Funcionario Social
Cargo(s): Vicepresidente, Secretario y Asesor General Corporativo
☐ Sodo ☐ Comanditario ☐ General
☐ Apoderado
☐ Fidelcomisario
☐ Tutor o Curador
☐ Otro: _____

PULGAR DERECHO
DEL SIGNATARIO

El Signatario representa a:

Agouron Pharmaceuticals, Inc.

CONDADO DE SAN DIEGO

**GREGORY J. SMITH
TASADOR/REGISTRADOR/SECRETARIO DEL CONDADO**

El suscrito, GREGORY J. SMITH, Tasador/Registrador/Secretario del Condado de San Diego, Estado de California, legalmente provisto de Sello, CERTIFICO POR EL PRESENTE que:

CONDADO DE SAN DIEGO
TASADOR/REGISTRADOR/SECRETARIO
GREGORY J. SMITH
21 JUL 2003

MAURA TERESA LUNA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCIÓN No. 01015
DE MINISTERIO

194

BONNIE ACOSTA, cuyo nombre suscribe el juramento o Certificado de Prueba o Reconocimiento del Instrumento adjunto y aparece allí escrito, era en el momento de recibir dicho juramento, o Prueba o Reconocimiento, una Notario Público, en y para dicho Condado, debidamente comisionada y juramentada y debidamente autorizada por las leyes de dicho Estado para recibir el mismo y para recibir juramentos y tomar los Reconocimientos y Pruebas de Escrituras y otros Instrumentos escritos que deban registrarse en este Estado. Conozco la letra manuscrita de dicha Notario Público y considero que la firma en dicho juramento o Certificado de Prueba o Reconocimiento es auténtica. Y CERTIFICO ADEMAS que bajo las leyes del Estado de California el citado juramento o Certificado de Prueba o Reconocimiento requiere darse bajo sello, pero la impresión de dicho sello no requiere según las leyes del Estado de California estar registrada en mi oficina o en cualquier otro lugar.

ANITA TERESA LARA R.
TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION No. 81916
DE NOTARIA

FECHADO: 07-26-00 Firmado en constancia

GREGORY J. SMITH, Tasador/Registrador/Secretario
del Condado

Por:

(Fdo.) Karen J. Miller, Secretaria Principal

Estado de California

SECRETARÍA DE ESTADO

Yo, BILL JONES, Secretario de Estado del Estado de California, certifico por el
presente:

BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA
RECEBIENDO DE LA NOTARÍA
21 JUL 2003
CUAL NO CONSTA DE ESTE
OTRO LA CUAL SE LE
OTORGÓ A LA VISTA
DE LA VISTA

195

Que GREGORY J. SMITH, cuyo nombre aparece en el certificado adjunto, era, el 26 DE JULIO DE 2000, el TASADOR/REGISTRADOR/SECRETARIO debidamente elegido, calificado y en funciones del Condado de SAN DIEGO, en el antedicho Estado.

Que el sello allí estampado es el sello de dicho Condado; que la firma allí colocada aparenta ser la firma de GREGORY J. SMITH y que el certificado adjunto ha sido expedido en la debida forma y por el funcionario apropiado.

EN FE DE LO CUAL, firmo este certificado y estampo el Gran Sello del Estado de California a los 26 días del mes de julio de 2000.

(Fdo.) Bill Jones

BILL JONES
Secretario de Estado

por: (Fdo.) Connie R. Christensen
Delegada

ALBA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
REGISTRACION No. 91818
DE MEXICO

No. 00043249-1

Estados Unidos de América

DEPARTAMENTO DE ESTADO

A todo aquel que viere el presenta, un Saludo:

Certifico Que el documento adjunto lleva el Sello del Estado de California y que a dicho sello se debe dar plena fe y crédito.*

RECIBIDO
11 JUL 2003
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
RE. INVENTARIO DE SAUTIERA
2-CRMA ONCE (11)

MARIA TERESA LARA Z.
TRADUCTORA OFICIAL.
RESOLUCION No. 01818
DE MINISTERIA

(Firmado) Jacqueline Pridgen
Oficial de Autenticaciones Asistente,
Departamento de Estado

Este Certificado carece de validez si aparece borrado o alterado en cualquier forma.

EN ESPAÑOL: Autenticación de la firma de la Oficial de Autorizaciones del Departamento de Estado de los Estados Unidos por el Consulado de Colombia en Washington, D.C., bajo el No. 2034 de fecha 9 de agosto de 2000. Legalización de la firma de la Vicecónsul por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia, bajo el No. 515559 de fecha 17 de agosto de 2000.

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.

Maria Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

[illegible]

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

2008 AUG 18 A 4 35

RESPONSABILIDAD DEL CANTO
NO SE ASUME

GRATITUD AGRACER EN EL
PROCESO DE RECUPERACION
LAS FUNDACIONES INICIALES

16507

EXTERIORES
DE RELACIONES

NOTARIO ONCE DE ESTE
SE LO HA DE CONSTAR QUE ESTA
COINCIDE CON EL
HE TENIDO A LA VISTA

21 JUL 2008

BOGOTA D.C. - COLOMBIA
NARRADO DE NOTARIA
A TAMA ONCE (11)

RAISBRICK, LARA, RODRIGUEZ & RIVERA
Members of the Firm -
BAKER & MCKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3748
TELEFONO: 288-1400
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

PODER

The undersigned
Agouron Pharmaceuticals, Inc

La abajo firmada

located in
10350 North Torrey Pines Road
La Jolla, California 92037-1020, U.S.
declares that it hereby grants to

domiciliada en

declara por el presente otorgar a

ALVARO CORREA ORDONEZ and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS REINALDO OLARTE

ALVARO CORREA ORDONEZ y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS REINALDO OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the
proper national officers and authorities for the issue of

poder especial amplio y bastante para sacar de las
oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la
obtención de

Letters Patent, mergers, changes of name,
assignments, filing and prosecution of oppositions,
changes of address

to which end it empowers them to take all steps
necessary before said authorities for the objects stated,
to file petitions, prepare descriptions, make protests,
declarations, appeals and objections, pay imposts,
apply for certifications, receive documents and
securities, abandon applications and collect refunds.
To the said mandatories sufficient power is granted
hereby to receive notifications for and on behalf of the
Company, to confer powers on those who are to
represent the company judicially and extrajudicially, to
answer in court in the matter of all claims and demands
that may be presented in connection with the patents,
and to do everything that may be required, before
administrative or judicial officers of any class giving
them likewise power to substitute these presents and
revoke such substitutions if necessary

a cuyo efecto los faculta para ante dichas
autoridades, todos los pasos necesarios al objeto
indicado, elevar solicitudes, formular descripciones,
protestas, declaraciones, apelaciones y objeciones,
oblar impuestos, solicitar testamentos, recibir
documentos y valores, desistir y pagar. Se concede a
los expresados mandatarios poder bastante para
recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar
poderes a quienes vayan a representar a la compañía
judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a
todas las reclamaciones o demandas que por motivo
de las patentes se presentaren y hacer cuanto fuere
necesario, ante las autoridades administrativas o
judiciales de cualquier orden, dándose asimismo
facultad para sustituir el presente y anular necesario
revocar dichas sustituciones

Done and subscribed in La Jolla, California USA

Dado y firmado en

On the 19th day of July 2000

A los días del mes de

xx

19

Gary E. Friedman, Corporate Vice President,
Secretary and General Counsel

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
M. J. NAVARRO DE SANTIVA
KARLA OCHOA (11)

199



**CONSULADO DE COLOMBIA
WASHINGTON, D.C.**



No. 2034

**EL CONSULADO DE COLOMBIA
CERTIFICA:**

Que es auténtica la firma de JACQUELINE FRIDGEN
quien el día 7 DE AGOSTO DEL 2000
desempeñaba las funciones de OFICIAL DE AUTENTICACIONES DEPARTAMENTO DE ESTADO
la cual aparece al pie de los documentos anexas relacionados con PODER.

Dado en Washington, D.C. a los NUEVE (9) días del mes de
AGOSTO, del año dos mil (2000)

Pagado Impuesto de Timbre 7.00
Pagado Derecho Consular 5.00
Total 12.00

JAQUELINE ESPITIA ARTAS
Vicecónsul

(El Consulado no asume ninguna
responsabilidad por el contenido de los
documentos anexos)

RECEIVED
AGOSTO 10 2000
CONSULADO DE COLOMBIA
WASHINGTON, D.C.
CALLE 14 N. # 1000
P.O. BOX 1111
WASHINGTON, D.C. 20005

RECEIVED
21 JUL 2003
COLOMBIA
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
231 AGO 17
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
515559
COYA. FIRM. APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

231 AGO 17

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA

Alcaldia
MAYOR TERCERA LUNA L.
INSTRUCCION OFICIAL
DE INSTRUCCION
26/10

21 JUL 2003
COLOMBIA
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

13

2

13
201



DEPARTMENT OF STATE

To all to whom these presents shall come, Greetings:

I Certify That the document hereunto annexed is under the Seal of the State(s) of California, and that such Seal(s) is/are entitled to full faith and credit.*

In testimony whereof, I, Madeleine K. Albright, Secretary of State, have hereunto caused the seal of the Department of State to be affixed and my name subscribed by the Assistant Authentication Officer, of the said Department, at the city of Washington, in the District of Columbia, this seventh day of August, 2000.

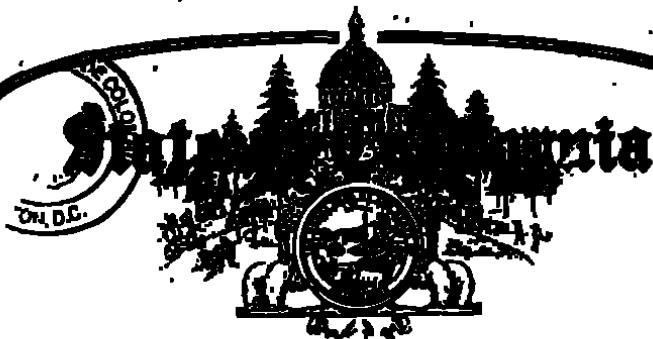
By Madeline K. Albert
Secretary of State
Maguelonne P. Pridgen
Assistant Authentication Officer,
Department of State

Issued pursuant to CDRIV, State of
Sept. 15, 1979, 1 Inst. 68-69; 22
UNC 2637; 22 UNC 2631a; 5 UNC
301; 28 UNC 1733 et. seq.; 8 UNC
1443(f); RULE 44 Federal Rules of
Civil Procedure.

***For the contents of the annexed document, the Department assumes no responsibility.**
This certificate is not valid if it is removed or altered in any way whatsoever

24 JUL 2003

202.4



SECRETARY OF STATE

I, BILL JONES, Secretary of State of the State of California, hereby certify:

That GREGORY J. SMITH, whose name appears on the annexed certificate, was on JULY 26, 2000, the duly elected, qualified and acting ASSESSOR/RECORDER/CLERK of the County of SAN DIEGO, in said State.

That the seal affixed thereto is the seal of said County; that the signature thereon appears to be the signature of GREGORY J. SMITH and that the annexed certificate is in due form and by proper officer.

IN WITNESS WHEREOF, I execute this certificate and affix the Great Seal of the State of California this 26TH day of JULY, 2000.



Bill Jones
BILL JONES
Secretary of State
Connie K. Christensen
Deputy

OFFICE
SECRETARY OF STATE
JULY 26 2000

NOTARIAL OFFICE IN ESTE
O JURO CONFORME A LA LEY
DE NOTARIA PUBLICA DE CALIFORNIA
Y FIRMAR EN TERCERO A LA VERDA.
26 JUL 2000
NOTARY PUBLIC - CALIFORNIA
RENEWED BY SALES
OFFICE, OFFICE (19)

OSP 10 2000 1000



Gregory J. Smith

COUNTY OF SAN DIEGO

ASSESSOR / RECORDER / COUNTY CLERK



ASSESSOR'S OFFICE
1600 Pacific Highway, Room 108
San Diego, CA 92101-2480
Tel. (619) 236-3771 • Fax (619) 557-4056

www.sdclearns.com

RECORDER/COUNTY CLERK'S OFFICE
1600 Pacific Highway, Room 260
P.O. Box 121750 • San Diego, CA 92112-1750
Tel. (619) 237-0502 • Fax (619) 557-4155

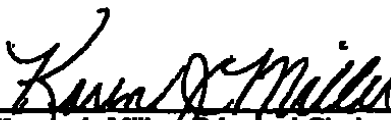
I, GREGORY J. SMITH, Assessor/Recorder/County Clerk of the County of San Diego, State of California, having by law a Seal, DO HEREBY CERTIFY that:

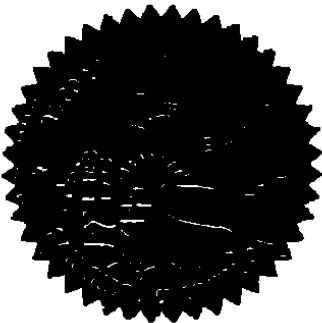
ROBERT ACOSTA whose name is subscribed to the oath or Certificate of Proof or Acknowledgment of the annexed instrument and thereon written, was at the time of taking such oath, or Proof or Acknowledgment, a Notary Public, in and for said County, duly commissioned and sworn and duly authorized by the laws of said State to take the same and administer oaths and to take the Acknowledgments and Proofs of Deeds and other instruments in writing to be recorded in this State. I am acquainted with the handwriting of such Notary Public and believe that the signature to said oath or Certificate of Proof Acknowledgment is genuine. I further certify that under the laws of the State of California the said oath or Certificate of Proof or Acknowledgment is required to be under seal, but the impression of said seal is not required by the laws of the State of California to be filed in my office or in any other place.

DATED: 07-26-00 Witness by hand

GREGORY J. SMITH, County Assessor/Recorder/Clerk

By:


Karen J. Miller, Principal Clerk



Branch Offices Available To Serve You

CHULA VISTA
344 T Street, Suite 200
Chula Vista, CA 91910-2646
(619) 498-2200

EL CAJON
188 West Main Street, Suite 101
El Cajon, CA 92020-3316
(619) 401-5700

KEARNY MESA
5473 Kearny Villa Road, 3rd Floor
San Diego, CA 92123-1143
(619) 505-6862

SAN MARCOS
234 Via Vera Cruz, Suite 150
San Marcos, CA 92069-2638
(760) 940-6868

NOTARIO PUBLICO DE ESTE
ESTADO HA DE CONSTAR QUE ESTA
COPIA CERTIFICA CON EL
SEAL DE HE TENDR A LA VISTA

JUL 2003

NOTA: S.C. - COLOMBIA
RE: INVENTARIO DE BAJA VISTA
A-CRUSA ONCE (11)

16
204

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of San Diego

} ss.

On 19 July 2000, before me, Bonnie Acosta, Notary Public

Date

Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public")

personally appeared Gary E. Friedman

Name(s) of Signer(s)

☒ personally known to me
☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person(s) whose name(s) I/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.



Place Notary Seal Above

WITNESS my hand and official seal.

Bonnie Acosta
Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: Power of Attorney 0072-01-CO (Columbia)

Document Date: 7/19/00 Number of Pages: one

Signer(s) Other Than Named Above: none

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name: Friedman

- ☐ Individual
☒ Corporate Officer — Title(s): Corporate Vice President, Secretary
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General and General Counsel
☐ Attorney In Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other _____

Signer is Representing: Agouron Pharmaceuticals, Inc.



NOTA B.C. - COLOMBIA
FOLIO 119
7/19/2003
NOTARIO DE BUREAU
DE LA CIUDAD DE BOGOTA
COLOMBIA

17
205

TRADUCCION OFICIAL No. 061/01 de un documento escrito en Inglés. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 21 de febrero de 2001 por la Sra. María Teresa Lara R., c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

=====

Escritura de Constitución y certificados de AGOURON TECHNOLOGY CORPORATION. Certificación del Secretario de Estado del Estado de California y legalizaciones subsiguientes.

Estado de California

SECRETARÍA DE ESTADO

TRADUCCION OFICIAL
DE
MARI TERESA LARA R.
C.C. 41.568.055
BOGOTÁ

El suscrito, **BILL JONES**, Secretario de Estado del Estado de California, certifica por el presente:

Que la transcripción adjunta de 2 páginas fue elaborada por y en esta dependencia con base en los registros que obran en los archivos, de los cuales manifiesta ser copia, y que la misma es completa, fiel y correcta.

EN CONSTANCIA DE LO CUAL, suscribo este certificado y estampo el Gran Sello del Estado de California a los 15 días del mes de febrero de 2001.

(Fdo.) Bill Jones
Secretario de Estado

BOGOTÁ D.C. - COLOMBIA
21 FEB 2003
GRAN SELLO DEL ESTADO DE CALIFORNIA
SECRETARÍA DE ESTADO
C.C. 41.568.055
MARI TERESA LARA R.
BOGOTÁ

RAISBECK, LARA, RODRÍGUEZ & RUEDA
MIEMBROS DE LA FIRMA
BAKER & MCKENZIE

AVENIDA 82 No. 10-62, 6º Piso
TELÉFONO: (57-1) 634-1500
BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA
WWW.BAKERNET.COM
OFFICE.BOGOTA@BAKERNET.COM

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref.: Solicitud colombiana de patenté No. 00.091.748

Solicitante: AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.
Solicitud de Patente de Invención titulada:
"COMPUESTOS, COMPOSICIONES Y METODOS PARA
ESTIMULAR EL CRECIMIENTO Y ELONGACION DE
NEURONAS".

SUSTITUCIÓN DE PODER

CARLOS R. OLARTE, mayor y vecino de Bogotá. D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, actuando en mi carácter de apoderado de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que **SUSTITUYO** el poder a mi conferido por la mencionada sociedad en el doctor **ALVARO CORREA ORDOÑEZ**, identificado con la Cédula de Ciudadanía número 79.143.366 de Usaquén y con la Tarjeta Profesional número 20.281, para que sea él quien en adelante, asuma el trámite de la presente solicitud.

El apoderado sustituto queda con las mismas facultades del principal.

Atentamente,



CARLOS R OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T. P. No. 74.295 del Consejo Superior de la Judicatura

**DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Y PRESENTACION PERSONAL**

Ante el Notario Once del Circulo de Santafé de Bogotá, compareció

Quién exhibió la C.C. No. 17425

expedida en

T.P. 17425

y declaró que la firma y huella que aparecen en el presente memorial son suyas y que el contenido del mismo es cierto.

Memorial dirigido a

interesado

Santafé de Bogotá, D.C.

15 JUL 1981

Firma del Declarante

HUELLA

Autorizó la anterior Diligencia

NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ

REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA 11 DEL CIRCULO DE
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, D.C.

MONICA Z. BAUTISTA N
NOTARIA ONCE(E)

162

**COMPUESTOS, COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA
ESTIMULAR EL CRECIMIENTO Y ELONGACIÓN DE NEURONAS**

Inventores: Chuangxing Guo

Xinjun J. Hou

Jesus Ernest Villafranca

Liming Dong

Darin Vanderpool

Esta solicitud reclama prioridad e incorpora por referencia en su totalidad la Solicitud Provisional de los Estados Unidos 60/168.246 presentada el 1 de diciembre de 1999.

CAMPO TÉCNICO Y APLICABILIDAD INDUSTRIAL DEL INVENTO:

El presente invento se relaciona con métodos, compuestos y composiciones farmacéuticos para estimular la extensión de neuritas en las células nerviosas que lleva a la regeneración del nervio. Por ejemplo, las composiciones abarcan compuestos que inhiben la actividad enzimática de la peptidil-prolil isomerasa (rotamasa) asociada con las proteínas de unión FK-506 (FKBP), tales como la FKBP 12 y FKBP 52. Los métodos consisten en el tratamiento de las células nerviosas con composiciones del compuesto inhibidor de la rotamasa. Los métodos del invento pueden usarse para promocionar la reparación de daños a las neuronas causados por enfermedad o trauma físico.

ANTECEDENTES DEL INVENTO:

Inmunofilinas son una familia de proteínas solubles que sirven como receptores para importantes drogas inmunosupresoras tales como la ciclosporina A, FK-506 y rapamicina. Unas inmunofilinas de particular interés son las proteínas ligantes FK-506 (FKBP). Para una revisión del papel de las inmunofilinas en el sistema nervioso, vea Solomon et al., "Immunophilins and the Nervous System," *Nature Med.*, 1(1), 32-37 (1995).

La proteína ligante 12-kiloDalton FK-506, FKBP12, liga FK-506 con alta afinidad. Tal ligazón ha sido medida directamente usando microcalorimetría y FK-506 marcada con isótopos, ej, [^3H]dihidro-FK-506 (vea Siekierka et al., *Nature*, 341, 755-57 (1989); y patente de los Estados Unidos No. 5,696,135 a Steiner et al.) y 32-[1- ^{14}C]-benzoil-FK-506 (vea Harding et al., *Nature*, 341, 758-60 (1989)). La afinidad

209
A
50

ligante de otros compuestos para FKBP puede ser determinada directamente por microcalorimetría o a partir de pruebas competitivas ligantes utilizando FK-506 o "tritiated" o marcado con ^{14}C , como se describe por Siekierka et al. o Harding et al.

La proteína ligante FK-506, FKBP12, participa en una variedad de funciones celulares importantes. FKBP12 cataliza la cis-trans isomerización de enlaces peptidil-prolil. Esta actividad enzimática de la peptidil-prolil isomerasa es también conocida como actividad rotamasa. Tal actividad es prontamente probada por métodos conocidos en el arte (vea Fischer et al., *Biochim. Biophys. Acta* 791, 87 (1984); Fischer et al., *Biomed. Biochim. Acta* 43, 1101 (1984); y Fischer et al., *Nature* 337, 476-478 (1989)). Patentes de los Estados Unidos Nos. 5.192.773 y 5.330.993 para Armistead et al. reportan afinidades ligantes FKBP que estaban relacionadas con las actividades inhibitorias de la rotamasa para muchos compuestos.

FK-506 y los compuestos que ligan FKBP competitivamente con FKBP estimulan la extensión de neuritas (axones) en las células nerviosas (vea Patente de los Estados Unidos No. 5.696.135 para Steiner et al.). Lyons et al. (*Proc. Natl. Acad. Sci, USA*, 91, 3191-95 (1994)) demostraron que FK-506 actúa para realzar o potenciar la eficacia del factor de crecimiento del nervio (NGF) en estimular la extensión de neuritas en la línea de células "pheochromocytoma" de una rata. El mecanismo de estimulación de tal extensión de neuritas parece ser una potenciación entre 10 y 100 veces la acción del factor de crecimiento del nervio.

La potencia para la inhibición de la actividad enzimática de la peptidil-prolil isomerasa (rotamasa) de FKBP por FK-506, y por compuestos que competitivamente inhiben la unión de FK-506 con FKBP, tiene empíricamente una correlación con la actividad para la estimulación de la extensión de neuritas. A causa de la estrecha correlación entre inhibición de rotamasa y acción neurotrófica, se ha propuesto que la

210
16/1

rotamasa puede convertir un sustrato proteínico en una forma que promueva el crecimiento neural (vea Patente de los Estados Unidos No. 5.696.135). Por ejemplo, se ha encontrado que FKBP12 forma complejos ligados con los canales intracelulares de los iones de calcio—el receptor rianodina (RyR) y el receptor de inositol 1,4,5-trifosfato (IP₃R) (Jayaraman et al., *J. Biol. Chem.*, 267, 9474-9477 (1992); Cameron et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92, 1784-1788 (1995)), ayudando a estabilizar la liberación de calcio. Para ambos, el RyR y el IP₃R, se ha demostrado que FK-506 y rapamicina son capaces de disociar FKBP12 de estos receptores. En ambos casos, el desprendimiento de FKBP12 conduce a una fuga en aumento de los canales de calcio y a menores concentraciones intracelulares de calcio. Se ha sugerido que el flujo de calcio puede estar asociado con la estimulación de extensión de neuritas.

Además, los complejos ligantes FK-506—FKBP se unen a e inhiben la calcineurina, una fosfatasa citoplásmica. La actividad fosfatasa de la calcineurina es necesaria para la defosforilación y la subsiguiente transferencia al núcleo del factor nuclear de las células T activadas (NF-AT) (vea Flanagan et al., *Nature*, 352, 803-807 (1991)). NF-AT es un factor de transferencia que inicia la activación del gene interleukin-2, el cual a su vez actúa de mediador en la proliferación de las células T; estos pasos son importantes para la activación de una respuesta inmunológica. La actividad inhibidora de calcineurina es correlacionada con la actividad inmunosupresora de FK-506 y compuestos relacionados.

La inhibición de calcineurina, sin embargo, no tiene correlación con la estimulación de la extensión de neuritas. Por lo tanto, compuestos que son potentes inhibidores de rotamasa pero no son fuertes inhibidores de calcineurina son deseables puesto que debieran ser neurotróficos pero no inmunosupresivos.

211
766

Tales agentes neurotróficos apeteciblemente hallan uso en aumentar la extensión de neuritas, y por tanto en promocionar crecimiento y regeneración de neuronas en varias situaciones patológicas donde la reparación de neuronas puede ser facilitada, incluyendo el daño periférico al nervio causado por lesión o enfermedades tales como diabetes, daño cerebral asociado con apoplejía y para el tratamiento de desórdenes neurológicos relacionados con la neurodegeneración, incluyendo la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y esclerosis amiotrófica lateral (ALS). También se ha sugerido que tales agentes pueden ser útiles para el tratamiento de deterioros de memoria, para el tratamiento de pérdida del cabello, y para el tratamiento de desórdenes visuales. Más aún, tal uso es preferiblemente sin el efecto asociado de inmunosupresión, ya que el uso a largo plazo de inmunosupresores está asociado con efectos secundarios tales como toxicidad al riñón, deficiencias neurológicas e hipertensión vascular.

Se conocen varios inhibidores de la actividad enzimática de rotamasa, compuestos ligantes FKBP, o compuestos inmunomoduladores. Vea, ej., Patentes de los Estados Unidos Nos. 5.192.773; 5.330.993; 5.516.797; 5.612.350; 5.614.547; 5.622.970; 5.654.332; 5.665.774; 5.696.135; 5.721.256; 5.798.355; 5.786.378; 5.846.979; 5.801.187; 5.801.197 y 6.080.753. Vea también EP 947.506 y Publicación Internacional Nos. WO 96/41609, WO 96/40633, WO 96/40140, WO 98/29116, WO 98/29117, WO 97/14439, WO 98/37882, WO 99/45006, WO 00/27811, WO 00/09102, WO 00/05232 y WO 99/6251.

En vista de la variedad de desórdenes que pueden tratarse estimulando la extensión de neuritas y los relativamente pocos agentes neurotróficos que tiene una afinidad por las inmunofilinas del tipo FKBP, existe una necesidad de agentes neurotróficos adicionales. En particular, existe una necesidad de aquellos agentes

212
X6

neurotróficos que son potentes inhibidores de la actividad enzimática y especialmente de la actividad de la *cis-trans* propil isomerasa (rotamasa) de las inmunofilinas del tipo FKBP, particularmente la inmunofilina FKBP-12. Sería deseable que tales compuestos tuvieran propiedades físicas y químicas adecuadas para su uso en preparaciones farmacéuticas, ej, biodisponibilidad, vida media y administración eficaz al sitio activo. En vista de las propiedades deseadas, se prefieren pequeñas moléculas orgánicas en lugar de proteínas. Más aún, tales compuestos no inhibirán de forma significativa la proteína fosfatasa calcineurina y por tanto no tendrán ninguna actividad importante inmunosupresiva.

Se ha sugerido recientemente que la unión a FKBP no es necesaria para la actividad neuronal. Vea WO 00/46181 y WO 00/46222, ambas publicadas el 10 de agosto del 2000. Por tanto, los compuestos del presente invento no están limitados a aquellos que se unen a FKBP, pero pueden incluir aquellos compuestos que operan por otros caminos para afectar la actividad neuronal.

RESUMEN DEL INVENTO:

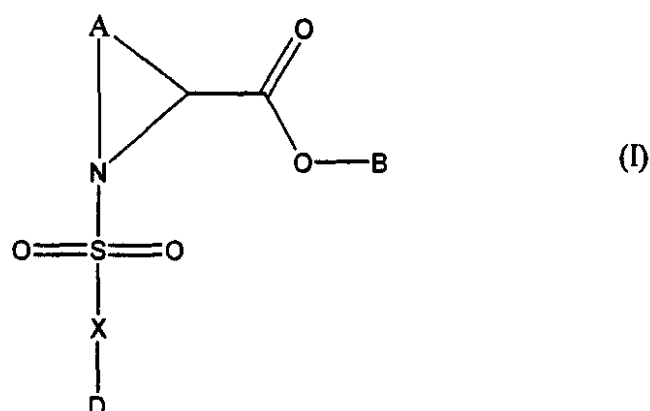
Es por tanto un objeto del invento, proporcionar compuestos neurotróficos de pequeñas moléculas que tengan una afinidad hacia inmunofilinas del tipo FKBP. Una vez unidos a estas proteínas, los compuestos neurotróficos son potentes inhibidores de la actividad enzimática asociada con proteínas de inmunofilina, particularmente de la actividad enzimática rotamasa. Un propósito adicional es proporcionar compuestos inhibidores del presente invento que no ejerzan ninguna actividad inmunosupresiva importante además de su actividad neurotrófica. Otro propósito del invento es proporcionar procesos eficaces para sintetizar tales compuestos además de intermedios útiles. Otro propósito del invento es proporcionar métodos para tratar pacientes que tengan trauma neurológico o desórdenes como resultado de, o asociados

con, condiciones que incluyen (pero no limitadas a) neuralgias, distrofia muscular, parálisis de Bell, myasthenia gravis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, ALS, apoplejía e isquemia asociadas con la apoplejía, parapatía neural, otras enfermedades degenerativas neurales, enfermedades de las neuronas motoras y daños al nervio incluyendo lesiones a la columna vertebral. Otro propósito del invento es proporcionar métodos para tratar pacientes con pérdida del cabello, desórdenes visuales, deterioro de memoria, VIH y resistente a muchas drogas para el cáncer (MDR).

Es también un propósito del invento proporcionar compuestos con actividad neuronal independientemente de la forma en que se logre tal actividad.

Tales propósitos han sido logrados por los compuestos neurotróficos del presente invento, que pueden usarse para estimular el crecimiento y regeneración de neuronas. La administración de estos compuestos a individuos que requieren una estimulación terapéutica del crecimiento y regeneración neuronal, proporciona terapias eficaces en varias situaciones patológicas donde la reparación neuronal puede facilitarse, incluyendo daño periférico al nervio causado por lesión o enfermedad tal como diabetes, daño cerebral asociado con apoplejía, y para el tratamiento de desórdenes neurológicos relacionados con la neurodegeneración, incluyendo la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, y esclerosis lateral amiotrófica.

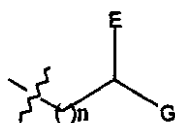
Para lograr estos y otros objetivos, incorporados y ampliamente descritos, en un primer aspecto, el presente invento se relaciona con un compuesto de fórmula (I):

214
~~165~~

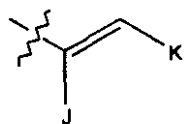
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, una prodroga farmacéuticamente aceptable o un metabolito farmacéuticamente activo del mismo, en donde:

A es C_3 - C_5 alqueno, sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes adecuados y opcionalmente por cualquiera de los grupos CH_2 del grupo alqueno puede ser sustituido por O, S, SO o SO_2 ;

B es



donde E y G son independientemente Ar, H, C_1 - C_6 alquilo recto o ramificado, C_1 - C_6 alqueno recto o ramificado, C_1 - C_6 alquilo o alqueno recto o ramificado que está sustituido con un C_5 - C_7 cicloalquilo, C_1 - C_6 alquilo o alqueno recto o ramificado que está sustituido con un C_5 - C_7 cicloalqueno, o Ar sustituido por C_1 - C_6 alquilo o alqueno recto o ramificado en el que, en cada caso, uno o dos de los grupos CH_2 de las cadenas del alquilo o alqueno pueden ser sustituidos por 1-2 componentes



seleccionados del grupo consistente de oxígeno, azufre, SO y SO_2 , o

215
~~170~~

donde J es H, C₁-C₆ alkilo recto o ramificado o C₁-C₆ alkenilo recto o ramificado;

K es Ar o cicloalkilo sustituido con 5-7 miembros con sustituyentes en las posiciones 3 y 4 que son seleccionados independientemente del grupo consistente de H, OH, -O-(CH₂)_m-alkilo, -O-(CH₂)_m-alkenilo y carbonilo, en donde m es 1-4;

donde Ar es seleccionado del grupo consistente de fenil, 1-naftil, 2-naftil, 2-furil, 3-furil, 2-tienil, 3-tienil, 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, sistemas de anillos heterocíclicos, monocíclicos y bicíclicos con tamaños de anillos individuales siendo 5 ó 6 los cuales pueden contener en uno o ambos anillos un total de 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, N y S; en donde Ar puede contener de 1 a 3 sustituyentes que son seleccionados independientemente del grupo consistente de hidrógeno, halo, hidroxil, nitro, trifluorometil, trifluorometoxi, C₁-C₆ alkilo recto o ramificado, C₂-C₆ alkenilo recto o ramificado, O-(C₁-C₄ alkilo recto o ramificado), O-(C₂-C₄ alkenilo recto o ramificado), O-bencilo, O-fenilo, 1,2-metilendioxi, amino, carboxilo y fenilo;

n es 0 a 4;

D es C₁-C₆ alkilo recto o ramificado, C₁-C₆ alkenilo recto o ramificado, C₅-C₇ cicloalkilo, C₅-C₇ cicloalkenilo sustituido con C₁-C₄ alkilo recto o ramificado o C₁-C₄ alkenilo recto o ramificado, [(C₂-C₄)-alkilo o (C₂-C₄)-alkenilo)]-Ar o Ar; y

X es NR¹⁰ o O, donde R¹⁰ es H o C₁-C₄ alkilo o C₁-C₄ alkenilo.

En un segundo aspecto, el invento se relaciona a una composición farmacéutica compuesta de una cantidad terapéutica eficaz del compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable y un substrato farmacéuticamente aceptable.

216
171

En un tercer aspecto, el invento se relaciona a un método de tratamiento de un desorden neurológico en un animal, y que abarca:

administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

En un cuarto aspecto, el invento se relaciona con procesos de fabricación de los compuestos de fórmula (I).

En un quinto aspecto, el invento se relaciona con un método de modular la fosforilación de la proteína tau en un animal, y que abarca:

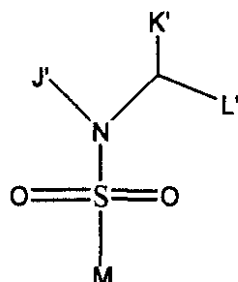
administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

En un sexto aspecto, el invento se relaciona con un método de modular los cambios de conformación dependientes de la fosforilación de al menos una subunidad de polimerasa II del RNA, y que abarca:

administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

En un séptimo aspecto, el invento está relacionado con un método de tratar la pérdida del cabello, daños de memoria y desórdenes visuales en un animal, y que abarca: administración al animal de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, una prodroga o un metabolito farmacéuticamente aceptable del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho metabolito.

En un octavo aspecto, el invento se relaciona con un compuesto de fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato prodroga farmacéuticamente aceptable o metabolito farmacéuticamente activo del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho metabolito, en el que:

J' es hidrógeno, o alkilo sustituido o insustituido;

K' es alkilo sustituido o insustituido; o

J' y K' considerados juntos al átomo de nitrógeno adyacente forman un anillo heterocíclico que puede contener otro heteroátomo;

M se selecciona del grupo que consiste de -OR₁, $\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ -\text{N}-\text{R}_1 \end{array}$, y $\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ -\text{N}-\text{NR}_1\text{R}'' \end{array}$; en el que:

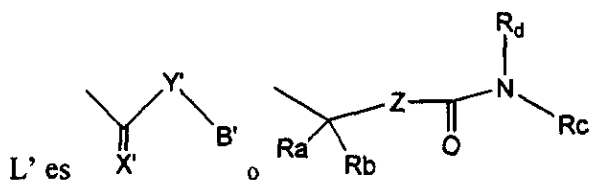
R₁ es hidrógeno, alkilo sustituido o insustituido, alkenilo, arilo, cicloalkilo, heteroarilo, heterocicloalkilo, o grupo cicloalkenilo, o C(R¹¹)(R¹²)(R¹³), en el que R¹¹ y R¹² cada uno independientemente es alkilo sustituido o insustituido, o R¹¹ y R¹² junto con el átomo al que están unidos forman un cicloalkilo, y R¹³ es H, OH, alkilo sustituido o insustituido, arilo, heteroarilo, heterocicloalkilo, o (CH₂)_n-O-W¹, donde n es 0, 1, 2, o 3, W¹ es R² o C(O)R², y R² es alkilo sustituido o insustituido;

R' se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, alkilo sustituido o insustituido, hidroxil y amino; o

R₁ y R' considerados juntos con el átomo de nitrógeno adyacente forman un heterociclo sustituido o insustituido;

R'' es hidrógeno o alkilo sustituido o insustituido; o

R₁ y R'' considerados juntos con el átomo de nitrógeno adyacente
forman un heterociclo sustituido o insustituido;



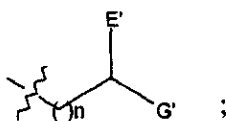
donde X' se selecciona de O, S y N;

Y' se selecciona de O, NH, S, un enlace directo y NR_f, donde R_f es
alkilo sustituido o insustituido; o

X' y Y' considerados juntos con el átomo de carbono adyacente
forman un anillo hetrocíclico; o

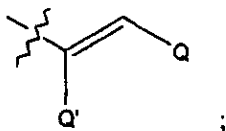
L'NSO₂M puede formar un anillo cíclico de sulfamida de 5 miembros;

B' es hidrógeno o



n es 0 a 4;

E' y G' son independientemente H, alkilo sustituido o
insustituido, arilo, heteroarilo, heterocicloalkilo, alkenilo, cicloalkilo, o cicloalkenilo,
donde, en cada caso, uno o dos de los grupos CH₂ de las cadenas del alkilo o alkenilo
pueden ser reemplazados por 1-2 componentes seleccionados del grupo consistente de
oxígeno, azufre, SO y SO₂, o



219
7/7

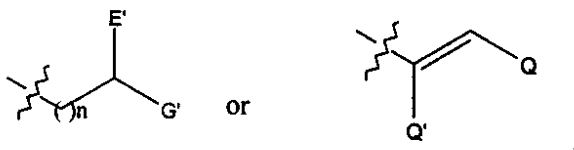
Q' es H, o alkilo o alkenilo sustituido o insustituido;

Q es cicloalkilo sustituido o insustituido, heterocicloalkilo, arilo, o heteroarilo;

R_a y R_b son independientemente hidrógeno, alkilo o cicloalkilo sustituido o insustituido;

Z es O, NH, CH₂ o NR_e, donde R_e es alkilo sustituido o insustituido; y

R_c y R_d son independientemente hidrógeno ,



donde E', G', Q', Q, y n son como se definió anteriormente.

En un noveno aspecto, el invento se relaciona con una composición farmacéutica que abarca una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (II) o su sal farmacéuticamente aceptable, una prodroga o un metabolito farmacéuticamente activo del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho metabolito y un sustrato farmacéuticamente aceptable.

En un décimo aspecto, el invento se relaciona con un método de tratar un desorden neurológico en un animal, y que incluye:

administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (II) o su sal farmacéuticamente aceptable, una prodroga o un metabolito farmacéuticamente activo del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho metabolito.

220
11

En un onceavo aspecto, el invento está relacionado a procesos de fabricación de los compuestos de fórmula (II).

En un doceavo aspecto, el invento se relaciona con un método de modular la fosforilación de la proteína tau en un animal y que comprende:

administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (II) o su sal farmacéuticamente aceptable, una prodroga o un metabolito farmacéuticamente activo del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho metabolito.

En un treceavo aspecto, el invento se relaciona con un método de modular los cambios de conformación dependientes de la fosforilación de al menos una (subunidad de polimerasa II del RNA) administrando una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (II) o su sal farmacéuticamente aceptable, una prodroga o un metabolito farmacéuticamente activo del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho metabolito.

En un catorceavo aspecto, el invento se relaciona a un método de tratamiento de pérdida del cabello, fallos de memoria y desórdenes visuales en un animal y que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (II) o su sal farmacéuticamente aceptable, una prodroga o un metabolito farmacéuticamente activo del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho metabolito.

En un quinceavo aspecto, el invento se relaciona a un proceso de producir un compuesto de fórmula (II) o su sal farmacéuticamente aceptable, una prodroga o un metabolito farmacéuticamente activo del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho metabolito que incluye la reacción de un haluro de sulfamoilo y

221
X26

una amina en presencia de lutidina (preferiblemente 3,5 lutidina) para producir dicho compuesto.

Otras características, objetos y ventajas del invento se harán patentes de la siguiente descripción detallada del invento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERENTES DE LA INVENCION:

Tal como se usan en esta aplicación, a menos que se indique lo contrario, aplican las siguientes definiciones:

De acuerdo con prácticas convencionales de la especialidad,  se usa aquí en fórmulas estructurales para representar la unión que es el punto de conexión del componente o sustituyente del núcleo o estructura de soporte.

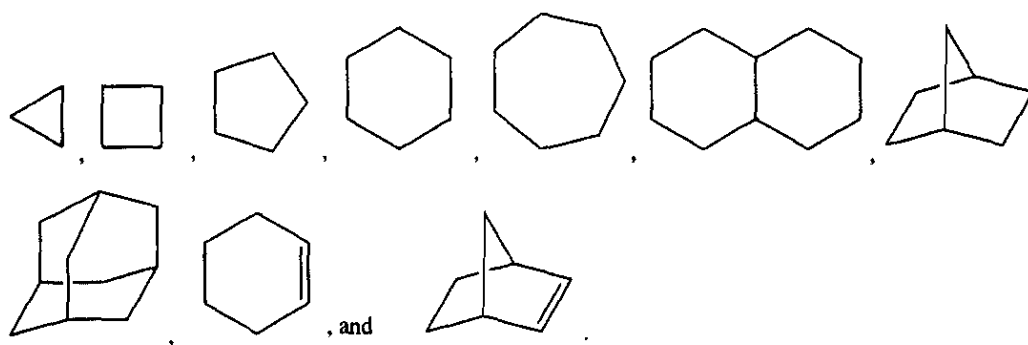
A menos que se represente una orientación especial, cuando se incluyen carbonos quirales en las estructuras químicas, se intenta incluir ambas formas estereoisoméricas.

Por "grupo alquilo" se intenta significar un radical monovalente de cadena recta o ramificada de átomos de carbono e hidrógeno saturado o no saturado, como metilo (Me), etilo (Et), propilo, isopropilo, butilo (Bu), isobutilo, t-butilo (t-Bu), etenilo, pentenilo, butenilo, propenilo, etinilo, butinilo, propinilo, pentinilo, hexinilo y otros que pueden ser no sustituidos (o sea, que contienen sólo carbono e hidrógeno) o sustituidos por uno o más sustituyentes apropiados como se definen a continuación (por ej., uno o más halógenos como F, Cl, Br, o I, con F y Cl que son los preferidos). Por "grupo alquilo inferior" se intenta significar un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono en su cadena

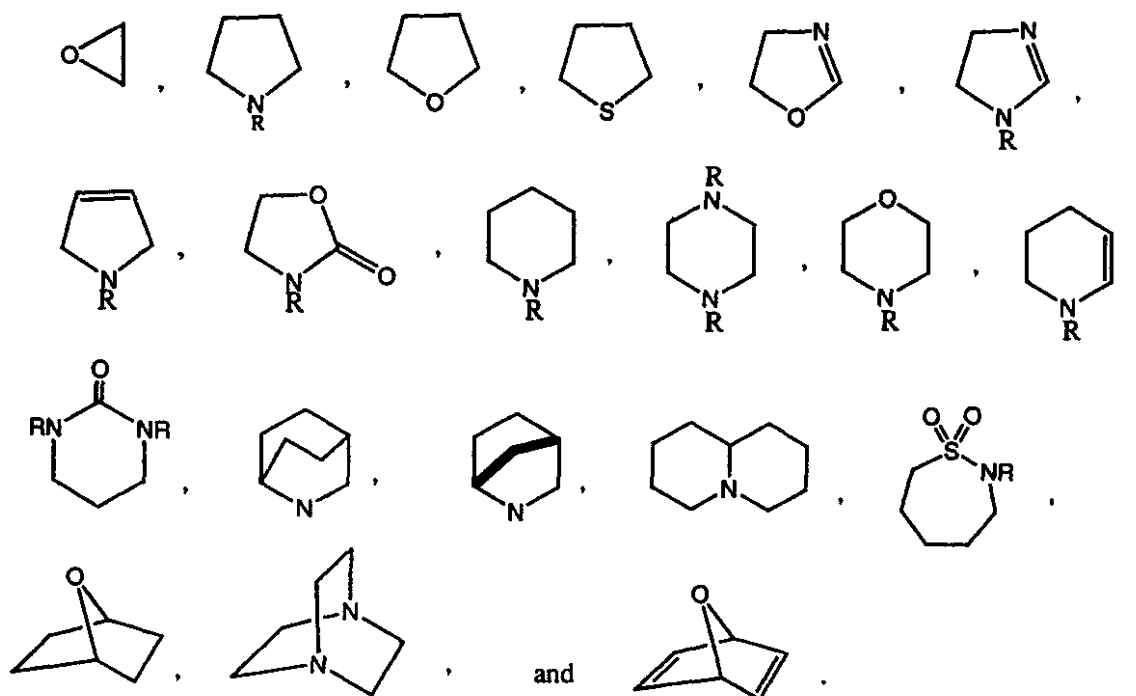
Por "grupo cicloalquilo" se intenta significar un radical monovalente monocíclico, bicíclico o tricíclico no aromático que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11,

222
222
222

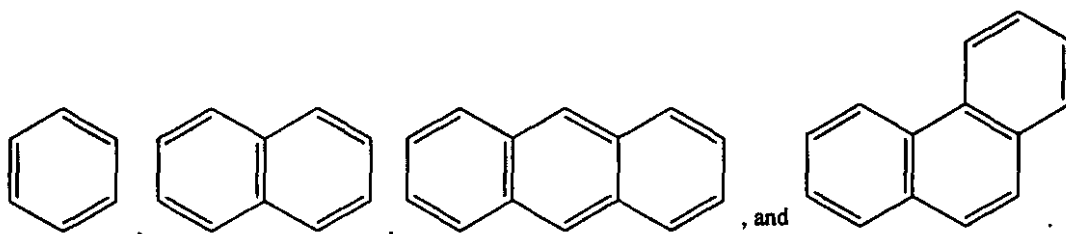
12, 13, ó 14 anillos de átomos de carbono, cada uno de los cuales puede ser saturado o no saturado, y que pueden ser no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes apropiados, como se definen más abajo, y a los cuales se les puede fusionar uno o más grupos heterocicloalquilo, grupos arilo, o grupos heteroarilo, los mismos que pueden ser no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes. Ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen los siguientes:



Por "grupo heterocicloalquilo" se intenta significar un radical monovalente monocíclico, bicíclico o tricíclico no aromático que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 ó 18 anillos de átomos que incluyen 1, 2, 3, 4, ó 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el radical es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes apropiados definidos más abajo, y a los cuales se les puede fusionar uno o más grupos cicloalquilo, grupos arilo, o grupos heteroarilo, los mismos que pueden ser no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes. Ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen los siguientes:

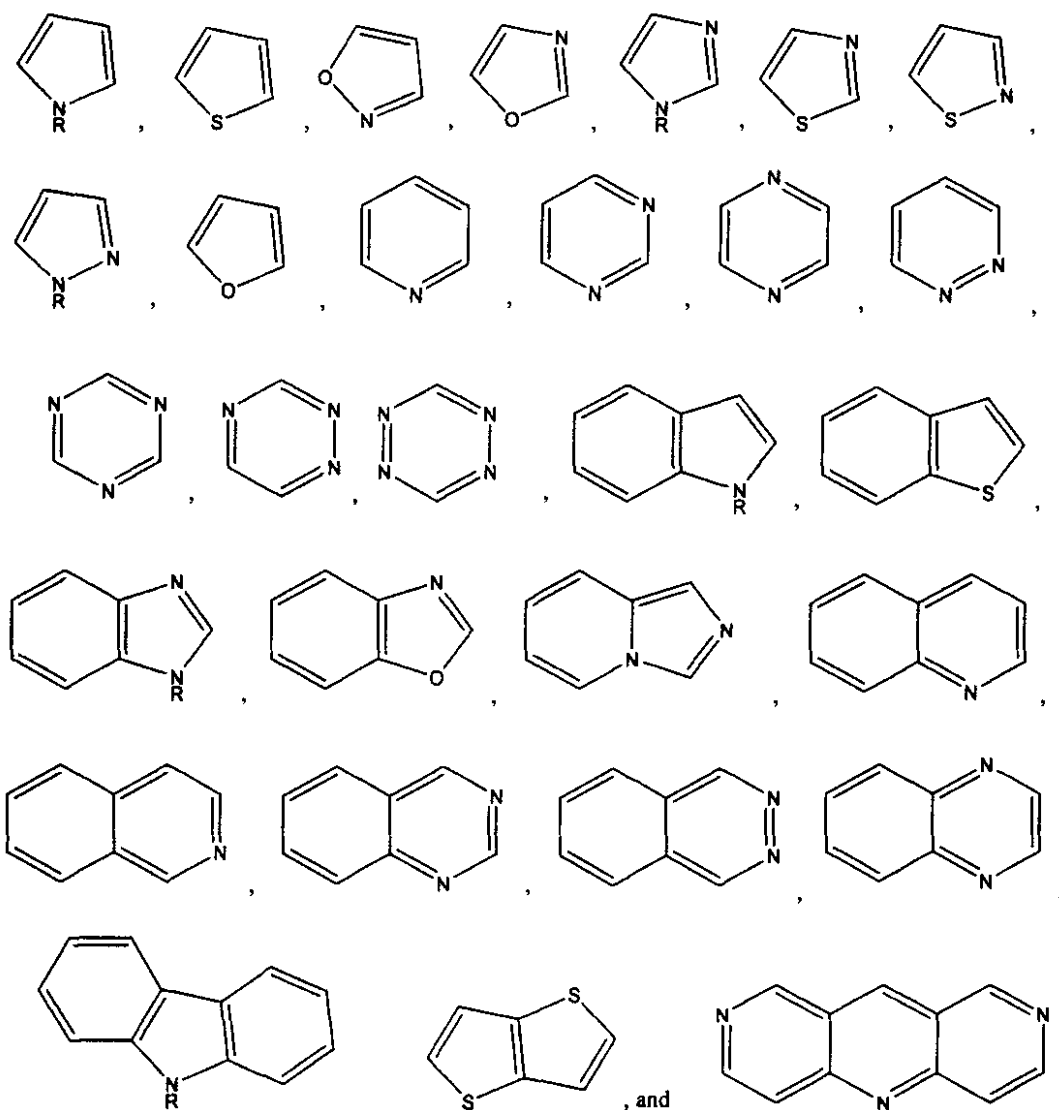


Por "grupo arilo" se intenta significar un radical monovalente monocíclico, bicíclico o tricíclico no aromático que contiene 6, 10, 14 ó 18 anillos de átomos de carbono que pueden ser no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes apropiados definidos más abajo, y a los cuales se les puede fusionar uno o más grupos cicloalquilo, grupos heterocicloalquilo, o grupos heteroarilo, los mismos que pueden ser no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes apropiados. Así es que el término "grupo arilo" incluye un grupo bencilo (Bzl). Ejemplos ilustrativos de grupos arilo incluyen los siguientes:



Por "grupo heteroarilo" se intenta significar un radical monovalente monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático que contiene 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, ó 18 anillos de átomos, incluyendo 1, 2, 3, 4, ó 5 heteroátomos seleccionados de

nitrógeno, oxígeno y azufre, los que pueden ser no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes apropiados definidos más abajo, y a los cuales se les puede fusionar



uno o más grupos cicloalquilo, grupos heterocicloalquilo, o grupos arilo, los mismos que pueden ser no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes apropiados.

Ejemplos ilustrativos de grupos arilo incluyen los siguientes:

225
X

Por "heterociclo" se intenta significar un grupo heteroarilo o heterocicloalquilo (cada uno, como se le definió más arriba, es opcionalmente sustituido).

Por "grupo acilo" se intenta significar un radical $-C(O)-R$ donde R es un sustituyente tal como se define más abajo.

Por "grupo tioacilo" se intenta significar un radical $-C(S)-R$ donde R es un sustituyente tal como se define más abajo.

Por "grupo sulfonilo" se intenta significar un radical $-SO_2R$ donde R es un sustituyente tal como se define más abajo.

Por "grupo hidroxil" se intenta significar el radical $-OH$.

Por "grupo amino" se intenta significar el radical $-NH_2$.

Por "grupo alquilamino" se intenta significar el radical $-NHR_a$, donde R_a es un grupo alquilo.

Por "grupo "dialquilamino" se intenta significar el radical $-NR_aR_b$, donde R_a y R_b son cada uno independientemente un grupo alquilo.

Por "grupo alcoxi" se intenta significar el radical $-OR_a$, donde R_a es un grupo alquilo. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi y similares.

Por "grupo alcoxicarbonil" se intenta significar el radical $-C(O)OR_a$, donde R_a es un grupo alquilo.

Por "grupo alquilsulfonilo" se intenta significar el radical $-SO_2R_a$, donde R_a es un grupo alquilo.

Por "grupo alquilaminocarbonil" se intenta significar el radical $-C(O)NHR_a$, donde R_a es un grupo alquilo.

Por "grupo "dialquilaminocarbonil" se intenta significar el radical $-C(O)NR_aR_b$, donde R_a y R_b son cada uno independientemente un grupo alquilo.

X-7-226

Por "grupo mercapto" se intenta significar el radical $-SH$.

Por "grupo alquiltio" se intenta significar el radical $-SR_a$, donde R_a es un grupo alquilo.

Por "grupo carboxi" se intenta significar el radical $-C(O)OH$.

Por "grupo carbamoilo" se intenta significar el radical $-C(O)NH_2$.

Por "grupo ariloxi" se intenta significar el radical $-OR_c$, donde R_c es un grupo arilo.

Por "grupo heteroariloxi" se intenta significar el radical $-OR_d$, donde R_d es un grupo heteroarilo.

Por "grupo ariltio" se intenta significar el radical $-SR_c$, donde R_c es un grupo arilo.

Por "grupo heteroariltio" se intenta significar el radical $-SR_d$, donde R_d es un grupo heteroarilo.

Por el término "elemento orgánico apropiado" se intenta significar cualquier elemento reconocible por los entendidos en la materia, por medio de pruebas de rutina, como que no afectan adversamente la actividad inhibidora de los compuestos del invento. Ejemplos ilustrativos de elementos orgánicos apropiados incluyen, pero no se limitan a, grupos hidroxilo, grupos alquilo, grupos oxo, grupos cicloalquilo, grupos heterocicloalquilo, grupos arilo, grupos heteroarilo, grupos acilo, grupos sulfonil, grupos mercapto, grupos alquiltio, grupos alcoxi, grupos carboxi, grupos amino, grupos alquilamino, grupos dialquilamino, grupos carbamoilo, grupos ariltio, grupos heteroariltio, y similares.

Por el término "sustituyente" o "sustituyente apropiado" se intenta significar cualquier sustituyente apropiado que pueda ser reconocido o seleccionado por los entendidos en la materia por medio de pruebas de rutina. Ejemplos ilustrativos de

X 22 227

sustituyentes apropiados incluyen, grupos hidroxilo, halógenos, grupos oxo, grupos alquilo, grupos acilo, grupos sulfonilo, grupos mercapto, grupos alquiltio, grupos alquilo, grupos cicloalquilo, grupos heterocicloalquilo, grupos arilo, grupos, heteroarilo, grupos carboxi, grupos amino, grupos alquilamino, grupos dialquilamino, grupos carbamoilo, grupos arilo, grupos heteroarilo, grupos ariltio, grupos heteroariltio, y similares.

Por el término “opcionalmente sustituido” se intenta indicar expresamente que el grupo especificado no es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes apropiados, a menos que los sustituyentes opcionales se especifiquen expresamente, en cuyo caso el término indica que el grupo es no sustituido o sustituido con los sustituyentes específicos. Tal como se definió más arriba, varios grupos pueden ser no sustituidos o sustituidos (o sea que son opcionalmente sustituidos) a menos que se indique lo contrario (por ej., indicando que el grupo especificado es no sustituido).

Por “prodroga” se intenta significar un compuesto que bajo condiciones fisiológicas o por solvolisis o metabólicamente, se convierte en un compuesto específico que es farmacéuticamente activo.

Por “metabolito farmacéuticamente activo” se intenta significar un producto activo producido por metabolismo dentro de un compuesto específico.

Por “solvato” se intenta significar una forma de solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto específico que mantiene la eficacia biológica de dicho compuesto. Ejemplos de solvatos incluyen compuestos del invento en combinación con agua, isopropanol, etanol, metanol, dimetil sulfóxido, acetato de etilo, ácido acético, o etanolamina.

Por “sal farmacéuticamente aceptable” se intenta significar una sal que retiene la eficacia biológica de los ácidos libres y las bases del compuesto especificado y que

193228

no es indeseable biológicamente o de otra forma. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen a sulfatos, piro sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenfosfatos, dihidrogenfosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1, dioatos, hexino-1, dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenesulfonatos, filacetatos, fenilpropionatos, filbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, y mandelatos

Abreviaturas usadas en la descripción del invento incluyen las siguientes:

EDC es hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; DMAP es 4-dimetilaminopiridina; DMF es N, N-dimetilformamida; HATU es hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; HRMS es espectro de masas de alta resolución; DEAD es dietil azodicarboxilato; MS es espectro de masas; THF is tetrahidrofurano; DIEA es diisopropiletilamina; HOBt es hidrato de 1-hidroxibenzotiazol; Pd-C es paladio sobre carbón; atm es (atmósfera); y MOPS es la sal sódica del ácido (4-morfolinpropanosulfónico).

El presente invento también proporciona métodos de síntesis que se componen de uno de los pasos de síntesis mostrados en la presente revelación. Un método de síntesis se compone de un paso de síntesis, cuando el paso de síntesis es al menos parte del método de síntesis final. De este modo, el método de síntesis puede ser solo el paso de síntesis o tener pasos de síntesis adicionales que pueden estar asociados con el mismo. Tal método de síntesis puede tener unos pasos de síntesis adicionales o puede tener numerosos pasos de síntesis adicionales.

229
X 24

Si el compuesto neurotrófico de fórmula I y II formado del proceso del presente invento es una base, puede prepararse una sal deseada por cualquier método conocido en el arte, incluyendo el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como clorhídrico; bromhídrico; sulfúrico; nítrico; fosfórico; y otros, o con un ácido orgánico, tal como el ácido acético; maléico; succínico; mandélico; fumárico; malónico; pirúvico; oxálico; glicólico; salicílico; piranosidílico, tal como glucurónico o galacturónico; ácido alfa-hidroxi, tal como cítrico o tartárico; aminoácido, tal como aspártico o glutámico; aromático tal como benzoico o cinámico; sulfónico tal como p-toluenosulfónico o etanosulfónico; u otros.

Si el compuesto neurotrófico de fórmula I y II formado del proceso del presente invento es un ácido, puede prepararse una sal deseada por cualquier método conocido en el arte, incluyendo el tratamiento del ácido libre con una base orgánica o inorgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria); un hidróxido de un metal alcalino o alcalinotérreo; u otros. Ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos tales como glicina y arginina; amoniaco; aminas primarias, secundarias y terciarias; y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperacina; además de sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

En el caso de compuestos, sales o solvatos que son sólidos, se entiende por aquellos expertos en el arte que los compuestos de fórmula I y II y los productos intermedios usados en el proceso del presente invento, sales y solvatos de los mismos, pueden existir en diferentes formas cristalinas, todas las cuales deben considerarse dentro del alcance del presente invento y fórmulas especificadas.

Los compuestos neurotróficos de fórmulas I y II y los compuestos intermedios usados en el proceso del presente invento, pueden existir como estereoisómeros

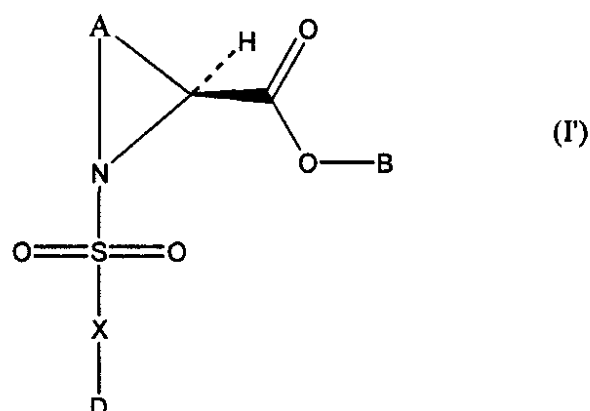
230
X8

sencillos, racémicos y/o mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros. Todos los estereoisómeros sencillos, racémicos y/o mezclas de los mismos deben considerarse dentro del amplio alcance del presente invento. Preferiblemente, sin embargo, los compuestos intermedios usados en el proceso del presente invento se usan en forma ópticamente pura.

Según se entiende por aquellos expertos en el arte, un compuesto ópticamente puro es uno que es enantioméricamente puro. Según se usa en este texto, el término "ópticamente puro" quiere decir un compuesto que contiene al menos una cantidad suficiente de un enantiómero para producir un compuesto que tenga la deseada actividad farmacológica. Preferiblemente, "ópticamente puro" quiere decir un compuesto que posee al menos un 90% de un solo isómero (80% exceso enantiomérico (e.e.)), más preferiblemente al menos 95% (90% e.e.), e incluso más preferiblemente al menos 97.5% (95% e.e.), y lo más preferido al menos 99% (98% e.e.). Preferiblemente, los compuestos neurotróficos de fórmula I, II, y III del presente invento son ópticamente puros.

Los compuestos neurotróficos del invento están representados por las fórmulas (I) y (II) definidas anteriormente. Preferiblemente, los compuestos neurotróficos inhiben la actividad enzimática rotamasa (peptidil-prolil isomerasa) de FKBP, en particular, FKBP12. Además de los compuestos de fórmula (I) y (II), los compuestos neurotróficos del invento incluyen derivados farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, tales como prodrogas, metabolitos farmacéuticamente activos y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Particularmente se prefieren los compuestos de la fórmula (I')

231
786

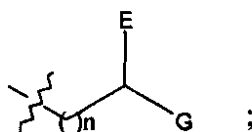
donde A, B, D, E y X son como previamente descritos para el compuesto de la fórmula (I).

En las definiciones de más arriba de los compuestos de la fórmula (I) y (I'), se prefieren las siguientes definiciones.

Preferiblemente, A es un grupo alquileo C_3-C_5 de cadena recta donde cualquiera de los grupos CH_2 del grupo alquileo es opcionalmente sustituido por S.

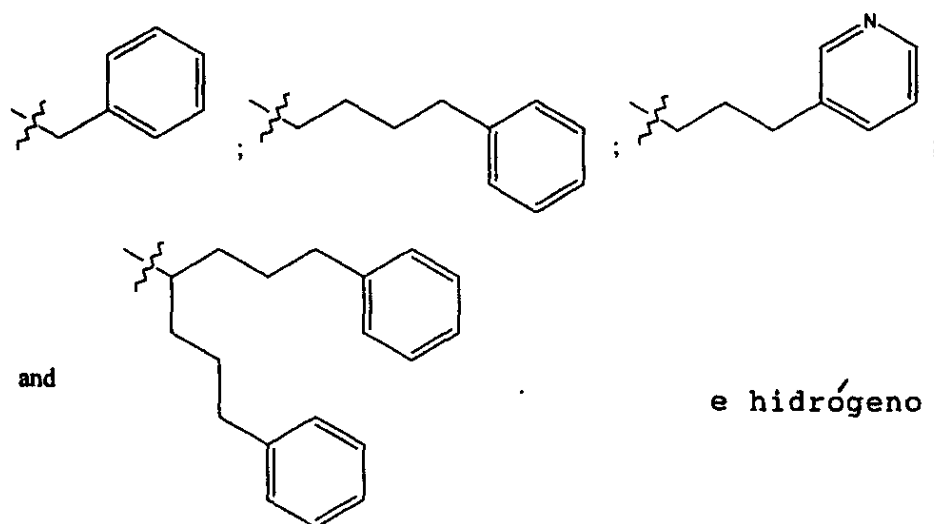
Más preferiblemente, A es un grupo alquileo no sustituido C_3 ó C_4 de cadena recta (o sea 1,3-propileno ó 1,4 butileno). Más preferiblemente, A es C_4 alquileo.

Preferiblemente, B es



donde E es seleccionada del grupo que consiste de H, bencilo, 3-piridilo, 2-feniletilo y 3-fenilpropilo; G es seleccionada del grupo que consiste de fenilo, 3-piridilo, 3-fenilpropilo, 3-fenoxifenilo y 4-fenoxifenilo; y n es 0-4.

Más preferiblemente, B es seleccionada del grupo que consiste de:



Preferiblemente, D es seleccionada del grupo que consiste de fenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 2-tienilo, 2,4,6-triisopropilfenilo, 4-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 2-metoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, metilo, 1-naftilo, 8-quinolilo, 1-(5-N,N-dimetilamino)-naftilo, 4-yodofenilo, 2,4,6-trimetilfenil, bencilo, 4-nitrofenilo, 2-nitrofenilo, 4-clorofenilo, 1,1-dimetilpropil y E-estirenilo.

Aún más preferiblemente D es seleccionada del grupo que consiste de fenilo, 1,1-dimetilpropilo y 3,4,5-trimetoxifenilo.

Preferiblemente, X es NH u O.

Las especies de compuestos especialmente preferidas representadas por la fórmula (I) de más arriba, son las siguientes:

234
X

Variables especialmente preferidas de los compuestos representados por la anterior fórmula (II) se presentan en los siguientes ejemplos.

Ejemplos de las variables y sustituyentes opcionales de fórmula (II) se muestran a continuación y en los compuestos que siguen. Compuestos preferidos se muestran en los ejemplos siguientes.

Ejemplos de J' son hidrógeno, (C₁-C₅) alkilo que puede ser sustituido por un arilo sustituido o insustituido, tal como fenilo o fenilo halogenado.

Ejemplos de K' son (C₁-C₅) alkilo que pueden sustituirse por arilo sustituido o insustituido, tal como fenilo o fenilo halogenado;

o J' y K' considerados juntos con el átomo de nitrógeno adyacente forman un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que puede contener otro heteroátomo tal como S, O, SO₂, y NR; donde R puede ser hidrógeno, alkilo sustituido o insustituido, arilo y heteroarilo;

o J' y K' considerados juntos con el átomo de nitrógeno adyacente forman azo-biciclo[2.2.1] heptano o azo-biciclo[2.2.2] octano opcionalmente sustituido con alkilo o arilo sustituido o insustituido o uno o más halógenos;

Ejemplos de sustituyentes útiles para R₁ incluyen C₄-C₆ cicloalkenil, hidroxi, halógeno, hidroxil, NO₂, CF₃, C₁-C₆ alkilo, C₂-C₆ alkenilo, C₄ alkeniloxi, benciloxi, fenoxi, amino, fenilo, y C₁-C₄ alkiloxi. R¹¹ y R¹² pueden ser cada uno independientemente C₁-C₆ alkilo. R¹³ puede ser C₁-C₆, o (CH₂)_n-O-W¹, donde n es 0, 1, 2, o 3, W¹ es R² o C(O)R², y R² es C₁-C₃ alkilo opcionalmente sustituido con, por ejemplo, uno o dos grupos metoxi.

Ejemplo de grupos útiles R' son (C₁-C₅) alkilo;

~~235~~

o R_1 y R' considerados juntos con el átomo de nitrógeno adyacente pueden formar un heterociclo sustituido o insustituido, que puede ser saturado, no saturado o aromático y puede estar sustituido con, ej, C_1-C_4 alkilo, hidroxi o halógeno;

Ejemplos de R'' son hidrógeno o (C_1-C_5) alkilo sustituido o insustituido;

o R_1 y R'' considerados juntos con el átomo de nitrógeno adyacente pueden formar un heterociclo sustituido o insustituido, que puede ser saturado, no saturado o aromático y puede estar sustituido con, ej, (C_1-C_4) alkilo, hidroxi o halógeno;

Ejemplos de Y' son un enlace directo o NR_f , donde R_f es (C_1-C_5) alkilo que puede estar sustituido por, ej., fenilo o fenilo halogenado;

Ejemplos de E' y G' son C_1-C_6 alkilo de cadena recta o ramificada, C_1-C_6 alkenilo de cadena recta o ramificada, C_1-C_6 alkilo o alkenilo de cadena recta o ramificada que está sustituido con, por ejemplo, un C_5-C_7 cicloalkilo, C_1-C_6 alkilo o alkenilo de cadena recta o ramificada que está sustituido con, por ejemplo, un C_5-C_7 cicloalkenilo, o heterociclo sustituido con, por ejemplo, C_1-C_6 alkilo o alkenilo de cadena recta o ramificada.

Ejemplos de Q' son C_1-C_6 alkilo de cadena recta o ramificada o C_1-C_6 alkenilo de cadena recta o ramificada.

Ejemplos de Q son cicloalkilos sustituidos de 5-7 miembros con sustituyentes en las posiciones 3 y 4 que son independientemente seleccionados de, por ejemplo, H, OH, $-O-(CH_2)_m$ -alkilo, $-O-(CH_2)_m$ -alkenilo y carbonilo, donde m es 1-4.

Ejemplos de grupos útiles de arilo y heteroarilo para los compuestos de fórmula (II), tales como E' , G' , y Q son fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, sistemas de anillos heterocíclicos,

191

monocíclicos o bicíclicos con tamaños de anillos individuales de 5 ó 6 que pueden contener en uno o ambos anillos un total de 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, N y S. Los grupos de arilo y heteroarilo pueden contener de uno a tres sustituyentes que son independientemente seleccionados de, por ejemplo, hidrógeno, halógeno, hidroxil, nitro, trifluorometil, trifluorometoxi, C₁-C₆ alkilo de cadena recta o ramificada, C₂-C₆ alkenilo de cadena recta o ramificada, O-(C₁-C₄ alkilo de cadena recta o ramificada), O-(C₂-C₄ alkenilo de cadena recta o ramificada), O-bencilo, O-fenilo, 1,2-metilendioxi, amino, carboxilo y fenilo;

Ejemplos de R_a y R_b son (C₁-C₅) alkilo con o sin, por ejemplo, sustitución de arilo, o (C₃-C₇) cicloalkilo.

Ejemplo de Z es NR_e, donde R_e es (C₁-C₄) alkilo que puede estar sustituido con, por ejemplo, fenilo o fenilo halogenado.

Los compuestos del invento también incluyen derivados farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) y (II). Un "derivado farmacéuticamente aceptable" denota una prodroga, metabolito farmacéuticamente activo, o sal farmacéuticamente aceptable, éster, sal del mencionado éster, o hidrato de un compuesto de este invento. Tales compuestos, cuando se administran a un paciente, son capaces de directa o indirectamente de producir un compuesto de este invento o un residuo metabólico o producto del mismo, y por tanto inhibir la actividad rotamasa FKBP o promocionar o aumentar la extensión de neuritas.

Los compuestos de fórmula (I) y (II) además de los metabolitos de los mismos pueden usarse en composiciones farmacéuticas en la forma de sales farmacéuticamente aceptables. Tales sales son preferentemente derivadas de ácidos y bases inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de sales de ácidos incluyen acetatos, adipatos, alginatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, butiratos,

237
X

citratos, camforatos, camforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, hidroccloruros, hidrobromuros, hidroyoduros, 2-hidroxietanosulfonatos, lactatos, maleatos, meanosulfonatos, 2-naftalenosulfonatos, nicotinatos, oxalatos, pamoatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, picratos, pivalatos, propionatos, succinatos, tartratos, tiocianatos, tosilatos, y undecanoatos.

Ejemplos de sales básicas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como calcio y magnesio, sales de bases orgánicas, tales como sales de dicitclohexilamina, sal de N-metil-D-glucosamina, y sales con aminoácidos tales como arginina y lisina. Adicionalmente, los grupos básicos conteniendo nitrógeno pueden ser cuaternizados con agentes tales como: haluros de alquilo bajos, tales como los cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo, tales como los sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga tales como los cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aralkilo, tales como los bromuros de bencilo y fenetilo. Productos solubles en agua, aceite y dispersables pueden prepararse de tales sales.

Adicionalmente, los compuestos del invento pueden modificarse añadiendo funcionalidades apropiadas para realzar propiedades biológicas selectivas. Tales modificaciones, que están dentro del alcance del artesano cualificado, incluyen aquellas que aumentan la penetración biológica en un sistema biológico dado (ej. sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumentando la disponibilidad oral, aumentando la solubilidad para permitir la administración por inyección, alterando el metabolismo y alterando el ritmo de excreción.

238
X93

Algunos de los compuestos aquí descritos contienen uno o más centros de asimetría y pueden por tanto dar lugar a enantiómeros, diastereoisómeros, rotámeros y otras formas estereoisoméricas. El presente invento pretende incluir todos estos posibles estereoisómeros además de sus formas racémicas ópticamente puras. Formas ópticamente activas (R) e (S) isómeros pueden ser preparados usando "chiral synthons" o reactivos "chiral", o resueltos usando técnicas convencionales. Cuando los compuestos aquí descritos contienen enlaces dobles olefinicos, se supone incluyen ambos isómeros geométricos E y Z.

Más aún, las fórmulas químicas presentadas aquí pueden presentar el fenómeno de tautomerismo. Puesto que los dibujos de las fórmulas dentro de esta especificación pueden solamente representar una de las posibles formas tautoméricas, debiera entenderse que el invento abarca cualquier forma tautomérica que pueda generarse empleando las herramientas descritas o de una forma conocida, y no está limitado a cualquier forma tautomérica representada por las fórmulas.

EJEMPLOS:

Los siguientes ejemplos ilustran este invento y no se intenta que se les apliquen limitaciones. A menos que se especifique lo contrario, todos los porcentajes están basados en 100% por peso del compuesto final.

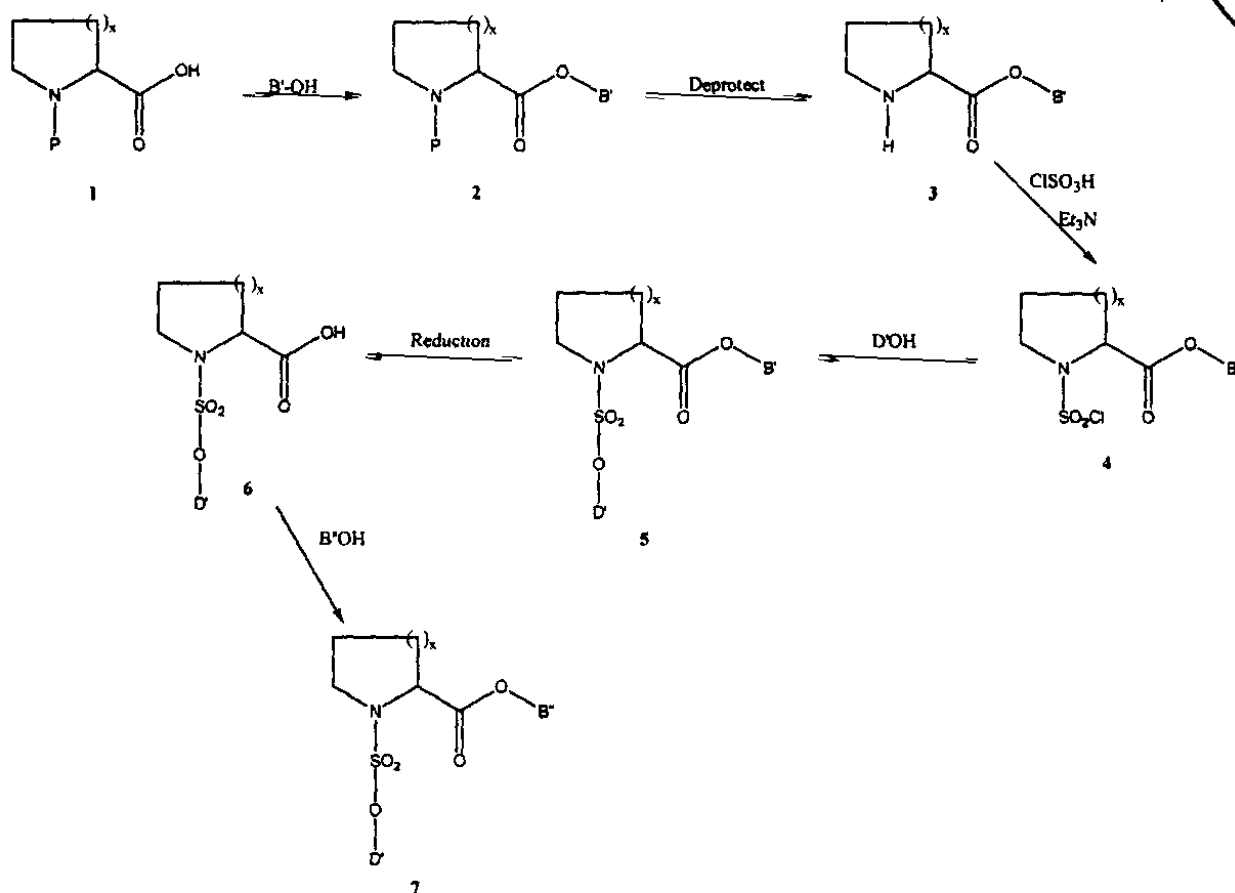
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar fácilmente por medio de técnicas estándar de la química orgánica, utilizando los trayectos sintéticos mostrados a continuación. Los compuestos oxisulfonilo de esta invención se pueden preparar siguiendo la forma mostrada en el Esquema 1 más abajo. Tal como se ha descrito en el Esquema 1, los amino ácidos 1 protegidos por grupos apropiados P en el amino ácido nitrógeno se pueden reaccionar con alcoholes B'OH para generar ésteres 2. Luego de quitar el grupo protector, la amina libre se puede reaccionar con ácido

TSA

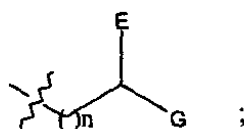
clorosulfónico seguida de pentacloruro de fósforo para proporcionar el clorosulfonil

4. Entonces el clorosulfonil 4 se puede reaccionar con varios alcoholes $D'OH$ para
rendir el producto final 5. Dependiendo de la estructura del producto final a
sintetizarse, puede ser más eficaz el preparar un compuesto de la fórmula 5 y luego
sustituir el grupo B' con un grupo B'' . Esto se puede hacer como se muestra en el
Esquema 1, donde el producto 5 es reducido a los alcoholes correspondientes 6 que
entonces se pueden reaccionar con alcoholes $B''OH$ para dar los productos finales 7.

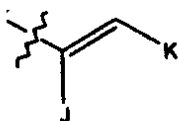
Scheme 1



En los compuestos mostrados arriba en el Esquema 1, B' y B'' son independientemente:



donde E y G son independientemente Ar, H, alquilos C_1-C_6 de cadena recta o ramificada, alquenos C_1-C_6 de cadena recta o ramificada, alquilo o alqueno C_1-C_6 de cadena recta o ramificada que es sustituido con cicloalqueno C_5-C_7 , ó Ar sustituido alquilo o alqueno C_1-C_6 de cadena recta o ramificada donde, en cada caso, uno o dos de los grupos de cadenas CH_2 de las cadenas del alquilo o alqueno pueden contener 1-2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, azufre, SO y SO_2 en patrones de sustitución químicamente razonables, o

198
241

siempre que ambos, B' y B'' y D' no sean H; J es H, alquilo o alquenilo C₁-C₆ de cadena recta o ramificada;

K es Ar o un cicloalquilo sustituido de 5-7 miembros con sustituyentes en la posición 3 y 4 que son independientemente seleccionados del grupo que consiste de H, OH, -O-(CH₂)_m-alquilo, -O-(CH₂)_m-alquenilo y carbonilo, donde m es 1-4; Ar es seleccionado del grupo que consiste de fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, sistemas anulares heterocíclicos monocíclicos y bicíclicos con tamaños individuales de anillos de 5 ó 6, cualquiera de ellos o ambos pueden contener un total de 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S; donde Ar puede contener de uno a tres sustituyentes que son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halo, hidroxilo, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquilo C₁-C₆ de cadena recta o ramificada, alquenilo C₂-C₆ de cadena recta o ramificada, O-(alquilo C₁-C₄ de cadena recta o ramificada), O-(alquenilo C₂-C₄ de cadena recta o ramificada), O-bencilo, O-fenilo, 1,2-metilendioxo, amino, carboxilo y fenilo;

n es de 0 a 4;

D' es alquilo C₁-C₆ de cadena recta o ramificada, alquenilo C₁-C₆ de cadena recta o ramificada, cicloalquilo C₅-C₇, cicloalquenilo C₅-C₇ sustituido con alquilo C₁-C₄ de cadena recta o ramificada, o alquenilo C₁-C₄ de cadena recta o ramificada, [(C₂-C₄)-alquilo o (C₂-C₄)-alquenilo)]-Ar o Ar; y

x es de 0 a 1.

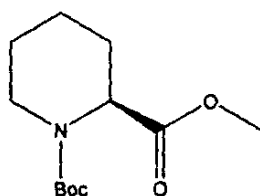
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo al Esquema general 1 mostrado más arriba:

197342

EJEMPLO 1

Síntesis de 1-Fenoxi sulfonil-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenil-butil éster

Paso No. 1: Síntesis de piperidina-1,2S-ácido dicarboxílico 1-*terc*-éster butílico 2S-metil éster (compuesto 8):



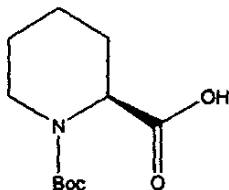
El compuesto 8 se preparó a partir de ácido racémico piperidínico usando los procedimientos publicados. Véase R.F. Nutt et al., J. Med. Chem., 24, págs. 692-698 (1981) y C.E. Davies et al., Synth. Comm., 26 (4), págs. 687-696 (1996). Se incluyen estos datos aquí como referencia.

Los análisis espectrales resultaron consistentes con los productos deseados.

^1H NMR (CDCl_3): δ 4,92 y 4,75 (1H, 2 s para dos rotámeros), 4,0-3,8 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,0-2,7 (1H, m), 2,15 (1H, m), 1,44 (9H, br s).

MS (FAB): 244 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Paso No. 2: Síntesis de piperidina-1,2S-ácido dicarboxílico 1-*terc*-éster butílico (compuesto 9):



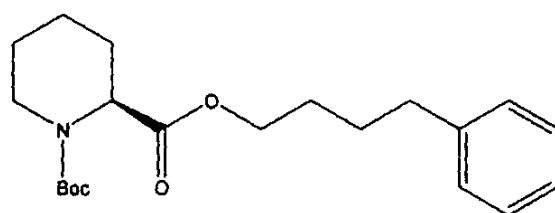
A una solución de metanol (25 mL) del compuesto 8 (28 g, 0,115 mol) se le añadió una solución de 2N hidróxido de sodio (25 mL) a 25°C. Después de

243
1983

aproximadamente 20 horas, se concentró y acidificó la solución a un pH de aproximadamente 2 por medio de la adición de 10% de ácido clorhídrico (helado). La suspensión se extrajo con EtOAc (acetato de etilo) (3x100 mL). Los estratos orgánicos combinados fueron entonces lavados con una solución saturada de cloruro de sodio (1x150 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio. Por evaporación se obtuvo 27 g (cuantitativos) de un sólido de color amarillo claro.

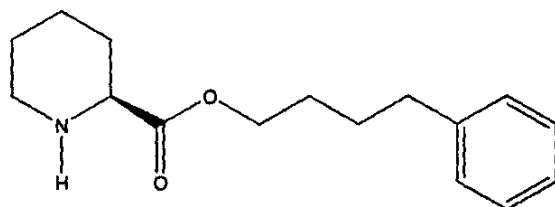
Los análisis espectrales del sólido de color amarillo claro resultaron consistentes con el compuesto 8: ^1H NMR (CDCl_3): δ 4,92 y 4,77 (1H, 2 s para dos rotámeros), 4,1-3,8 (1H, m), 3,1-2,8 (1H, m), 2,3-2,2 (1H, m), 1,41 (9H, br s).

Paso No. 3: Síntesis de piperidina-1,2S-ácido dicarboxílico 1-*terc*-éster butílico 2S-(4-fenil-butilo) éster (compuesto 10):



A una solución CH_2Cl_2 del compuesto 9 y 1-fenil-butan-4-ol se le añadió DCC (4,62 g, 22,4 mmol) y DMAP a aproximadamente 25°C . Después de varias horas, se filtró y se concentró la filtración. El aceite crudo se pasó por un fieltro de gel de sílice (5% EtOAc en hexanos) para rendir el compuesto 10.

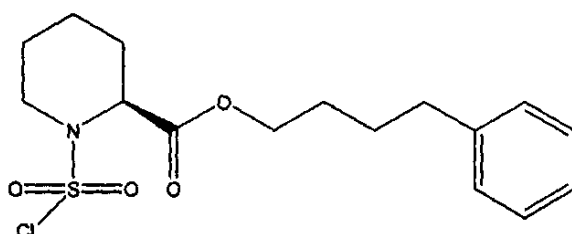
Paso No. 4: Síntesis de piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenil-butilo éster (compuesto 11):



185244

A una solución CH_2Cl_2 del compuesto 10 se le añadió lentamente ácido trifluoroacético a aproximadamente 25°C . Después de varias horas, el CH_2Cl_2 y el ácido trifluoroacético se extrajeron *in vacuo* y se redisolvió el residuo en CHCl_3 . La solución resultante se lavó entonces con Na_2CO_3 saturado y se secó con Na_2SO_4 . Por evaporación se obtuvo el compuesto 11.

Paso No. 5: Síntesis de 1-clorosulfonil-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenil-butilo éster (compuesto 12):



A una solución CH_2Cl_2 del compuesto 11 se le añadió Et_3N y ClSO_3H lentamente. Se dejó calentar la mezcla hasta aproximadamente 25°C y se le agitó a esa temperatura por varias horas. Luego se concentró la solución *in vacuo* después de lo cual se añadió benceno y se le evaporó para quitar toda traza restante de Et_3N y agua. Se añadió el residuo a benceno y PCl_5 . Se calentó la suspensión a reflujo por aproximadamente 30 minutos, luego se le enfrió hasta 25°C y vertió en una solución helada de hidróxido sódico. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc . Las capas orgánicas se lavaron en una solución saturada de NaHCO_3 , se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columnas (5% EtAOc en hexanos) produciendo el compuesto 12.

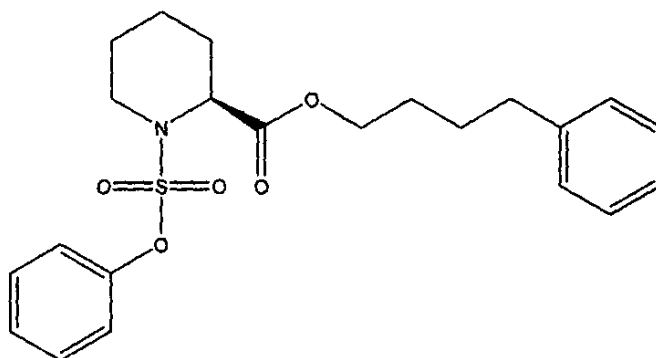
El análisis espectral del producto resultó consistente con el compuesto 12:

200245

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,3-7,1 (5H, m), 4,74 (1H, m), 4,2-4,1 (2H, m), 3,88 (1H, d, $J=11$ Hz), 2,7-2,5 (2H, m), 2,12 (1H, m), 1,88 (1H, m).

HRMS (FAB): calculado: 360,1036; encontrado 360,1033.

Paso No. 6: Síntesis de 1-fenoxi sulfonil-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenil-butilo éster (compuesto 13):



A una temperatura de 0°C se añadió NaH (16 mg, 90%, 0,62 mmol) en tres porciones, a una solución de etilenglicol dimetil éter (1 mL) del compuesto 12 (100 mg, 0,28 mmol) y fenol (58 mg, 0,62 mmol). La solución resultante se agitó a aproximadamente 25°C por una hora y se vertió en una solución saturada y helada de NH_4Cl (10 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2x20 mL). Luego se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato sódico y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía de columna (CH_2Cl_2) y rindió 11,3 mg (10%) de un aceite incoloro.

El análisis espectral del aceite incoloro resultó consistente con el compuesto 13: ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,4-7,1 (10H, m), 4,50 (1H, m), 4,12 (2H, m), 3,68 (1H, dd, $J=11$, 1,6 Hz), 3,39 (1H, td, $J=11$, 1,7 Hz), 2,6-2,5 (2H, m), 2,07 (1H, d, $J=10,8$ Hz). MS (FAB): 418 (M^++H)

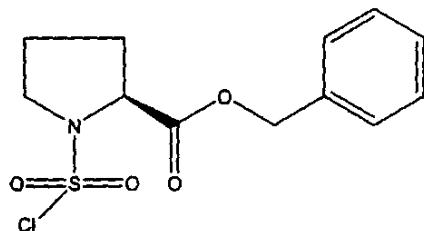
HRMS (FAB): calculado: 440,1508; encontrado 440,1520.

246
2016

EJEMPLO 2

Síntesis de 1-Fenoxi sulfonyl-pirrolidina-2S-ácido carboxílico éster bencílico

Paso No. 1: Síntesis de 1-clorosulfonyl-pirrolidina-2S-ácido carboxílico éster bencílico (compuesto 14):



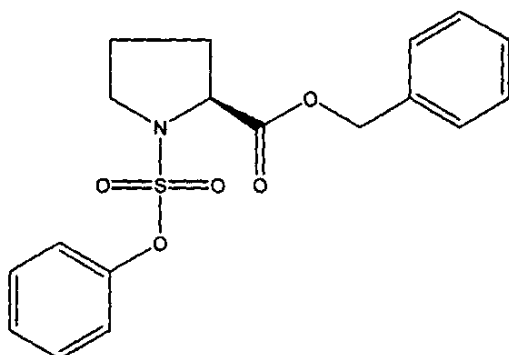
Se preparó el compuesto 14 a partir de pirrolidina-2-ácido carboxílico éster bencílico (disponible comercialmente de BACHEM) en forma análoga al método de síntesis del Ejemplo 1, paso No. 5 expuesto más arriba. Se obtuvo un rendimiento de 87% del compuesto 14.

El análisis espectral del producto resultó consistente con el compuesto 14: ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,4-7,1 (5H, m), 5,12 (3H, s), 4,40 (1H, m), 3,67 (1H, m), 3,49 (1H, m).

MS (FAB): 326 ($\text{M}^+ + \text{Na}$), 321 ($\text{M}^+ + \text{NH}_4$).

20247

Paso No. 2: Síntesis de 1-fenoxi sulfonil-pirrolidina-2S-ácido carboxílico éster bencílico (compuesto 15):



Se preparó el compuesto 15 a partir del compuesto 14 en forma análoga al
 5 método de síntesis del Ejemplo 1, paso No. 6 expuesto más arriba. Se obtuvo un
 rendimiento de 8% del compuesto 15.

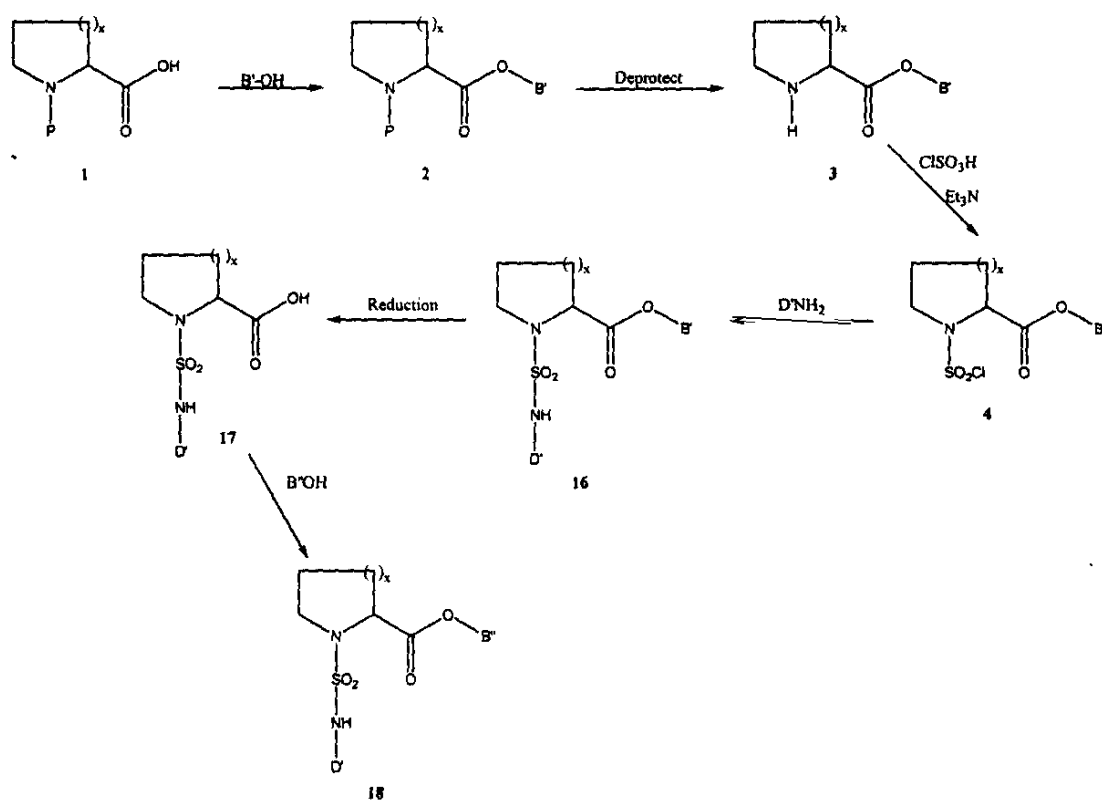
El análisis espectral del producto resultó consistente con el compuesto 15:
¹H NMR (CDCl₃): δ 7,5-7,2 (10H, m), 5,13 (2H, s), 4,46 (1H, m), 3,7-3,5 (2H, m),
 2,4-1,9 (4H, m).

10 HRMS (FAB): calculado: 362,1062; encontrado: 362,1070.

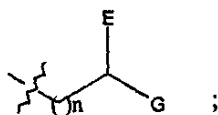
Los compuestos sulfamoiolo del presente invento se pueden preparar en la
 forma expuesta en el Esquema 2 a continuación. Tal como se describe en el Esquema
 2, los amino ácidos 1 protegidos por grupos de bloqueo apropiados P del amino ácido
 nitrógeno se pueden reaccionar con alcoholes B'OH para generar ésteres 2. Después
 15 de extraer el grupo de bloqueo, la amina libre se puede reaccionar con ácido
 clorosulfónico seguida de pentacloruro de fósforo para rendir el clorosulfonilo 4. El
 clorosulfonilo 4 se puede entonces reaccionar con varias aminas D'NH₂ para rendir un
 producto final 16. Dependiendo de la estructura del producto final siendo sintetizado,
 puede ser más eficiente el preparar un compuesto de la fórmula 16, y luego sustituir el
 20 grupo B' con un grupo B''. Esto se puede hacer como se muestra en el Esquema 2,

donde el producto 16 se reduce a los alcoholes correspondientes 17 los que entonces se pueden reaccionar con alcoholes B''OH para rendir los productos finales 18.

Scheme 2



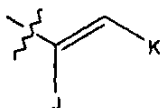
5 En los compuestos arriba mostrados en el Esquema 2, B' y B'' son independientemente:



donde E y G son independientemente Ar, H, alquilo C₁-C₆ de cadena recta o ramificada, alqueno C₁-C₆ de cadena recta o ramificada, alquilo o alqueno C₁-C₆ de cadena recta o ramificada que es sustituido con un cicloalquilo C₅-C₇, alquilo o alqueno C₁-C₆ de cadena recta o ramificada que es sustituido con un cicloalqueno

249

C₃-C₇, o Ar sustituido alquilo o alquenilo C₁-C₆ de cadena recta o ramificada donde, en cada caso, uno o dos de los grupos CH₂ de las cadenas alquilo o alquenilo pueden contener 1-2 heteroátomos seleccionados del grupo consistente de oxígeno, azufre, SO y SO₂ en patrones de sustitución químicamente razonables, o



5

siempre que ambas, B' o B'' y D' no sean H; J es H, alquilo C₁-C₆ de cadena recta o ramificada, o alquenilo C₁-C₆ de cadena recta o ramificada;

K es Ar o un cicloalquilo sustituido de 5-7 miembros con sustituyentes en las posiciones 3 y 4, que son independientemente seleccionados de los grupos que consisten de H, OH, -O-(CH₂)_m-alquilo, -O-(CH₂)_m-alquenilo y carbonilo, donde m es 1-4;

Ar es seleccionado del grupo que consiste de fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, sistemas anulares heterocíclicos monocíclicos y bicíclicos con tamaños individuales 5 ó 6 de anillos que en cualquiera o en ambos anillos pueden tener un total de 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, N y S; donde Ar puede contener de uno a tres sustituyentes que son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halo, hidroxilo, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁-C₆ de cadena recta o ramificada, alquenilo C₂-C₆ de cadena recta o ramificada, O-(alquilo C₁-C₄ de cadena recta o ramificada), O-(alquenilo C₂-C₄ de cadena recta o ramificada), O-bencilo, O-fenilo, 1,2-metilendioxi, amino, carboxilo y fenilo;

n es de 0 a 4;

D' es alquilo C₁-C₆ de cadena recta o ramificada, alquenilo C₁-C₆ de cadena recta o ramificada, cicloalquilo C₅-C₇, cicloalquenilo C₅-C₇ sustituido con alquilo C₁-C₄ de cadena recta o ramificada o alquenilo C₁-C₄ de cadena recta o ramificada, [(C₂-C₄)-alquilo o (C₂-C₄)-alquenilo)]-Ar o Ar; y

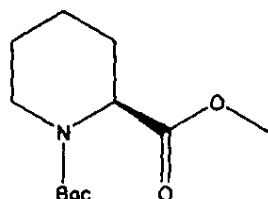
5 x es de 0 a 1.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el Esquema 2 mostrado más arriba.

EJEMPLO 3

10 Síntesis de 1-(3,4,5-Trimetoxi-fenilsulfamoilo)l-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilo-1(3-fenil-propilo)-butil éster

Paso No. 1: Síntesis de piperidina-1,2S-ácido dicarboxílico 1-*terc*-butil éster 2S-metil éster (compuesto 8)



15 Se preparó el compuesto 8 a partir de ácido pipecólico racémico por medio de los procedimientos publicados. Véase R.F. Nutt et al., J. Med. Chem., 24, págs. 692-698 (1981) y C.E. Davies et al., Synth. Comm., 26 (4), págs. 687-696 (1996). Se incluyen aquí estos datos como referencia.

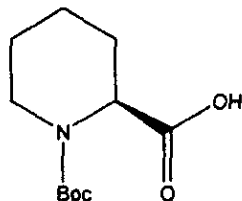
El análisis espectral resultó consistente con el producto deseado:

20 ¹H NMR (CDCl₃): δ 4,92 y 4,75 (1H, 2 s por dos rotámeros), 4,0-3,8 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,0-2,7 (1H, m), 2,15 (1H, m), 1,44 (9H, br s).

MS (FAB): 244 (M⁺+H).

251
9000

Paso No. 2: Síntesis de piperidina-1,2S-ácido dicarboxílico 1-*tert*-butil éster 2S-metil éster (compuesto 9)



A una solución de metanol (25 mL) del compuesto 8 (28 g, 0,115 mol) se le añadió una solución de 2N hidróxido sódico (25 mL) a 25°C. Después de

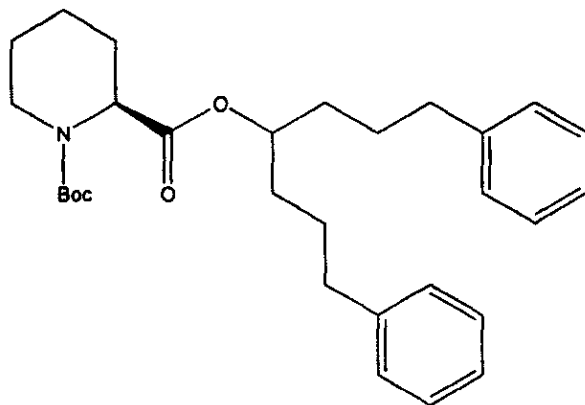
5 aproximadamente 20 horas se concentró y acidificó la solución a un pH de aproximadamente 2 por medio de la adición de 10% de ácido clorhídrico (helado). Se extrajo la solución con EtOAc (3x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico (1x150 mL) y se secaron sobre sulfato sódico. Por evaporación se obtuvo 27 g (cuantitativamente) de un sólido de

10 color amarillo claro.

El análisis espectral del sólido amarillo claro resultó consistente con el compuesto 8: ^1H NMR (CDCl_3): δ 4,92 y 4,77 (1H, 2 s por dos rotámeros), 4,1-3,8 (1H, m), 3,1-2,8 (1H, m), -2,3-2,2 (1H, m), 1,41 (9H, br s).

Paso No. 3: Síntesis de piperidina-1,2S-ácido dicarboxílico 1-*tert*-butil éster 2S-[4-fenilo-1-(3-fenil-propilo)-butilo] éster (compuesto 19):

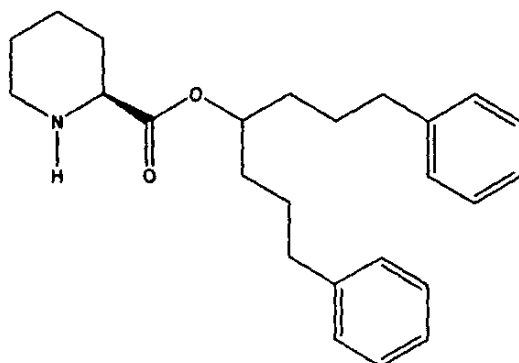
15



252

A una solución de CH_2Cl_2 (100 mL) del compuesto 9 (2,22 g, 9,7 mmol) y 1,7-difenil-heptano-4-ol (2 g, 7,5 mmol) se le añadió DCC (4,62 g, 22,4 mmol) y DMAP (0,55 g, 4,5 mmol) a 25°C. Después de aproximadamente 2 ½ horas se filtró la solución y se concentró el filtrado. El aceite crudo se pasó por un fieltro de gel de sílice (5% EtOAc en hexanos) para obtener 3,6 g (cuantitativamente) de un aceite incoloro (compuesto 19).

Paso No. 4: Síntesis de piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilo-1-(3-fenilpropilo)-éster butílico (compuesto 20):



10

A una solución de CH_2Cl_2 (10 mL) del compuesto 19 se le añadió ácido trifluoroacético (3 mL) lentamente a 25°C. Después de aproximadamente 4 horas, se extrajeron el CH_2Cl_2 y el ácido trifluoroacético in vacuo y se redisolvió el residuo en CHCl_3 (100 mL). La solución resultante se lavó entonces con Na_2CO_3 saturado (2x50 mL) y se secó con Na_2SO_4 . Por evaporación se obtuvo 3 g (95%) de un aceite de color amarillo claro (compuesto 20).

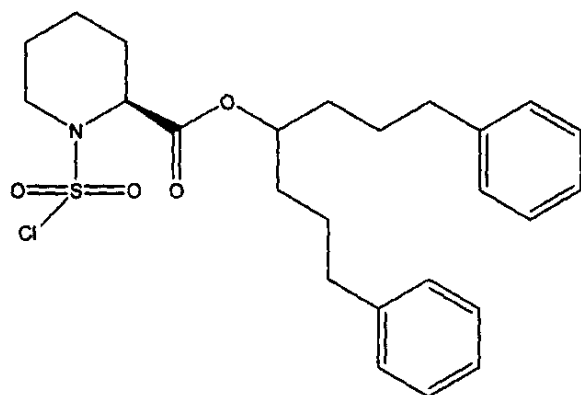
15

El análisis espectral del aceite amarillo claro resultó consistente con el compuesto 20: ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,3-7,0 (10H, 2 m), 4,92 (1H, m), 3,22 (1H, m), 3,00 (1H, m), 12,7-2,4 (5H, m).

20

253
20

Paso No. 5: Síntesis de clorosulfonil piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilo-1-(3-fenilpropilo)-éster butílico (compuesto 21):

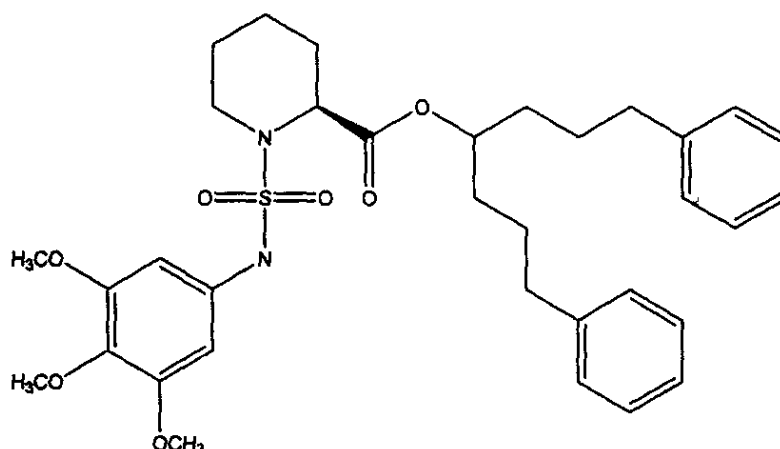


A una solución de CH_2Cl_2 (70 mL) del compuesto 20 (2,75 g, 7,3 mmol) se le
5 añadió Et_3N (2 mL) y ClSO_3H (0,97 g, 8,3 mmol) lentamente. Se dejó calentar la
mixtura hasta 25°C y se agitó a esa temperatura por aproximadamente 2 horas. Luego
se concentró la solución in vacuo después de lo cual se añadió benceno (2x20 mL) y
se evaporó para quitar toda traza de Et_3N y agua. Se añadió el residuo a benceno (20
mL) y PCl_5 (1,97 g, 9,4 mmol). Se calentó la suspensión a reflujo por
10 aproximadamente 30 minutos y luego se le enfrió hasta 25°C y vertió en una solución
helada de hidróxido sódico (50 mL). Se extrajo la mezcla acuosa con EtOAc (2x75
mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de
 NaHCO_3 (1x100 mL), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. Se purificó
el residuo por cromatografía de columnas (5% EtOAc en hexanos) lo que rindió 2,2 g
15 (63%) de un aceite color amarillo.

El análisis espectral del aceite amarillo resultó consistente con el compuesto
21: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,4-7,1 (10H, m), 5,05 (1H, m), 4,8 (1H, m), 3,98 (1H, m),
3,7-3,5 (1H, m), 2,7-2,5 (4H, m), 2,18 (1H, m), 1,95 (1H, m).

254
90

Paso No. 6: Síntesis de 1-(3,4,5-trimetoxi-fenilsulfamoilo)-piperidina-2S-ácido
carboxílico 4-fenilo-1-(3-fenil-propilo)-butil éster (compuesto 22):



A una solución de piridina (1,5 mL) de 3,4,5-trimetoxianalina (115 mg, 0,53
5 mmol) se le añadió el compuesto 21 (100 mg, 0,21 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) a
aproximadamente 25°C . Después de aproximadamente 6 horas se lavó la suspensión
con una solución helada al 5% de HCl (1x50 mL) y una solución saturada de sulfato
de cobre (2x50 mL). Después de extraer el solvente, se purificó el residuo por
cromatografía de columnas (3,5% CH_3OH en CH_2Cl_2) para rendir 35 mg (27%) de un
10 aceite de color amarillo claro.

El análisis espectral del aceite resultó consistente con el compuesto 22:

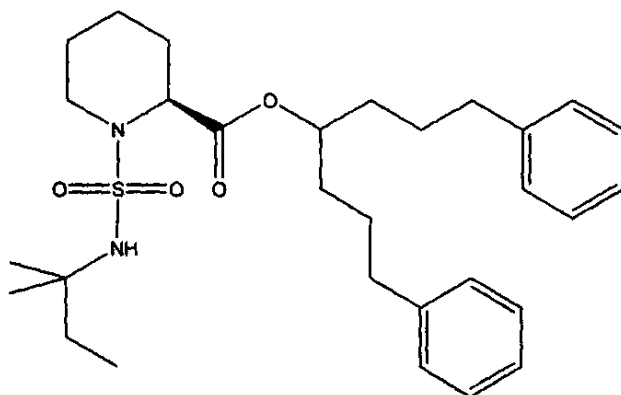
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,3-7,1 (11H, m), 6,48 (2H, m), 5,07 (1H, m), 4,76 (1H, m), 3,83
(6H, s), 3,81 (3H, s), 3,69 (1H, d, $J=11,2$ Hz), 3,10 (1H, td, $J=11, 1,9$ Hz), 2,61 (4H,
m), 2,23 (1H, d, $J=10,9$ Hz).

15 HRMS (FAB): calculado: 625,2947; encontrado 625,2962.

255
210

EJEMPLO 4

Síntesis de 1-(1,1-Dimetil-propilsulfamoilo)-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilo-
1-(3-fenil-propilo)-butil éster (compuesto 23):



5

El compuesto 23 se preparó a partir del compuesto 21 por un método de síntesis análogo al del Ejemplo 3, Paso No. 6. Se obtuvo rendimiento de 9%.

El análisis espectral del aceite resultó consistente con el compuesto 23:

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,3-7,1 (10H, m), 5,02 (1H, m), 4,98 (1H, s), 4,71 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 3,65 (1H, d, $J=11,0$ Hz), 3,02 (1H, td, $J=11, 1,7$ Hz), 2,60 (4H, m), 2,20 (1H, d, $J=11,9$ Hz), 1,29 (6H, s), 0,86 (3H, t, $J=6,4$ Hz).

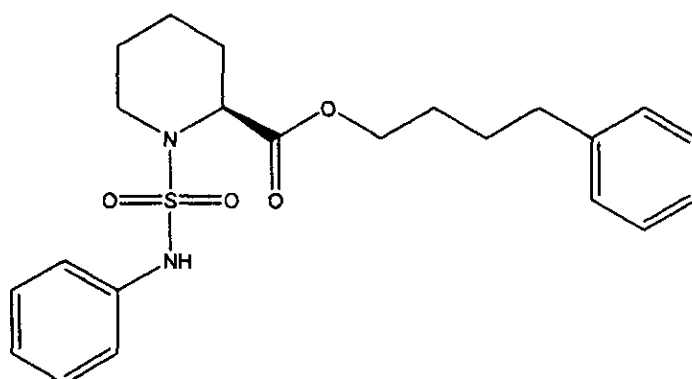
HRMS (FAB): calculado: 529,3100; encontrado 529,3113.

256
21

EJEMPLO 5

Síntesis de fenilsulfamoilo-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenil-butil éster

(compuesto 24):



5

El compuesto 24 se preparó a partir del compuesto 12 por un método de síntesis análogo al del Ejemplo 3, Paso No. 6. Se obtuvo rendimiento de 33%.

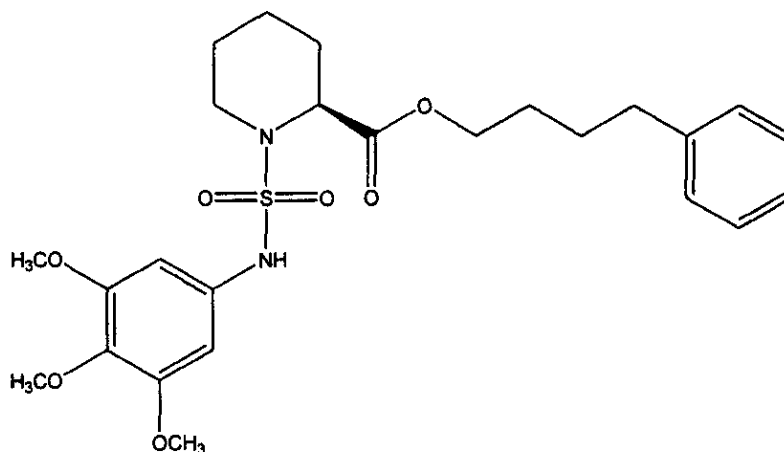
El análisis espectral del producto resultó consistente con el compuesto 24:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,3-7,0 (1H, m), 4,69 (1H, m), 4,2-4,1 (2H, m), 3,58 (1H, d, $J=10,6$ Hz), 3,01 (1H, td, $J=10,6$, 1,7 Hz), 2,6-2,5 (2H, m), 2,18 (1H, d, $J=11,7$ Hz).

HRMS (FAB): calculado: 417,1848; encontrado 417,1838.

257
22

EJEMPLO 6

Síntesis de 1-(3,4,5-Trimetoxi-fenilsulfamoilo-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenil-butil éster (compuesto 25):

5

El compuesto 25 se preparó a partir del compuesto 12 por un método de síntesis análogo al del Ejemplo 3, Paso No. 6. Se obtuvo rendimiento de 13%.

El análisis espectral del producto resultó consistente con el compuesto 25:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,3-7,1 (6H, m), 6,42 (2H, s), 4,69 (1H, m), 4,2-4,1 (1H, m),
 10 3,78 (6H, s), 3,76 (3H, s), 3,63 (1H, d, $J=10,8$ Hz), 3,02 (1H, td, $J=10,8, 1,8$ Hz), 2,6
 (2H, m), 2,19 (1H, d, $J=11,9$ Hz).

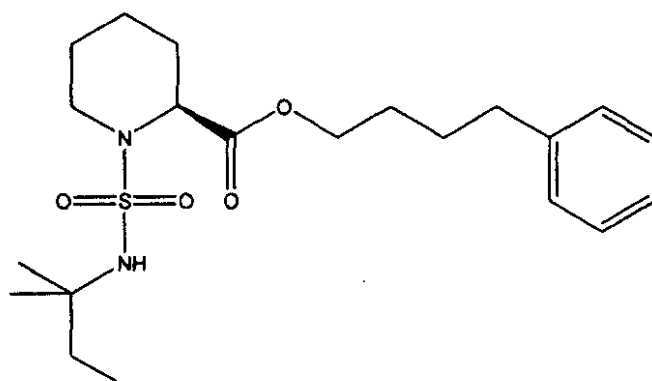
MS (FAB): 506 (M^+).

HRMS (FAB): calculado: 639,1141; encontrado 639,1124.

258
X

EJEMPLO 7

Síntesis de 1-(1,1-Dimetil-propilsulfamoilo)-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenil-butil éster (compuesto 26):



5

El compuesto 26 se preparó a partir del compuesto 12 por un método de síntesis análogo al del Ejemplo 3, Paso No. 6. Se obtuvo rendimiento de 38%.

El análisis espectral del producto resultó consistente con el compuesto 26:

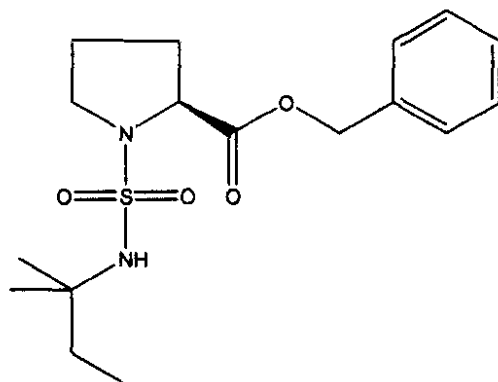
^1H NMR (CDCl_3): δ 7,3-7,1 (5H, m), 4,9 (1H, s), 4,63 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 4,2-4,0 (1H, m), 3,58 (1H, d, $J=10,7$ Hz), 2,92 (1H, td, $J=10,7, 1,8$ Hz), 2,6-2,5 (2H, m), 2,14 (1H, d, $J=11,8$ Hz), 1,22 (6H, s), 0,82 (3H, t, $J=6,6$ Hz).

HRMS (FAB): calculado: 411,2318; encontrado 411,2308.

274 259

EJEMPLO 8

Síntesis de 1-(1,1-Dimetil-propilsulfamoilo)-pirrolidina-2S-ácido carboxílico éster bencílico (compuesto 27):



5

El compuesto 27 se preparó a partir del compuesto 14 por un método de síntesis análogo al del Ejemplo 3, Paso No. 6. Se obtuvo rendimiento de 42%.

El análisis espectral del producto resultó consistente con el compuesto 27:

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,4-7,2 (5H, m), 5,09 (2H, AB), 4,45 (1H, br s), 4,40 (1H, m),
10 3,40 (1H, m), 2,20 (1H, m), 1,23 (6H, s), 0,83 (3H, t, $J=6,7$ Hz).

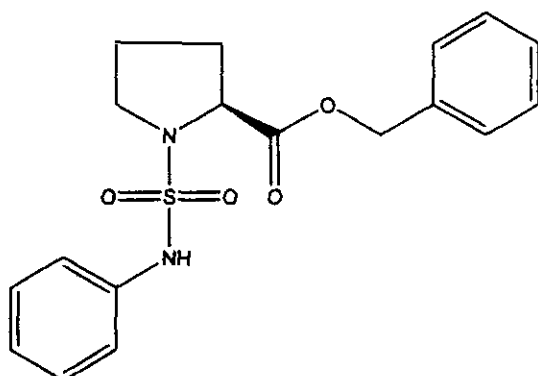
MS (FAB): 355 (M^++H).

Análisis calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C 57,60 H 7,39 N 7,90 S 9,05; encontrado: C
57,75 H 7,56 N 7,83 S 9,14

275 260

EJEMPLO 9

Síntesis de 1-Fenilsulfamoilo-pirrolidina-2S-ácido carboxílico éster bencílico
(compuesto 28):



5 El compuesto 28 se preparó a partir del compuesto 14 por un método de síntesis análogo al del Ejemplo 3, Paso No. 6. Se obtuvo rendimiento de 59%.

El análisis espectral del producto resultó consistente con el compuesto 28:

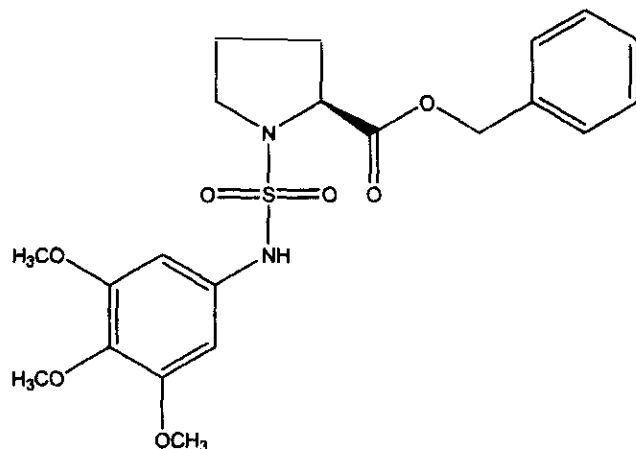
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,6-7,0 (5H, m), 6,78 (1H, br s), 5,02 (2H, s), 4,50 (1H, dd, $J=7,6, 3,4$ Hz), 3,5-3,1 (2H, m), 2,4-1,8 (4H, m).

10 HRMS (FAB): calculado: 361,1222; encontrado: 361,1226.

26261

EJEMPLO 10

Síntesis de 1-(3,4,5-Trimetoxi-fenilsulfamoilo)-pirrolidina-2S-ácido carboxílico éster
bencílico (compuesto 29):



5 El compuesto 29 se preparó a partir del compuesto 14 por un método de síntesis análogo al del Ejemplo 3, Paso No. 6. Se obtuvo rendimiento de 29%.

El análisis espectral del producto resultó consistente con el compuesto 29:

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,5-7,3 (5H, m), 6,76 (1H, br s), 6,45 (2H, s), 5,03 (2H, AB), 4,46 (1H, dd, $J=7,4, 3,2$ Hz), 3,77 (6H, s), 3,75 (3H, s), 3,5-3,2 (2H, m), 2,2-1,8 (4H, m).

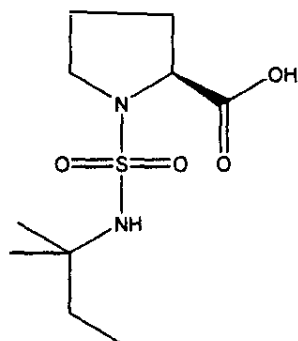
10 HRMS (FAB): calculado: 451,1539; encontrado: 451,1522.

EJEMPLO 11

Síntesis de 1-(1,1-Dimetil-propilsulfamoilo)-pirrolidina-2S-ácido carboxílico 3-
piridina-3-yl-propil éster (compuesto 31)

Paso No. 1: Síntesis de 1-(1,1-Dimetil-propilsulfamoilo)-pirrolidina-2S-ácido

5 carboxílico (compuesto 30):



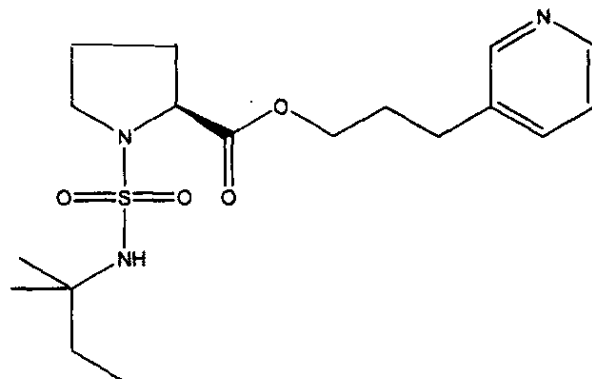
A una solución de metanol (1 mL) del compuesto 27 (32 mg, 0,09 mmol) se le
añadió paladio sobre carbón (3 mg) a aproximadamente 25°C. Se mantuvo la
10 suspensión en atmósfera de hidrógeno (1 atmósfera) por aproximadamente 1 ½ horas
y se filtró por un fieltro de celita. El filtrado se concentró para rendir 24 mg
(cuantitativos) de un aceite incoloro.

El análisis espectral resultó consistente con el compuesto 30:

¹H NMR (CDCl₃): δ 8,3 (1H, br s), 4,4 (1H, br s), 4,37 (1H, dd, J=7,6, 3,2 Hz), 3,41
15 (1H, t, J=6,2 Hz), 2,3-1,8 (4H, m), 1,60 (2H, m), 1,22 (6H, s), 0,83 (3H, t, J=6,3 Hz).

263
2/2

Paso No. 2: Síntesis de 1-(1,1-Dimetil-propilsulfamoilo)-pirrolidina-2S-ácido
carboxílico 3-piridina-3-yl-propil éster (compuesto 31):



A una solución CH_2Cl_2 (1 mL) del compuesto 30 (24 mg, 0,09 mmol) y 3-
5 piridina-3-yl-propan-1-ol se le añadió EDC (22,5 mg, 0,12 mmol) y HOBT (16 mg,
0,12 mmol) a aproximadamente 25°C. Después de aproximadamente 20 horas, la
mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con una solución saturada de NH_4Cl
(2x50 mL), se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por
cromatografía de columnas (50% EtOAc en hexanos) lo que rindió 29 mg (85%) de
10 un aceite color amarillo claro.

El análisis espectral del aceite incoloro resultó consistente con el producto 31:
 ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,43 (2H, br s), 7,53 (1H, m), 7,1 (1H, m), 4,48 (1H, br s), 4,32
(1H, dd, $J=7,7$, 3,3 Hz), 4,2-4,0 (2H, m), 3,40 (2H, t, $J=6,1$ Hz), 2,62 (2H, m), 2,3-2,1
(1H, m), 1,55 (2H, m), 1,23 (6H, s), 0,83 (3H, t, $J=6,4$ Hz).
15 HRMS (FAB): calculado: 384,1957; encontrado: 384,1963.

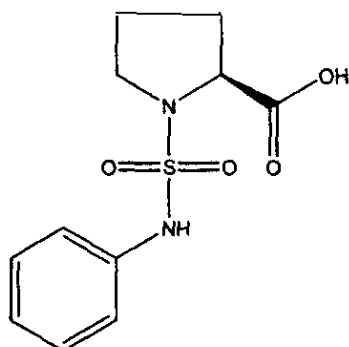
9/10

EJEMPLO 12

Síntesis de 1-Fenilsulfamoilo-pirrolidina-2S-ácido carboxílico 3-piridina-3-yl-propil éster (compuesto 33)

Paso No. 1: Síntesis de 1-Fenilsulfamoilo-pirrolidina-2S-ácido carboxílico

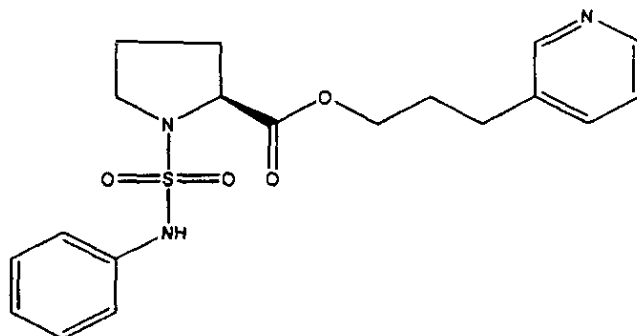
5 (compuesto 32):



Se sintetizó el compuesto 32 a partir del compuesto 28 por un método de síntesis análogo al expuesto en el Ejemplo 11, Paso 1. Se obtuvo rendimiento de 81%.

Paso No. 2: Síntesis de 1-Fenilsulfamoilo-pirrolidina-2S-ácido carboxílico 3-piridina-

10 3-yl-propil éster (compuesto 33):



Se preparó el compuesto 33 a partir del compuesto 32 por un método de síntesis análogo al del Ejemplo 11, Paso 2. Se obtuvo un rendimiento de 30%.

El análisis espectral resultó consistente con el compuesto 33:

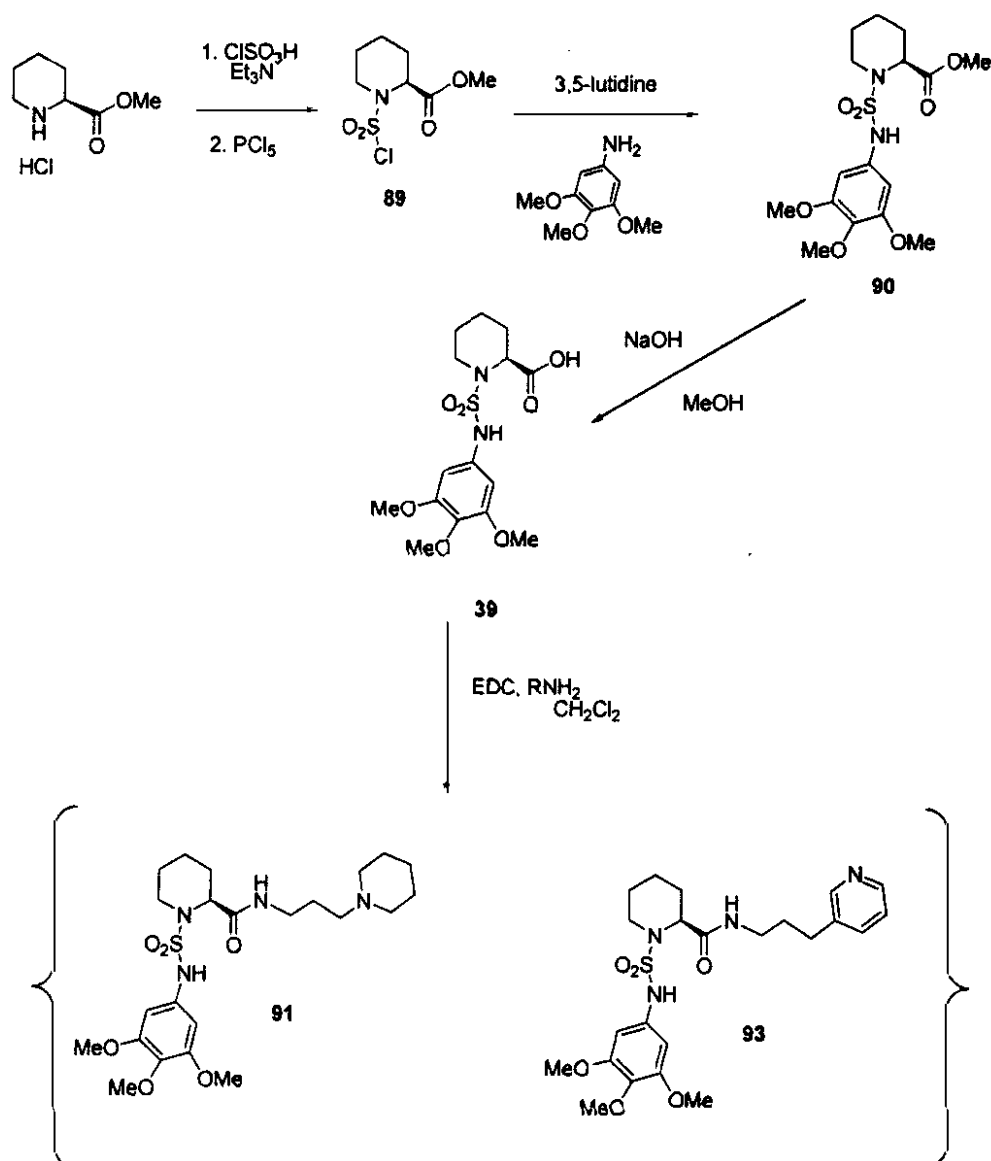
5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8,48 (2H, br s), 7,82 (1H, br s), 7,52 (1H, m), 7,3-7,0 (6H, m), 4,40 (1H, dd, $J=7,8, 3,5$ Hz), 4,2-4,0 (2H, m), 3,43 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 2,71 (2H, m), 2,3-2,1 (1H, m).

HRMS (FAB): calculado: 390,1488; encontrado: 390,1476.

Los compuestos de la fórmula (II) pueden prepararse por técnicas estándar de
10 química orgánica, utilizando caminos sintéticos generales que se encuentran más abajo. A continuación, en el esquema 3, se describen formas de preparar éster bencílico del invento actual:

22267

Method II



5

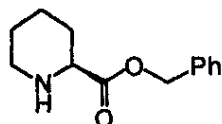
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo al esquema 3 representado anteriormente:

EJEMPLO 13

- 10 Síntesis del éster bencílico del 1-(3,4,5-Trimetoxi-fenilsulfamoil)-piperidina-2S-ácido carboxílico (compuesto 36) y el éster bencílico del 1-sulfamoil-piperidina-2S-ácido carboxílico (compuesto 37)

268
22

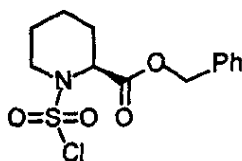
Paso 1: Síntesis del éster bencílico del piperidina-2S-ácido carboxílico (compuesto 34):



A una solución de CH_2Cl_2 (60 mL) de (S)-1-(carbobenciloxi)-2-ácido piperidincarboxílico (10 g, 38,0 mmol) y alcohol bencílico (4,72 mL, 45,6 mmol) se le añadieron EDC (14,6 g, 76 mmol) y DMAP (1,39 g, 11,4 mmol) a 25 °C. Después de 20 horas, la suspensión fue diluida con 100 mL de Et_2O , lavada con sal muera (2x100 mL), secada sobre MgSO_4 y concentrada. El aceite crudo se pasó a través de un lecho de gel de sílice (5% EtOAc en hexanos) para proporcionar 12,3 g de aceite incoloro, que fue disuelto en una mezcla 1:1 (v/v, 100 mL) de Me_2S y CH_2Cl_2 , seguido de la adición de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Después de 20 horas a 25°C, la mezcla fue concentrada, diluida con EtOAc (100 mL), lavada con una solución fría como el hielo de NaOH al 5% (1X80 mL) y secada sobre Na_2SO_4 . Después de la eliminación del disolvente *in vacuo*, se obtuvieron 5g de un aceite marrón (66% rendimiento).

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 34: ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,45-7,3 (5H, m), 5,24 (2H, AB), 4,41 (1H, br s), 3,92 (1H, dd, $J=11, 3,9$ Hz), 3,50 (1H, br d), 3,08 (1H, m), 2,23 (1H, m).

Paso 2: Síntesis del éster bencílico del 1-Clorosulfonil-piperidina-2S-ácido carboxílico (compuesto 35):



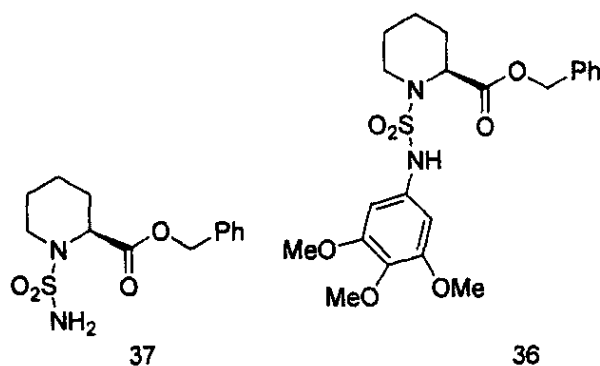
20

El compuesto 35 se preparó a partir del compuesto 34 por un método de síntesis análogo al del ejemplo 3 – paso 5. Se obtuvo un rendimiento del 83% en el compuesto.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 35:

5 ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,5-7,3 (5H, m), 5,22 (2H, s), 4,88 (1H, d, J=5,7 Hz), 3,97 (1H, d, J=12,8 Hz), 3,7-3,5 (1H, m), 2,22 (1H, dd, J=12,7, 1,9 Hz), 2,0-1,9 (1H, m), 1,8-1,65 (3H, m), 1,5-1,3 (1H, m).

Paso 3: Síntesis del éster bencílico del 1-(3,4,5-Trimetoxi-fenilsulfamoil)-piperidina-2S-ácido carboxílico (compuesto 36) y el éster bencílico del 1-sulfamoil-piperidina-2S-ácido carboxílico (compuesto 37):



El compuesto 36 se preparó a partir del compuesto 35 por un método de síntesis análogo al ejemplo 3 – Paso 6. El compuesto 36 se obtuvo con un rendimiento del 21%. El compuesto 37 se aisló también de la reacción con un rendimiento del 30%.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 36:

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,45-7,3 (5H, m), 7,08 (1H, br s), 6,49 (2H, s), 5,24 (2H, q (AB), J_{app}=12 Hz), 4,82 (1H, br d, J=2,5 Hz), 3,84 (6H, s), 3,81 (3H, s), 3,69 (1H, br d, J=11,5 Hz), 3,11 (1H, td, J=11,8, 3 Hz), 2,30 (1H, d, J=13 Hz).

20 MS (FAB): 464 (M⁺).

220

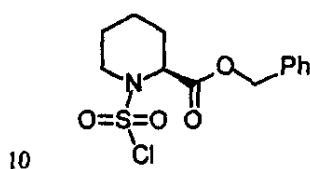
El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 37:

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,45-7,3 (5H, m), 5,19 (2H, AB), 4,87 (2H, br s), 4,77 (1H, br d, $J=4,2$ Hz), 3,64 (1H, br d), 3,00 (1H, td, $J=12,3, 3$ Hz), 2,32 (1H, br d).

EJEMPLO 14

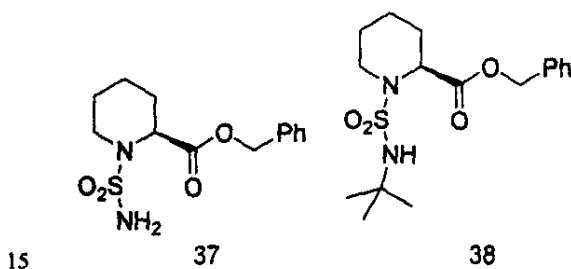
5 Síntesis del éster bencílico del 1-(1,1-Dimetil-propilsulfamoil)-piperidina-2S-ácido carboxílico (compuesto 38) y el éster bencílico del 1-sulfamoil-piperidina-2S-ácido carboxílico (compuesto 37)

Paso 1: Síntesis del éster bencílico del 1-Clorosulfonil-piperidina-2S-ácido carboxílico (compuesto 35):



El compuesto 35 se preparó de forma análoga al Ejemplo 13--Paso 2.

Paso 2: Síntesis del éster bencílico del 1-(1,1-Dimetil-propilsulfamoil)-piperidina-2S-ácido carboxílico (compuesto 38) y el éster bencílico del 1-sulfamoil-piperidina-2S-ácido carboxílico (compuesto 37):



El compuesto 38 se preparó a partir del compuesto 35 con un rendimiento del 35% por un método de síntesis análogo al Ejemplo 3--Paso 6. El compuesto 37 fue también aislado de la reacción con un rendimiento del 44%.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 38:

271
28

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,45-7,28 (5H, m), 5,20 (2H, q (AB), $J_{\text{app}}=12$ Hz), 4,89 (1H, s), 4,78 (1H, d, $J=3$ Hz), 3,64 (1H, br d, $J=11,5$ Hz), 3,03 (1H, td, $J=11,8, 3,2$ Hz), 2,28 (1H, d, $J=13,5$ Hz), 1,28 (6H, s), 0,89 (3H, t, $J=6$ Hz).

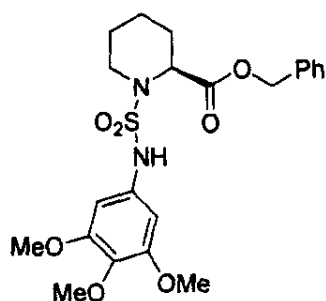
HRMS (FAB): calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 391,1667; hallado

5 391,1670.

EJEMPLO 15

Síntesis del 1-(3,4,5-Trimetoxi-fenilsulfamoil)-piperidina-2S-ácido carboxílico
(compuesto 39)

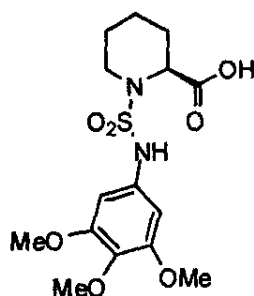
Paso 1: Síntesis del éster bencílico del 1-(3,4,5-Trimetoxi-fenilsulfamoil)-piperidina-
10 2S-ácido carboxílico (compuesto 36):



36

El compuesto 36 se preparó de forma análoga al ejemplo 13 – paso 3.

Paso 2: Síntesis del 1-(3,4,5-Trimetoxi-fenilsulfamoil)-piperidina-2S-ácido
carboxílico (compuesto 39):



15

272
6

Método I: Una solución de metanol (5 mL) del compuesto 36 (240 mg, 0,52 mmol) se añadió a un 10% Pd sobre carbón (24 mg) y se mantuvo sobre atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante una hora y media. Después de filtrar el catalizador, el disolvente fue eliminado para obtener 200 mg de un sólido blanco (cuantitativo).

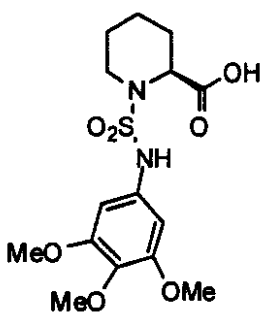
5 El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 39:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8-7,8 (1H, br s), 7,22 (1H, br s), 4,78 (1H, br d, $J=3$ Hz), 3,82 (6H, s), 3,81 (3H, s), 3,70 (1H, br d, $J=13$ Hz), 3,19 (1H, td, $J=13, 3$ Hz), 2,25 (1H, d, $J=12,8$ Hz).

EJEMPLO 16

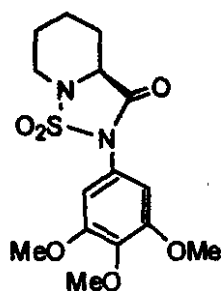
10 Síntesis del 1,1-Dioxo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-hexahidro-1-[1,2,5] tiadiazolo [2,3-] piridin-3-ona (compuesto 40)

Paso 1: Síntesis del 1-(3,4,5-Trimetoxi-fenilsulfamoil)-piperidina-2S-ácido carboxílico (compuesto 39):



15 El compuesto 39 se preparó de forma similar al ejemplo 15 – paso 2.

Paso 2: Síntesis del 1,1-Dioxo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-hexahidro-1-[1,2,5] tiadiazolo [2,3-] piridin-3-ona (compuesto 40):

273
~~228~~

A una solución de DMF (2 mL) del compuesto 39 (30 mg, 0,13mmol) se le añadieron hexafluorofosfato O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil amonio (HATU, 61 mg, 0,6 mmol) y diisopropil etilamina (50 μ M). La mezcla fue agitada a 25°C durante 24 horas, diluida con Et₂O (25 mL), lavada con sal muera (3x30 mL) y secada sobre MgSO₄. Después de la evaporación de los disolventes orgánicos, el residuo fue purificado por cromatografía de columna (50% EtOAc en hexanos) para producir 20 mg (43% rendimiento) de un sólido blancuzco.

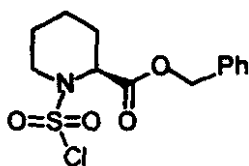
El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 40:

¹H NMR (CDCl₃): δ 6,63 (2H, s), 3,93 (1H, dd, J=13, 3 Hz), 3,87 (9H, s), 3,84 (1H, br d), 3,07 (1H, td, J=13, 3 Hz), 2,3 (1H, m), 2,1 (1H, m). MS (ESP) 379 (M+Na⁺).

EJEMPLO 17

Síntesis del éster bencílico del (S)-1-(6-Morfolin-4-il-piridin-3-il-sulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico (compuesto 86)

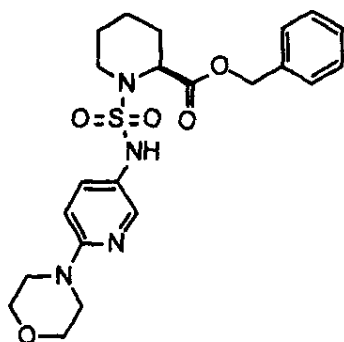
Paso 1: Síntesis del éster bencílico del 1-Clorosulfonil-piperidina-2S-ácido carboxílico (compuesto 35):



El compuesto 35 se preparó de forma análoga al ejemplo 13 – paso 2.

274
228

Paso 2: Síntesis del éster bencílico del (S)-1-(6-Morfolin-4-il-piridin-3-ilsulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico (compuesto 86:)



El compuesto 86 se preparó a partir del cloruro de sulfamoilo (compuesto 35) y 6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamina por un método de síntesis análogo al método II de la síntesis del compuesto 25. Durante el desarrollo de la reacción, se utilizó una solución concentrada de sulfato cúprico en lugar de la solución de HCl para lavar la 3,5-lutidina. Se obtuvo un rendimiento del 72% para el compuesto.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 86:

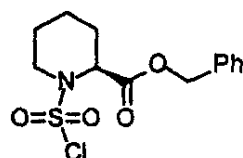
¹H NMR (CDCl₃): δ 8,09 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,51 (1H, dd, J=9, 2,7 Hz), 7,42-7,31 (5H, m), 6,78 (1H, br s), 6,59 (1H, d, J=9 Hz), 5,23 (2H, AB), 4,76 (1H, br d), 3,81 (4H, t, J=4,5 Hz), 3,61 (1H, br d), 3,47 (1H, t, J=4,8 Hz), 3,10 (1H, td, J=12,6, 3,3 Hz), 2,27 (1H, m).

HRMS (MALDI) calculado para C₂₂H₂₈N₄O₅Na (M+Na⁺) 483,1673; hallado 483,1691.

EJEMPLO 18

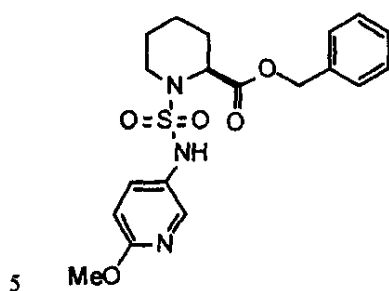
Síntesis del éster bencílico del 1-(6-Metoxi-piridin-3-ilsulfamoil)-piperidina-2S-ácido carboxílico (compuesto 87)

Paso 1: Síntesis del éster bencílico del 1-Clorosulfonil-piperidina-2S-ácido carboxílico (compuesto 35):

275
229

El compuesto 35 se preparó de forma similar al ejemplo 13 – paso 2.

Paso 2: Síntesis del éster bencílico del 1-(6-Metoxi-piridin-3-ilsulfamoil)-piperidina-2S-ácido carboxílico (compuesto 87):



El compuesto 87 se preparó a partir del cloruro de sulfamoilo (compuesto 35) y 6-metoxi-piridin-3-ilamina por un método de síntesis análogo al método II de síntesis del compuesto 25. Durante el desarrollo de la reacción, se utilizó una solución concentrada de sulfato cúprico en lugar de la solución de HCl para lavar la

10 3,5-lutidina. Se obtuvo un rendimiento del 89% para el compuesto.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 87:

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,04 (1H, d, $J=3$ Hz), 7,56 (1H, dd, $J=9, 2,7$ Hz), 7,42-7,32 (5H, m), 6,97 (1H, br s), 6,69 (1H, d, $J=9,3$ Hz), 5,23 (2H, AB), 4,77 (1H, br d), 3,91 (3H, s), 3,62 (1H, br d), 3,09 (1H, td, $J=12,3, 3$ Hz), 2,28 (1H, m).

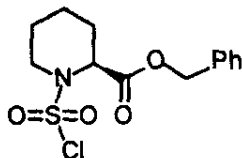
15 HRMS (MALDI) calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 428,1251; hallado 428,1249.

EJEMPLO 19

Síntesis del éster bencílico del 1(S)-1-((2R,6S)-2,6-Dimetil-morfolina-4-sulfonil)-piperidina-2-ácido carboxílico (compuesto 88)

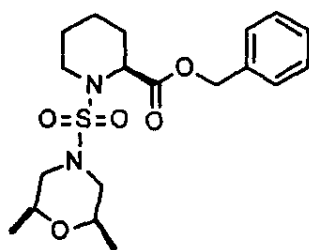
276
23

Paso 1: Síntesis del éster bencilico del 1-Clorosulfonil-piperidina-2S-ácido carboxílico (compuesto 35):



El compuesto 35 se preparó de forma análoga al ejemplo 13 – paso 2.

5 **Paso 2:** Síntesis del éster bencilico del (S)-1-((2R,6S)-2,6-Dimetil-morfolina-4-sulfonil)-piperidina-2-ácido carboxílico (compuesto 88):



El compuesto 88 se preparó a partir del cloruro de sulfamoilo (compuesto 35) y cis-2,6-dimetil-morfolina por un método de síntesis análogo al método II de la
10 síntesis del compuesto 25. Se obtuvo un rendimiento del 99% para el compuesto.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 88:

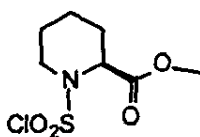
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,4-7,3 (5H, m), 5,19 (2H, AB), 4,57 (1H, br d), 3,68 (1H, br d), 3,52 (2H, m), 3,46-3,26 (3H, m), 2,41 (2H, q, $J=12$ Hz), 2,19 (1H, m).

HRMS (MALDI) calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 397,1792; hallado 397,1806.

15

EJEMPLO 20

Síntesis del compuesto 89



277

283

El compuesto 89 se preparó a partir del cloruro del éster metílico del (S)-piperidina-2-ácido carboxílico por un método análogo al de síntesis del compuesto 21. Se obtuvo un rendimiento del 26% para el compuesto.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 89:

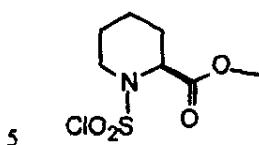
- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 4,83 (1H, br d), 3,98 (1H, br d), 3,80 (3H, s), 3,64-3,52 (1H, m), 2,19 (1H, m), 1,96 (1H, m).

278

EJEMPLO 21

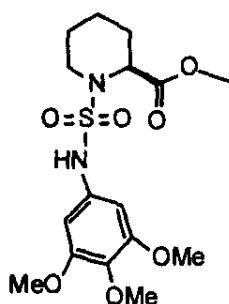
Síntesis del éster metílico del (S)-1-(3,4,5-Trimetoxi-fenilsulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico (compuesto 90)

Paso 1: Síntesis del compuesto 89



El compuesto 89 se preparó de forma análoga al ejemplo 20.

Paso 2: Síntesis del éster metílico del (S)-1-(3,4,5-Trimetoxi-fenilsulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico (compuesto 90):



10 El compuesto 90 se preparó a partir del cloruro de sulfamoilo (89) y 3,4,5-trimetoxi-fenilamina por un método de síntesis análogo al método II de la síntesis del compuesto 25. Se obtuvo un rendimiento del 88% para el compuesto del título.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 90:

15 ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,09 (1H, s), 6,50 (2H, s), 4,77 (1H, br s), 3,85 (6H, s), 3,81 (6H, s), 3,70 (1H, br d), 3,11 (1H, td, $J=12,6, 2,7$ Hz), 2,27 (1H, br d).

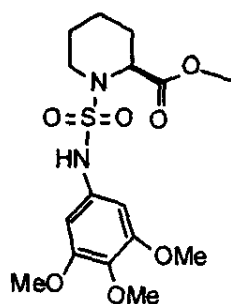
HRMS (MALDI) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 389,1382; hallado 389,1395.

EJEMPLO 20,5

20 Síntesis de la (S)-2-(6-Fenil-hexanoil)- piperidina-1-ácido sulfónico (3,4,5-trimetoxi-fenil)-amida (compuesto 119)

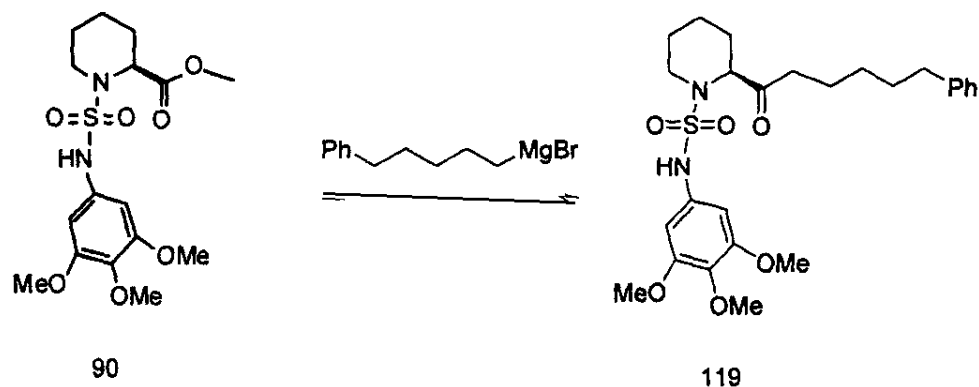
279
3

Paso 1: Síntesis del éster metílico del (S)-1-(3,4,5-Trimetoxi-fenilsulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico (compuesto 90):



El compuesto 90 se preparó de forma análoga al ejemplo 21 – paso 2.

5 Paso 2: Síntesis de la (S)-2-(6-Fenil-hexanoil)- piperidina-1-ácido sulfónico (3,4,5-trimetoxi-fenil)-amida (compuesto 119):



A 40°C, una solución de 5-fenilpentilbromuro (1,15 g, 5 mmol) en éter (5 mL) fue lentamente añadida a virutas de magnesio con agitación vigorosa bajo atmósfera de argón. La reacción exotérmica fue inicializada después de la adición de un cuarto
 10 de la solución de bromuro. Una vez que se completó la adición, la suspensión fue calentada a reflujo durante 30 minutos y se disolvió la mayor parte del magnesio. El resultante reactivo de Grignard 1M fue enfriado a -70°C y añadido al éster metílico (compuesto 90, 100 mg, 0,25 mmol) en solución de THF (2 mL). La mezcla fue
 15 calentada a 25°C y agitada a esa temperatura durante 20 horas. Se introdujo cloruro amónico saturado para enfriar la reacción. La suspensión fue extraída con éter (1x50

280

mL). La fase orgánica fue recogida, secada y concentrada. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (flash column chromatography) (25% EtOAc en hexanos) seguida por TLC preparativa (1% THF en CH₂Cl₂) para dar 1,2 mg (1% de rendimiento) del compuesto del título.

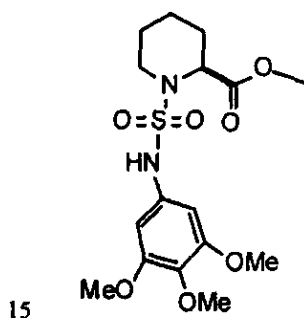
- 5 El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 119:
- ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,33-7,1 (5H, m), 6,91 (1H, s), 6,50 (2H, s), 4,60 (1H, br d), 3,85 (6H, s), 3,81 (3H, s), 3,67 (1H, br d), 3,13 (1H, td, J=12,6, 3 Hz), 2,61 (2H, t, J=7,8 Hz), 2,50 (2H, m), 2,22 (1H, br d).
- LCMS: 503 (M-H⁺).

10

EJEMPLO 22

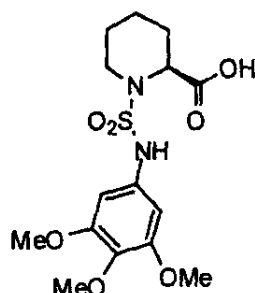
Síntesis del 1-(3,4,5-Trimetoxi-fenilsulfamoil)-piperidina-2S-ácido carboxílico
(compuesto 39)

Paso 1: Síntesis del éster metílico del (S)-1-(3,4,5-Trimetoxi-fenilsulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico (compuesto 90):



El compuesto 90 se preparó de forma análoga al ejemplo 21 – paso 2.

Paso 2: Síntesis del 1-(3,4,5-Trimetoxi-fenilsulfamoil)-piperidina-2S-ácido carboxílico (compuesto 39):

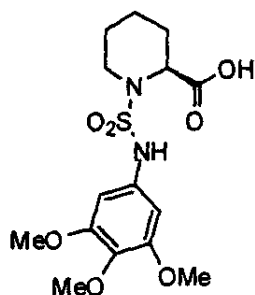
281
25

Método II: A 0°C, el éster metílico (compuesto 90) (700 mg, 2,35 mmol) en metanol (5 mL) fue tratado con una solución al 1% de NaOH (5 mL). Después de 24 horas a 25°C, la mezcla se concentró *in vacuo*, y se acidificó por la adición de una
 5 solución al 10% de HCl fría como el hielo (pH~1). La solución acuosa fue extraída con CH₂Cl₂ (3x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron para producir 540 mg (81% de rendimiento) del compuesto del título en forma de espuma blanca.

EJEMPLO 23

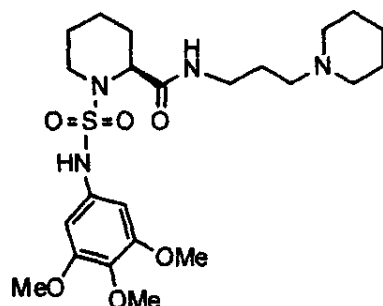
10 Síntesis de la (S)-1-(3,4,5-Trimetoxi-fenilsulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico (3-piperidin-1-il-propil)-amida (compuesto 91)

Paso 1: Síntesis del 1-(3,4,5-Trimetoxi-fenilsulfamoil)-piperidina-2S-ácido carboxílico (compuesto 39):



15 El compuesto 39 se preparó de forma análoga al ejemplo 22 – paso 2.

Paso 2: Síntesis de la (S)-1-(3,4,5-Trimetoxi-fenilsulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico (3-piperidin-1-il-propil)-amida (compuesto 91):

282
236

A una solución en CH_2Cl_2 (1,5 mL) del ácido carboxílico (compuesto 39, 79 mg, 0,211 mmol) y de la N-aminopropil piperidina (100mg, 0,703 mmol) se le añadió EDC (121 mg, 0,633 mmol). La mezcla se agitó durante 20 horas y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa, para dar 55 mg (52% de rendimiento) del compuesto del título.

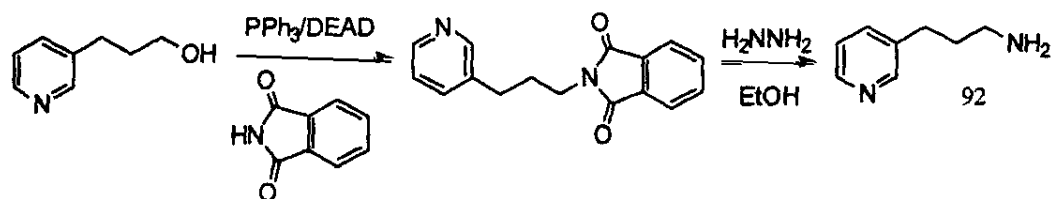
El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 91:

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,79 (1H, br t), 6,54 (2H, s), 4,41 (1H, br s), 3,83 (6H, s), 3,81 (3H, s), 3,72 (1H, br d), 3,61 (2H, br d), 3,52-3,38 (2H, m), 3,33-3,22 (1H, m), 3,11 (2H, m), 2,64 (2H, m).

HRMS (MALDI) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 499,2590; hallado 499,2580.

EJEMPLO 24

Síntesis del compuesto 92



15

A una solución en THF (50 mL) de 3-piridinapropanol (2g, 14,6 mmol) se le añadió ftalimida (2,6 g, 17,5 mmol), trifenilfosfina (4,59 g, 17,5 mmol) y dietil azodicarboxilato (3,05 g, 17,5 mmol) secuencialmente. La solución se agitó durante 48 horas y se concentró. El almíbar fue redissuelto en EtOAc (100 mL), lavado con sal

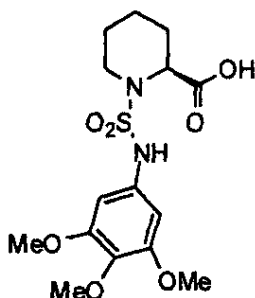
283
005

muestra (2X100 mL), secado y concentrado. Al residuo se le añadió EtOH (50 mL), seguido de hidrazina (0,5 g). La solución se calentó a 55°C durante 30 minutos. Se produjo una gran cantidad de precipitado. La suspensión fue filtrada después de enfriar a la temperatura ambiente. El filtrado se concentró *in vacuo* para dar un aceite rojizo que fue tratado con una solución al 1% de HCl (10 mL). La solución acuosa fue lavada con EtOAc (25 mL) y Et₂O (25 mL), y basificada aun pH>12 por la adición de una solución al 10% de NaOH fría como el hielo (5 mL). La mezcla fue extraída con CH₂Cl₂ (3x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron para dar 1,45 g (74% de rendimiento para dos pasos) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

EJEMPLO 25

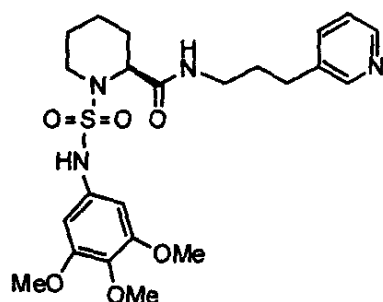
Síntesis de la (S)-1-(3,4,5-Trimetoxi-fenilsulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico (3-piridin-3-il-propil)-amida (compuesto 93)

Paso 1: Síntesis del 1-(3,4,5-Trimetoxi-fenilsulfamoil)-piperidina-2S-ácido carboxílico (compuesto 39):



El compuesto 39 se preparó de forma análoga al ejemplo 22 – paso 2.

Paso 2: Síntesis de la (S)-1-(3,4,5-Trimetoxi-fenilsulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico (3-piridin-3-il-propil)-amida (compuesto 93):

284
230

El compuesto 93 se preparó del ácido carboxílico (compuesto 39) y 3-piridin-3-il-propilamina por un método de síntesis análogo a la síntesis del compuesto 91. Se obtuvo un rendimiento del 8,5% para el compuesto del título.

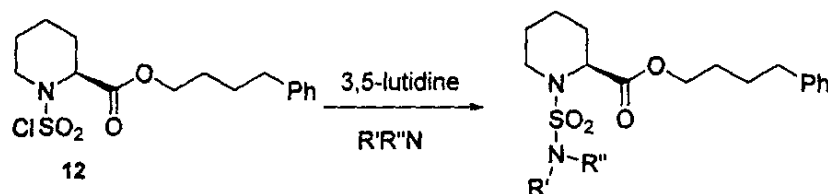
5 El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 93:

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,46 (2H, m), 8,07 (1H, br s), 7,53 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,24 (1H, dd), 6,52 (2H, s), 6,41 (1H, br t), 4,48 (1H, br d), 3,81 (10H, dos s y uno m), 3,23 (2H, m), 2,96 (1H, br t), 2,61 (1H, t, $J=7,2$ Hz), 1,75 (2H, p, $J=7,5$ Hz).

HRMS (MALDI) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 493,2121; hallado 493,2101.

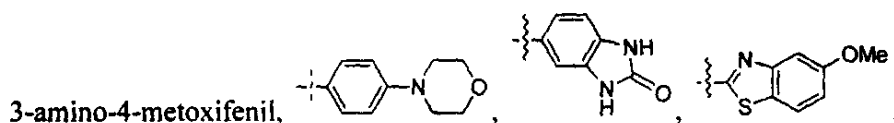
10

Los compuestos de sulfamida del presente invento pueden prepararse en la forma indicada en el esquema 4 a continuación:

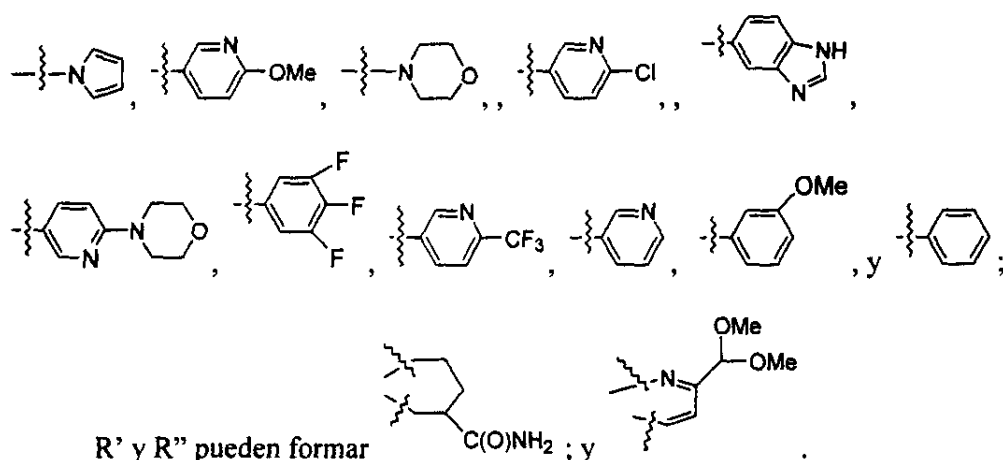


donde R' es H, OH, y metilo;

15 R'' es hidrógeno, 4-metoxifenil, fenil, 3,5-dimetoxifenil, 3-nitro-4-metoxifenil,



285



Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo al esquema 4 mostrado anteriormente:

EJEMPLO 26

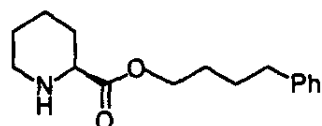
Síntesis del éster de piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 11)

Paso 1: Síntesis del éster de piperidina-1, 2S-ácido dicarboxílico éster 1-*tert*-butilo

2S-(4-fenilo-butilo) (compuesto 10):

El compuesto 10 se preparó de forma análoga al ejemplo 1 – paso 3.

Paso 2: Síntesis del éster de piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 11):



Método I: El compuesto 10 se trató con ácido trifluoroacético a 25°C, produciendo el compuesto 11 con un rendimiento del 90%.

Método II: A una solución en CH₂Cl₂ (80 mL) de (S)-(1)-1-(carbobenciloxi)-2-piperidina ácido carboxílico (12,8 g, 48,6 mmol) y 1-fenil-butan-4-ol (8,6 mL, 55,9 mmol) se le añadieron EDC (14 g, 72,9 mmol) y DMAP (2 g, 16,5 mmol) a 25°C.

Después de 20 horas, la suspensión fue diluida con 120 mL de Et₂O, lavada con sal

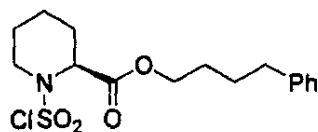
286
280

muestra (2x100 mL), secada sobre MgSO_4 y concentrada. El aceite crudo se pasó a través de un lecho de gel de sílice (5% EtOAc en hexanos) para proporcionar 18 g (94% de rendimiento) de aceite incoloro, que se disolvió en 100 mL de EtOH. A la solución se le añadió 10% Pd sobre carbón (1g) y se mantuvo bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 20 horas. El catalizador fue filtrado. Después de la eliminación del disolvente *in vacuo*, se obtuvieron 12,5 g de aceite marrón (~98% de rendimiento).

EJEMPLO 27

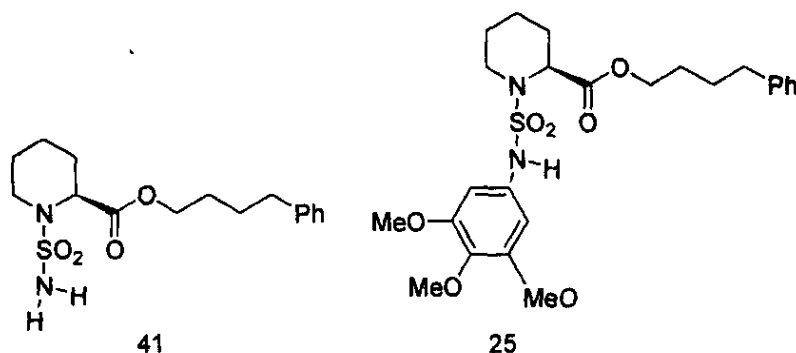
Síntesis de los ésteres 1-(3,4,5-Trimetoxi-fenilsulfamoil)-piperidina-2S-ácido
carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 25) y 1-Sulfamoil-piperidina-2S-ácido
carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 41)

Paso 1: Síntesis del éster de 1-clorosulfonil-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 12):



El compuesto 12 se preparó de forma análoga al ejemplo 1 – paso 5.

Paso 2: Síntesis de los ésteres 1-(3,4,5-Trimetoxi-fenilsulfamoil)-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 25) y 1-Sulfamoil-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 41):



Método I: El compuesto 25 se preparó a partir del compuesto 12 por un método de síntesis análogo al ejemplo 3 – paso 6. El compuesto 25 se obtuvo con un rendimiento del 13%. El compuesto 41 también se aisló de la reacción con un

5 rendimiento del 32%.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 25:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,3-7,1 (6H, m), 6,42 (2H, s), 4,69 (1H, m), 4,2-4,1 (1H, m), 3,78 (6H, s), 3,76 (3H, s), 3,63 (1H, d, $J=12,8$ Hz), 3,02 (1H, td, $J=12,8, 3$ Hz), 2,6 (2H, m), 2,19 (1H, d, $J=12$ Hz).

10 MS (FAB) : 506 (M^+).

HRMS (FAB) : calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7\text{SCs}$ ($\text{M}+\text{Cs}^+$) 639,1141; hallado

639,1124. Análisis para $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$: calculado. C 59,27% H 6,76% N 5,53% S 6,33%; hallado C 59,35% H 6,79% N 5,54% S 6,34%.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 41:

15 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,35-7,1 (5H, m), 4,90 (2H, br s), 4,72 (1H, m), 4,15 (2H, m), 3,63 (1H, br d, $J=11,5$ Hz), 3,00 (1H, td, $J=11,8, 3,3$ Hz), 2,65 (2H, m), 2,27 (2H, d, $J=13,5$ Hz).

Método II: A una solución en 3,5-lutidina (1 mL) de 3,4,5-trimetoxianilina (176 mg, 0,96 mmol) se le añadió el compuesto 12 (115 mg, 0,32 mmol) en CH_2Cl_2

20 (1 mL) a 25 $^\circ\text{C}$. Después de 20 horas, la mezcla fue diluida con EtOAc (200 mL) y

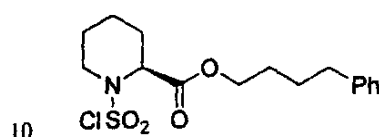
lavada con una solución al 5% de HCl (fría como el hielo, 1x50 mL) y sal muera (1x50 mL). La solución se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (25-30% EtOAc en hexanos) para proporcionar 165 mg (cuantitativo) del compuesto 25 como un sólido blanco.

5

EJEMPLO 28

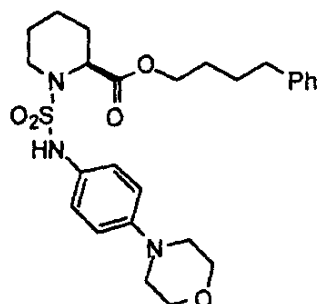
Síntesis del éster de (S)-1-(4-morfolin-4-il-fenilsulfamoil)-piperidina-2-ácido
carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 42)

Paso 1: Síntesis del éster de 1-clorosulfonil-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 12):



El compuesto 12 se preparó de forma análoga al ejemplo 1 – paso 5.

Paso 2: Síntesis del éster de (S)-1-(4-morfolin-4-il-fenilsulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 42):



15

El compuesto 42 se preparó a partir del compuesto 12 por un método de síntesis análogo al método II de la síntesis del compuesto 25. Se obtuvo un rendimiento del 25%.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 42:

289
289

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,35-7,1 (7H, m), 6,93 (1H, s), 6,86 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 4,72 (1H, m), 4,21 (2H, m), 3,85 (4H, m), 3,61 (1H, br d), 3,15-3 (5H, m), 2,65 (2H, m), 2,21 (1H, br d).

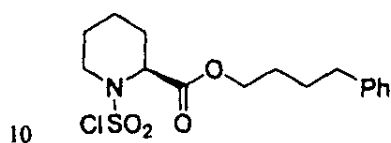
HRMS (MALDI): calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ (M^+) 501,2292; hallado 501,2314.

5

EJEMPLO 29

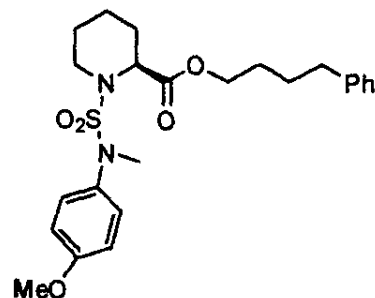
Síntesis del éster de 1-[(4-metoxi-fenil)-metil-sulfamoil]-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 43)

Paso 1: Síntesis del éster de 1-clorosulfonil-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 12):



El compuesto 12 se preparó de forma análoga al ejemplo 1 – paso 5.

Paso 2: Síntesis del éster de 1-[(4-metoxi-fenil)-metil-sulfamoil]-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 43):



El compuesto 43 se preparó a partir del compuesto 12 por un método de síntesis análogo al método II de la síntesis del compuesto 25. Se obtuvo un rendimiento del 95%.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 43:

290
224

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,4-7,1 (7H, m), 6,86 (2H, d, $J=9$ Hz), 4,46 (1H, m), 4,16 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,56 (1H, br d), 3,30 (1H, td, $J=12,8, 3$ Hz), 3,16 (3H, s), 2,64 (2H, m), 2,08 (1H, br d).

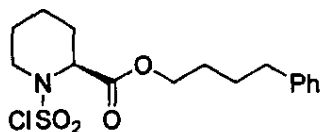
HRMS (MALDI): calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 483,1924; hallado

5 483,1913.

EJEMPLO 30

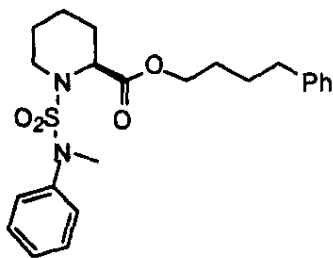
Síntesis del éster de 1-(Metil-fenil-sulfamoil)-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 44)

Paso 1: Síntesis del éster de 1-clorosulfonil-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 12):



El compuesto 12 se preparó de forma análoga al ejemplo 1 – paso 5.

Paso 2: Síntesis del éster de 1-(Metil-fenil-sulfamoil)-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 44):



El compuesto 44 se preparó a partir del compuesto 12 por un método de síntesis análogo al método II de la síntesis del compuesto 25. Se obtuvo un rendimiento del 49%.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 44:

28-291

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,4-7,1 (10H, m), 4,47 (1H, d, $J=4,8$ Hz), 4,16 (2H, m), 3,56 (1H, br d), 3,33 (1H, dd, $J=12, 3$ Hz), 3,24 (1H, dd), 3,21 (3H, s), 2,64 (2H, m), 2,07 (1H, m).

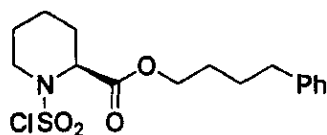
HRMS (MALDI): calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 453,1818; hallado

5 453,1803.

EJEMPO 31

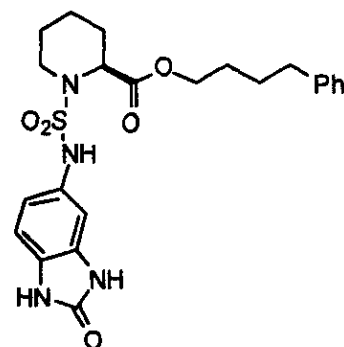
Síntesis del éster de 1-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-ilsulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 45)

Paso 1: Síntesis del éster de 1-clorosulfonil-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 12):



El compuesto 12 se preparó de forma análoga al ejemplo 1 – paso 5.

Paso 2: Síntesis del éster de 1-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-ilsulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 45):



15

El compuesto 45 se preparó a partir del compuesto 12 por un método de síntesis análogo al método II de la síntesis del compuesto 25. Se obtuvo un rendimiento del 70%.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 45:

15392

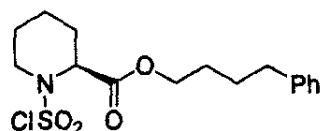
^1H NMR (CDCl_3): δ 7,35-6,8 (8H, m), 4,75 (1H, m), 4,22 (2H, m), 3,66 (1H, m), 3,08 (1H, br t), 2,66 (2H, m), 2,24 (1H, br d).

HRMS (MALDI): calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ (M^+) 472,1775; hallado 472,1784.

EJEMPLO 32

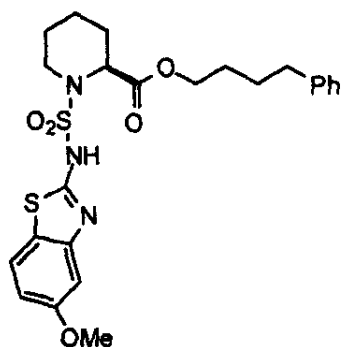
5 Síntesis del éster de 1-(6-Metoxi-benzotiazol-2-ilsulfamoil)-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 46)

Paso 1: Síntesis del éster de 1-clorosulfonil-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 12):



10 El compuesto 12 se preparó de forma análoga al ejemplo 1 – paso 5.

Paso 2: Síntesis del éster de 1-(6-Metoxi-benzotiazol-2-ilsulfamoil)-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 46):



15 El compuesto 46 se preparó a partir del compuesto 12 por un método de síntesis análogo al método II de la síntesis del compuesto 25. Se obtuvo un rendimiento del 2%.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 46:

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,55 (1H, br s), 7,35-7,1 (6H, m), 6,78 (1H, m), 6,71 (1H, dd, $J=9,5$, 3 Hz), 4,68 (1H, br s), 4,08 (2H, m), 3,78 (3H, s), 3,73 (1H, m), 3,39 (1H, td, $J=12,8$, 2,6 Hz), 2,63 (2H, m), 2,13 (1H, d, $J=14$ Hz).

HRMS (MALDI): calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 504,1621; hallado

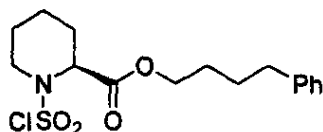
5 501,1623.

EJEMPLO 33

Síntesis del éster de 1-(Pirrol-1-ilsulfamoil)-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilbutilo (compuesto 47)

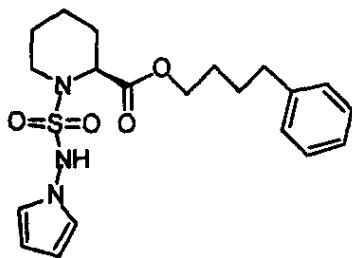
Paso 1: Síntesis del éster de 1-clorosulfonil-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilo-

10 butilo (compuesto 12):



El compuesto 12 se preparó de forma análoga al ejemplo 1 – paso 5.

Paso 2: Síntesis del éster de 1-(Pirrol-1-ilsulfamoil)-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilbutilo (compuesto 47):



15

El compuesto 47 se preparó a partir del compuesto 12 por un método de síntesis análogo al método II de la síntesis del compuesto 25. Se obtuvo un rendimiento del 90%.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 47:

294
2021

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,60 (1H, s), 7,35-7,1 (6H, m), 6,85 (2H, t, $J=2,5$ Hz), 6,12 (2H, t, $J=2,5$ Hz), 4,59 (1H, m), 4,21 (2H, m), 3,69 (1H, br d), 3,19 (1H, td, $J=12,7, 3$ Hz), 2,65 (2H, m), 2,22 (1H, br d).

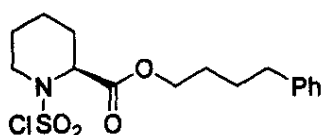
HRMS (MALDI): calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 428,1614; hallado

5 428,1632.

EJEMPLO 34

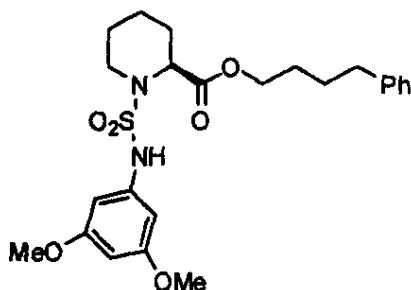
Síntesis del éster de 1-(3,5-Dimetoxi-fenilsulfamoil)-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 48)

Paso 1: Síntesis del éster de 1-clorosulfonil-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 12):



El compuesto 12 se preparó de forma análoga al ejemplo 1 – paso 5.

Paso 2: Síntesis del éster de 1-(3,5-Dimetoxi-fenilsulfamoil)-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 48):



15

El compuesto 48 se preparó a partir del compuesto 12 por un método de síntesis análogo al método II de la síntesis del compuesto 25. Se obtuvo un rendimiento del 95%.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 48:

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,3-7,1 (5H, m), 6,40 (2H, d, $J=2,3$ Hz), 6,21 (1H, t, $J=2,3$ Hz), 5,29 (1H, br s), 4,75 (1H, m), 4,19 (2H, m), 3,77 (6H, s), 3,68 (1H, br d), 3,10 (1H, td, $J=12,8, 3$ Hz), 2,65 (2H, m), 2,24 (1H, br d).

HRMS (MALDI): calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 477,2054; hallado

5 477,2070.

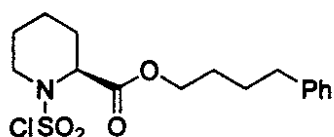
EJEMPLO 35

Síntesis del éster de 1-(6-metoxi-piridin-3-ilsulfamoil)-piperidina-2S-ácido

carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 49)

Paso 1: Síntesis del éster de 1-clorosulfonil-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilo-

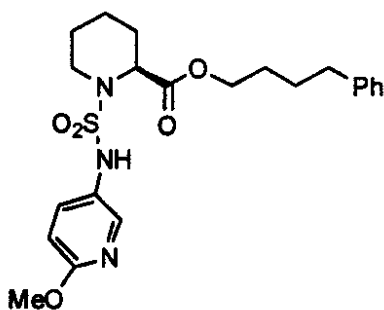
10 butilo (compuesto 12):



El compuesto 12 se preparó de forma análoga al ejemplo 1 – paso 5.

Paso 2: Síntesis del éster de 1-(6-metoxi-piridin-3-ilsulfamoil)-piperidina-2S-ácido

carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 49):



15

El compuesto 49 se preparó a partir del compuesto 12 por un método de síntesis análogo al método II de la síntesis del compuesto 25. Se obtuvo un rendimiento del 96%.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 49:

296
250
100

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8,07 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 7,60 (1H, dd, $J=8,7, 2,7$ Hz), 7,3-7,15 (5H, m), 7,02 (1H, br s), 6,71 (1H, d, $J=9,3$ Hz), 4,72 (1H, m), 4,21 (2H, m), 3,91 (3H, s), 3,63 (1H, br d), 3,07 (1H, td, $J=12,6, 3,6$ Hz), 2,66 (2H, m), 2,25 (1H, br d).

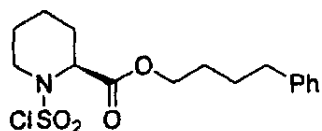
HRMS (MALDI): calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 470,1720; hallado

5 470,1742.

EJEMPLO 36

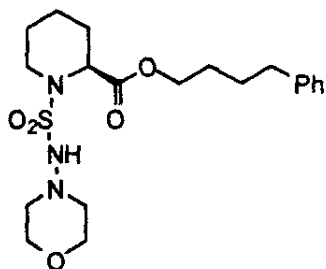
Síntesis del éster de 1-(Piperidin-1-ilsulfamoil)-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 50)

Paso 1: Síntesis del éster de 1-clorosulfonil-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 12):



El compuesto 12 se preparó de forma análoga al ejemplo 1 – paso 5.

Paso 2: Síntesis del éster de 1-(Piperidin-1-ilsulfamoil)-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 50):



15

El compuesto 50 se preparó a partir del compuesto 12 por un método de síntesis análogo al método II de la síntesis del compuesto 25. Se obtuvo un rendimiento del 15%.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 50:

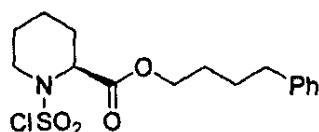
297

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,35-7,1 (5H, m), 4,54 (1H, d, $J=4,8$ Hz), 4,19 (2H, m), 3,64 (5H, m), 3,32 (1H, td, $J=12,9$, 3 Hz), 3,17 (4H, m), 2,65 (2H, m), 2,17 (1H, br d).

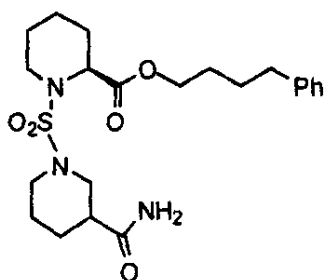
EJEMPLO 37

Síntesis del éster de 1-(3-Carbamoil-piperidina-1-sulfonyl)-piperidina-2S-ácido5 carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 51)

Paso 1: Síntesis del éster de 1-clorosulfonyl-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 12):



El compuesto 12 se preparó de forma análoga al ejemplo 1 – paso 5.

10 **Paso 2:** Síntesis del éster de 1-(3-Carbamoil-piperidina-1-sulfonyl)-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 51):

El compuesto 51 se preparó a partir del compuesto 12 por un método de síntesis análogo al método II de la síntesis del compuesto 25. Se obtuvo un

15 rendimiento del 75%.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 51:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): (dos diastereoisómeros) δ 7,35-7,1 (5H, m), 6,06 y 5,94 (1H, br s), 5,60 (1H, br s), 4,53 (1H, m), 4,18 (2H, m), 3,7-3,2 (4H, m), 3,1-2,8 (2H, m), 2,65 (2H, m), 2,45 (1H, m), 2,16 (1H, d, $J=13,2$ Hz).

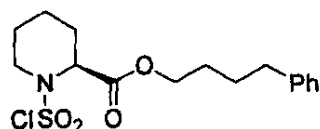
-298
2418
A

HRMS (MALDI): calculado para $C_{22}H_{33}N_3O_5SNa$ ($M+Na^+$) 474,2033; hallado 474,2046.

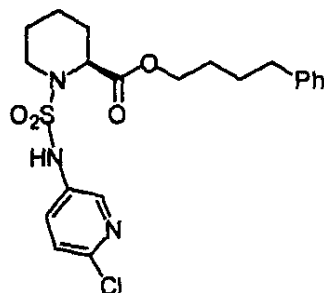
EJEMPLO 38

Síntesis del éster de (S)-1-(6-Cloro-piridin-3-ilsulfamoil)-piperidina-2-ácido5 carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 52)

Paso 1: Síntesis del éster de 1-clorosulfonil-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 12):



El compuesto 12 se preparó de forma análoga al ejemplo 1 – paso 5.

10 **Paso 2:** Síntesis del éster de (S)-1-(6-Cloro-piridin-3-ilsulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 52):

El compuesto 52 se preparó a partir del compuesto 12 por un método de síntesis análogo al método II de la síntesis del compuesto 25. Se obtuvo un

15 rendimiento del 96%.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 52:

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8,22 (1H, d, $J=3$ Hz), 7,7-7,65 (2H, m), 7,3-7,15 (6H, m), 4,77 (1H, br s), 4,23 (2H, m), 3,63 (1H, br s), 3,10 (1H, td, $J=12,6, 3$ Hz), 2,66 (2H, m), 2,29 (1H, br d).

299
10

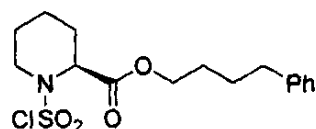
HRMS (MALDI): calculado para $C_{21}H_{26}N_3ClO_4SNa$ ($M+Na^+$) 474.1225; hallado 474,1208.

EJEMPLO 39

Síntesis del éster de 1-(3-Dimetoximetil-pirazol-1-sulfonil)-piperidina-2-ácido

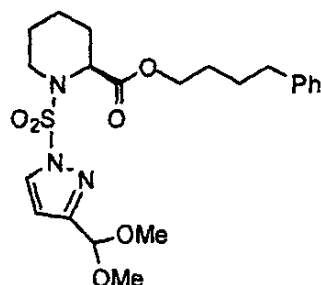
5 carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 53)

Paso 1: Síntesis del éster de 1-clorosulfonil-piperidina-2-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 12):



El compuesto 12 se preparó de forma análoga al ejemplo 1 – paso 5.

10 **Paso 2:** Síntesis del éster de 1-(3-Dimetoximetil-pirazole-1-sulfonil)-piperidina-2-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 53):



El compuesto 53 se preparó a partir del compuesto 12 por un método de síntesis análogo al método II de la síntesis del compuesto 25. Se obtuvo un
15 rendimiento del 94% (con un 10% de regioisómero).

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 53:

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,81 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 7,3-7,0 (5H, m), 6,37 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 5,35 (1H, br s), 4,73 (1H, d, $J=5,4$ Hz), 4,03 (2H, m), 3,84 (1H, br s), 3,32 (6H, s), 2,57 (1H, br t), 2,04 (1H, br d).

300

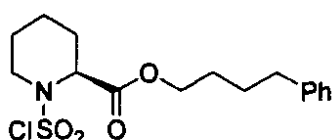
HRMS (MALDI): calculado para $C_{22}H_{31}N_3O_6SNa$ ($M+Na^+$) 488,1826; hallado 488,1826.

EJEMPLO 40

Síntesis del éster de (S)-1-[(4-Metoxi-3-nitro-fenil)-metil-sulfamoil]-piperidina-2-

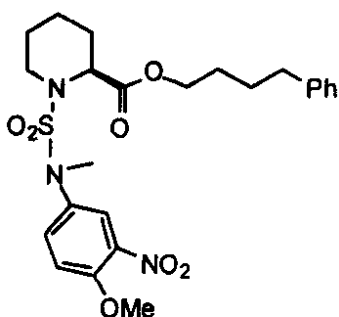
5 ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 54)

Paso 1: Síntesis del éster de 1-clorosulfonil-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 12):



El compuesto 12 se preparó de forma análoga al ejemplo 1 – paso 5.

10 **Paso 2:** Síntesis del éster de (S)-1-[(4-Metoxi-3-nitro-fenil)-metil-sulfamoil]-piperidina-2-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 54):



El compuesto 54 se preparó a partir del compuesto 12 por un método de síntesis análogo al método II de la síntesis del compuesto 25. Se obtuvo un

15 **rendimiento del 68%.**

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 54:

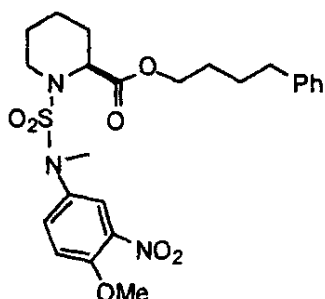
^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,65 (1H, dd, $J=9, 2,7$ Hz), 7,30-7,15 (6H, m), 7,07 (1H, d, $J=9$ Hz), 4,50 (1H, d, $J=5$ Hz), 4,20 (2H, m), 3,98 (3H, s), 3,59 (1H, br d), 3,35 (1H, td, $J=13,2, 2,7$ Hz), 3,22 (3H, s), 2,66 (2H, m), 2,15 (1H, br d).

HRMS (MALDI): calculado para $C_{24}H_{31}N_3O_7SNa$ ($M+Na^+$) 528,1775; hallado 528,1794.

EJEMPLO 41

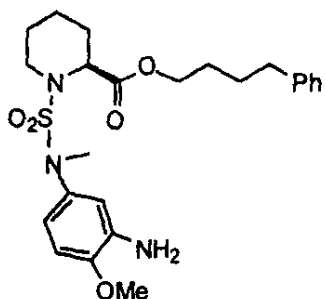
Síntesis del éster de (S)-1-[(3-Amino-4-metoxi-fenil)-metil-sulfamoil]-piperidina-2-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 55)

Paso 1: Síntesis del éster de (S)-1-[(4-Metoxi-3-nitro-fenil)-metil-sulfamoil]-piperidina-2-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 54):



El compuesto 54 se preparó de forma análoga al ejemplo 40 – paso 2.

Paso 2: Síntesis del éster de (S)-1-[(3-Amino-4-metoxi-fenil)-metil-sulfamoil]-piperidina-2-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 55):



Una mezcla del compuesto 54 (55 mg) y 10% Pd sobre carbón (12 mg) en etanol (2 mL) se mantuvo bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 2 horas. El catalizador fue filtrado y el filtrado fue concentrado. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (30% EtOAc en hexanos) para dar un almíbar claro (40 mg, 77% de rendimiento).

302

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 55:

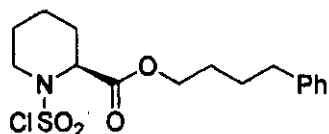
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,5-7,25 (5H, m), 6,97-6,8 (3H, m), 4,66 (1H, d, $J=4,8$ Hz), 4,34 (2H, m), 4,00 (3H, s), 3,76 (1H, m), 3,48 (1H, td, $J=13, 3$ Hz), 3,30 (3H, s), 2,81 (2H, m), 2,25 (2H, br d).

- 5 HRMS (MALDI): calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 498,2033; hallado 498,2010.

EJEMPLO 42

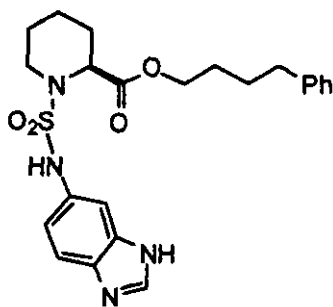
Síntesis del éster de (S)-1-(3H-Benzoimidazol-5-ilsulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 56)

- 10 **Paso 1:** Síntesis del éster de 1-clorosulfonil-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 12):



El compuesto 12 se preparó de forma análoga al ejemplo 1 – paso 5.

- 15 **Paso 2:** Síntesis del éster de (S)-1-(3H-Benzoimidazol-5-ilsulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 56):



- El compuesto 56 se preparó a partir del compuesto 12 por un método de síntesis análogo al método II de la síntesis del compuesto 25. Se obtuvo un
- 20 rendimiento del 14%.

303
R
5
N

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 56:

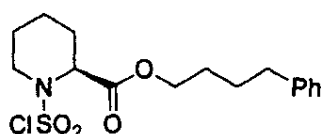
^1H NMR (CDCl_3): δ 8,09 (1H, s), 7,51 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,35-7 (5H, m), 6,75 (1H, dd, $J=9,3, 2,1$ Hz), 4,78 (1H, d, $J=4,7$ Hz), 4-3,6 (5H, m), 3,33 (1H, td, $J=13,2, 3,3$ Hz), 2,60 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 2,17 (1H, br d).

- 5 HRMS (MALDI): calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 457,1904; hallado 457,1920.

EJEMPLO 43

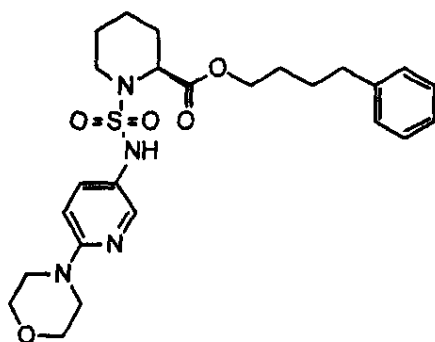
Síntesis del éster de (S)-1-(6-Morfolin-4-il-piridin-3-il-sulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 94)

- 10 **Paso 1:** Síntesis del éster de 1-clorosulfonil-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 12):



El compuesto 12 se preparó de forma análoga al ejemplo 1 – paso 5.

- Paso 2:** Síntesis del éster de (S)-1-(6-Morfolin-4-il-piridin-3-il-sulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 94):



El compuesto 94 se preparó a partir del cloruro de sulfamoilo (compuesto 12) y 6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamina por un método de síntesis análogo al método II de la síntesis del compuesto 25. Durante el desarrollo de la reacción, se utilizó una

304/

solución concentrada de sulfato cúprico en lugar de la solución de HCl para lavar la 3,5-lutidina. Se obtuvo un rendimiento del 99% para el compuesto del título.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 94:

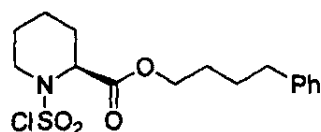
^1H NMR (CDCl_3): δ 8,12 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 7,54 (1H, dd, $J=9, 3$ Hz), 7,32-7,24 (2H, m), 7,23-7,14 (3H, m), 6,50 (1H, s), 6,59 (1H, d, $J=9,3$ Hz), 4,70 (1H, m), 4,21 (2H, m), 3,81 (4H, t, $J=5,1$ Hz), 3,61 (1H, br d), 3,46 (1H, t, $J=5,1$ Hz), 3,09 (1H, td, $J=12,6, 3,3$ Hz), 2,65 (2H, m), 2,23 (1H, m).

HRMS (MALDI) calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 503,2323; hallado 503,2313.

EJEMPLO 44

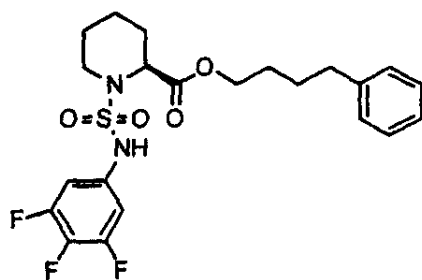
10 Síntesis del éster de (S)-1-(3,4,5-Trifluoro-fenilsulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 95)

Paso 1: Síntesis del éster de 1-clorosulfonil-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 12):



15 El compuesto 12 se preparó de forma análoga al ejemplo 1 – paso 5.

Paso 2: Síntesis del éster de (S)-1-(3,4,5-Trifluoro-fenilsulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 95):



El compuesto 95 se preparó a partir del cloruro de sulfamoilo (compuesto 12)

20 y 3,4,5-trifluoro-fenilamina, por un método de síntesis análogo al método II de la

305

síntesis del compuesto 25. Se obtuvo un rendimiento del 46% para el compuesto del título.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 95:

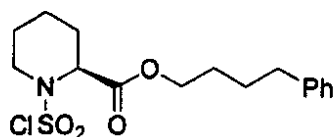
^1H NMR (CDCl_3): δ 7,61 (1H, s), 7,33-7,13 (5H, m), 6,96-6,83 (2H, m), 4,76 (1H, br d), 4,23 (2H, m), 3,64 (1H, br d), 3,00 (1H, td, $J=12,6, 3,3$ Hz), 2,66 (2H, m), 2,29 (1H, m).

HRMS (MALDI) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 493,1379; hallado 493,1393.

EJEMPLO 45

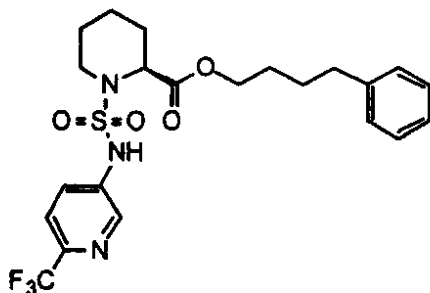
10 Síntesis del éster de (S)-1-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilsulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 96)

Paso 1: Síntesis del éster de 1-clorosulfonil-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 12):



15 El compuesto 12 se preparó de forma análoga al ejemplo 1 – paso 5.

Paso 2: Síntesis del éster de (S)-1-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilsulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 96):



El compuesto 96 se preparó a partir del cloruro de sulfamoilo (compuesto 12) y 6-trifluorometil-piridin-3-ilamina, por un método de síntesis análogo al método II de

280 306

la síntesis del compuesto 25. Durante el desarrollo de la reacción, se utilizó una solución concentrada de sulfato cúprico en lugar de la solución de HCl para lavar la 3,5-lutidina. Se obtuvo un rendimiento del 11% para el compuesto del título.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 96:

5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8,47 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 8,04 (1H, br s), 7,82 (1H, dd, $J=8,7, 2,7$ Hz), 7,61 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,33-7,14 (5H, m), 4,80 (1H, br d), 4,25 (2H, m), 3,67 (1H, br d), 3,00 (1H, td, $J=12,3, 3,3$ Hz), 2,67 (2H, m), 2,32 (1H, m).

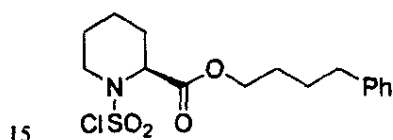
HRMS (MALDI) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 486,1669; hallado 486,1667.

10

EJEMPLO 46

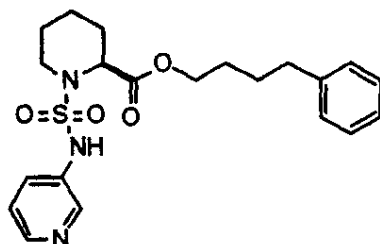
Síntesis del éster de (S)-1-(Piridin-3-ilsulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 97)

Paso 1: Síntesis del éster de 1-clorosulfonil-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 12):



El compuesto 12 se preparó de forma análoga al ejemplo 1 – paso 5.

Paso 2: Síntesis del éster de (S)-1-(Piridin-3-ilsulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 97):



20

El compuesto 97 se preparó a partir del cloruro de sulfamoilo (compuesto 12) y la 3-amino-piridina, por un método de síntesis análogo al método II de la síntesis del

307
261

compuesto 25. Durante el desarrollo de la reacción, se utilizó una solución concentrada de sulfato cúprico en lugar de la solución de HCl para lavar la 3,5-lutidina. Se obtuvo un rendimiento del 69% para el compuesto del título.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 97:

¹H NMR (CDCl₃): δ 8,45 (1H, d, J=2,7 Hz), 8,35 (1H, dd, J=4,8, 1,5 Hz), 7,75-7,66 (2H, m), 7,33-7,14 (6H, m), 4,77 (1H, br d), 4,23 (2H, m), 3,64 (1H, br d), 3,05 (1H, td, J=12,9, 3,3 Hz), 2,66 (2H, m), 2,27 (1H, m).

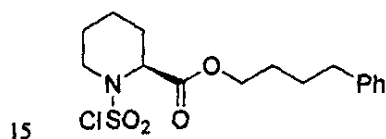
HRMS (MALDI) calculado para C₂₁H₂₇N₃O₄SNa (M+Na⁺) 440,1614; hallado 440,1597.

10

EJEMPLO 47

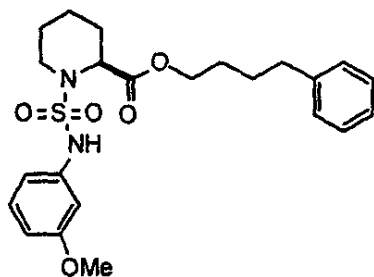
Síntesis del éster de (S)-1-(4-Carboxi-3-metoxi-fenilsulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 98)

Paso 1: Síntesis del éster de 1-clorosulfonil-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 12):



El compuesto 12 se preparó de forma análoga al ejemplo 1 – paso 5.

Paso 2: Síntesis del éster de (S)-1-(4-Carboxi-3-metoxi-fenilsulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 98):



308

El compuesto 98 se preparó a partir del cloruro de sulfamoilo (compuesto 12) y del ácido 4-amino-2-metoxi-benzoico, por un método de síntesis análogo al método II de la síntesis del compuesto 25. El carboxilo se perdió como dióxido de carbono durante la reacción. Por tanto, se obtuvo un rendimiento del 74% para el compuesto

5 del título.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 98:

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,34-7,11 (7H, m), 6,83-6,72 (2H, m), 6,64 (1H, br ddd), 4,74 (1H, br d), 4,20 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,66 (1H, br d), 3,10 (1H, td, $J=12,9, 3,3$ Hz), 2,65 (2H, m), 2,22 (1H, m).

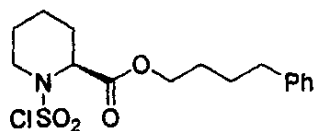
10 LCMS 445 (M-H).

HRMS (MALDI) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 447,1954; hallado 447,1938.

EJEMPLO 48

Síntesis del éster de (S)-1-(Hidroxi-fenil-sulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 99)

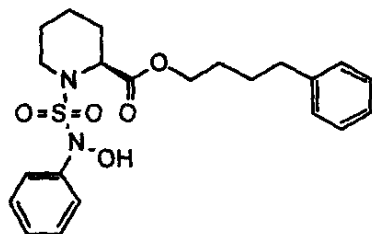
15 **Paso 1:** Síntesis del éster de 1-clorosulfonil-piperidina-2S-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 12):



El compuesto 12 se preparó de forma análoga al ejemplo 1 – paso 5.

Paso 2: Síntesis del éster de (S)-1-(Hidroxi-fenil-sulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico 4-fenilo-butilo (compuesto 99):

20



El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 99:

Los compuestos del éter bis-bencilo del presente invento pueden prepararse de la forma que se muestra en el esquema 5 a continuación:

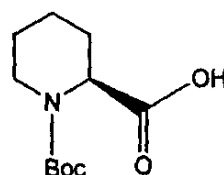
R'' es  ;  ,  ,  ,
 ,  , y  .

Los siguientes ejemplos fueron preparados de acuerdo con el esquema 5
mostrado anteriormente:

EJEMPLO 49

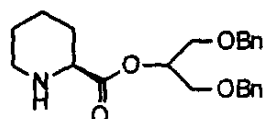
5 Síntesis del compuesto 100

Paso 1: Síntesis del éster de piperidina-1,2S-ácido dicarboxílico 1-*tert*-butilo
(compuesto 9):



El compuesto 9 fue preparado de forma análoga al ejemplo 1 – paso 2.

10 **Paso 2:** Síntesis del compuesto 100:



El compuesto 100 se preparó a partir del ácido carboxílico (compuesto 9) y el
1,3-bis-benciloxi-propan-2-ol por un método de síntesis análogo a la síntesis del
15 compuesto 20. Se obtuvo un rendimiento del 40% para el compuesto del título. (2
pasos).

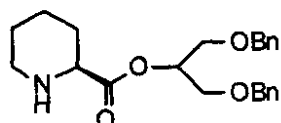
El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 100:

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,39-7,23 (10H, m), 5,26 (1H, p, $J=5,4$ Hz), 4,59-4,46 (4H, m),
3,66 (2H, s), 3,63 (2H, s), 3,39 (1H, dd, $J=9, 2,7$ Hz), 3,06 (1H, dt, $J=12,6, 2,7$ Hz),
20 2,65 (1H, m), 1,96 (1H, m).

EJEMPLO 50

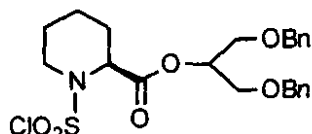
Síntesis del compuesto 101

Paso 1: Síntesis del compuesto 100:



El compuesto 100 se preparó de forma análoga al ejemplo 49 – paso 2.

5 **Paso 2:** Síntesis del compuesto 101:



El compuesto 101 se preparó a partir de la amina (compuesto 100) por un método de síntesis análogo a la síntesis del compuesto 21. Se obtuvo un rendimiento del 60% para el compuesto del título.

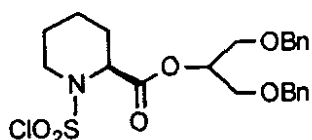
10 El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 101:

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,40-7,23 (10H, m), 5,36 (1H, p, $J=5,4$ Hz), 4,85 (1H, br d), 4,59-4,45 (4H, m), 3,92 (1H, br d), 3,71-3,63 (4H, m), 3,56 (1H, td, $J=13,2, 3,6$ Hz), 2,19 (1H, br d), 1,91 (1H, m).

EJEMPLO 51

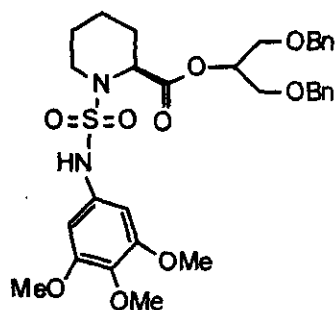
15 Síntesis del éster de (S)-1-(3,4,5-Trimetoxi-fenilsulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico 2-benciloxi-1-benciloximetil-etilo (compuesto 102)

Paso 1: Síntesis del compuesto 101:



El compuesto 101 se preparó de forma análoga al ejemplo 50 – paso 2.

20 **Paso 2:** Síntesis del éster de (S)-1-(3,4,5-Trimetoxi-fenilsulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico 2-benciloxi-1-benciloximetil-etilo (compuesto 102):

312
200

El compuesto 102 se preparó a partir del cloruro de sulfamoilo (compuesto 101) y la 3,4,5-trimetoxi-fenilamina por un método de síntesis análogo al método II de la síntesis del compuesto 25. Se obtuvo un rendimiento del 81% para el compuesto

5 del título.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 102:

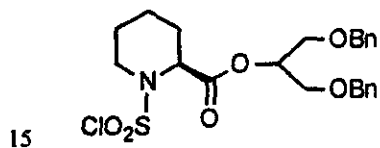
^1H NMR (CDCl_3): δ 7,36-7,23 (10H, m), 7,20 (1H, br s), 6,48 (2H, s), 5,39 (1H, p, $J=5,1$ Hz), 4,79 (1H, br d), 4,58-4,45 (4H, m), 3,80 (3H, s), 3,80 (6 H, s), 3,72-3,55 (5H, m), 3,05 (1H, td, $J=12,3, 4,2$ Hz), 2,26 (1H, m).

10 MS (ESP) 651 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 627 ($\text{M}-\text{H}$).

EJEMPLO 52

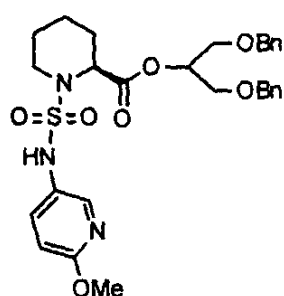
Síntesis del éster de (S)-1-(6-Metoxi-piridin-3-ilsulfamoil)-piperidina-2-ácido
carboxílico 2-benciloxi-1-benciloximetil-etilo (Compuesto 103)

Paso 1: Síntesis del compuesto 101:



El compuesto 101 se preparó de forma análoga al ejemplo 50 – paso 2.

Paso 2: Síntesis del éster de (S)-1-(6-Metoxi-piridin-3-ilsulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico 2-benciloxi-1-benciloximetil-etilo (Compuesto 103):



El compuesto 103 se preparó a partir del cloruro de sulfamoilo (compuesto 101) y la 6-metoxi-piridina-3-ilamina por un método de síntesis análogo al método II de la síntesis del compuesto 25. Durante el desarrollo de la reacción, se utilizó una
 5 solución concentrada de sulfato cúprico en lugar de la solución de HCl para lavar la 3,5-lutidina. Se obtuvo un rendimiento del 85% para el compuesto del título.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 103:

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,01 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 7,51 (1H, dd, $J=9, 2,7$ Hz), 7,36-7,21 (10H, m), 7,13 (1H, s), 6,64 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 5,38 (1H, p, $J=5,4$ Hz), 4,75 (1H, br
 10 d), 4,57-4,43 (4H, m), 3,91 (3H, s), 3,75-3,63 (4H, m), 3,52 (1H, br d), 3,00 (1H, td, $J=12,3, 4,2$ Hz), 2,25 (1H, m).

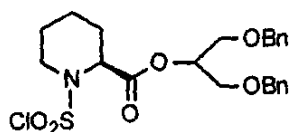
HRMS (MALDI) calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 570,2268; hallado 570,2289.

EJEMPLO 53

Síntesis del éster de (S)-1-(4-Cloro-2,5-dimetoxi-fenilsulfamoilo)-piperidina-2-ácido

15 carboxílico 2-benciloxi-1-benciloximetil-etilo (compuesto 104)

Paso 1: Síntesis del compuesto 101:

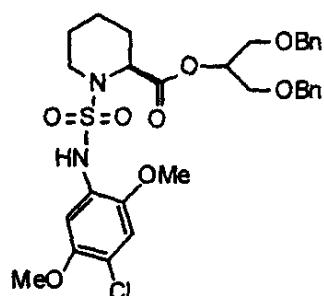


El compuesto 101 se preparó de forma análoga al ejemplo 50 – paso 2.

Paso 2: Síntesis del éster de (S)-1-(4-Cloro-2,5-dimetoxi-fenilsulfamoilo)-piperidina-

20 2-ácido carboxílico 2-benciloxi-1-benciloximetil-etilo (compuesto 104):

314



El compuesto 104 se preparó a partir del cloruro de sulfamoilo (compuesto 101) y la 4-cloro-2,5-dimetoxi-fenilamina por un método de síntesis análogo al método II de la síntesis del compuesto 25. Se obtuvo un rendimiento del 99% para el

5 compuesto del título.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 104:

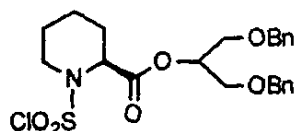
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,40 (1H, s), 7,36-7,22 (10H, m), 7,18 (1H, s), 6,86 (1H, s), 5,32 (1H, p, $J=5,4$ Hz), 4,71 (1H, br d), 4,58-4,44 (4H, m), 3,84 (3H, s), 3,75 (3H, s), 3,68-3,58 (5H, m), 3,19 (1H, td, $J=12,9, 3,0$ Hz), 2,22 (1H, m).

10 HRMS (MALDI) calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{ClN}_2\text{O}_8\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 655,1851; hallado 655,1850.

EJEMPLO 54

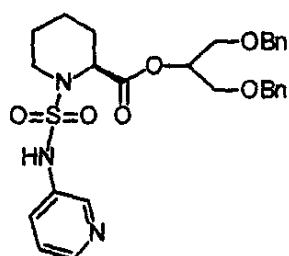
Síntesis del éster de (S)-1-(Piridin-3-ilsulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico 2-benciloxi-1-benciloximetil-etilo (compuesto 105)

15 **Paso 1:** Síntesis del compuesto 101:



El compuesto 101 se preparó de forma análoga al ejemplo 50 – paso 2.

Paso 2: Síntesis del éster de (S)-1-(Piridin-3-ilsulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico 2-benciloxi-1-benciloximetil-etilo (compuesto 105):

315
2015

El compuesto 105 se preparó a partir del cloruro de sulfamoilo (compuesto 101) y la 3-aminopiridina, por un método de síntesis análogo al método II de la síntesis del compuesto 25. Durante el desarrollo de la reacción, se utilizó una solución

5 concentrada de sulfato cúprico en lugar de la solución de HCl para lavar la 3,5-lutidina. Se obtuvo un rendimiento del 75% para el compuesto del título.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 105.

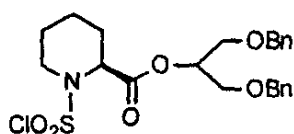
^1H NMR (CDCl_3): δ 8,39 (1H, s), 8,33 (1H, s), 7,62 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 7,56 (1H, s), 7,39-7,12 (11H, m), 5,40 (1H, p, $J=5,4$ Hz), 4,79 (1H, br d), 4,59-4,44 (4H, m), 3,76-3,62 (4H, m), 3,54 (1H, br d), 2,96 (1H, td, $J=12,3, 4,5$ Hz), 2,28 (1H, d).

10 HRMS (MALDI) calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 540,2163; hallado 540,2186.

EJEMPLO 55

Síntesis del éster de (S)-1-(6-Morfolin-4-il-piridin-3-ilsulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico 2-benciloxi-1-benciloximetil-etilo (compuesto 106)

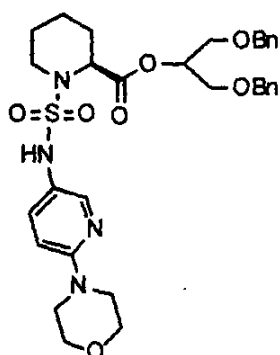
15 **Paso 1:** Síntesis del compuesto 101:



El compuesto 101 se preparó de forma análoga al ejemplo 50 – paso 2.

Paso 2: Síntesis del éster de (S)-1-(6-Morfolin-4-il-piridin-3-ilsulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico 2-benciloxi-1-benciloximetil-etilo (compuesto 106):

3/6



El compuesto 106 se preparó a partir del cloruro de sulfamoilo (compuesto 101) y la 6-morfolin-4-il-piridina-3-ilamina, por un método de síntesis análogo al método II de la síntesis del compuesto 25. Durante el desarrollo de la reacción, se
 5 utilizó una solución concentrada de sulfato cúprico en lugar de la solución de HCl para lavar la 3,5-lutidina. Se obtuvo un rendimiento del 26% para el compuesto del título.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 106:

¹H NMR (CDCl₃): δ 8,08 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,47 (1H, dd, J=9, 3 Hz), 7,37-7,22 (10
 10 H, m), 7,00 (1H, s), 6,54 (1H, d, J=9 Hz), 5,38 (1H, p, J=5,1 Hz), 4,75 (1H, br d), 4,57-4,44 (4H, m), 3,81 (4H, t, J=4,8 Hz), 3,75-3,63 (4H, m), 3,54 (1H, br d), 3,46 (4H, t, J=4,8 Hz), 3,02 (1H, td, J=12,3, 4,2 Hz), 2,25 (1H, br d).

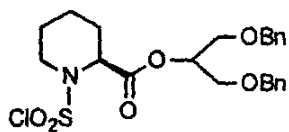
HRMS (MALDI) calculado para C₃₂H₄₀N₄O₇Na (M+Na⁺) 647,2510; hallado 647,2495.

15

EJEMPLO 56

Síntesis del éster de (S)-1-(6-Metil-piridin-3-il-sulfamoilo)-piperidina-2-ácido
 carboxílico 2-benciloxi-1-benciloximetil-etilo (compuesto 107)

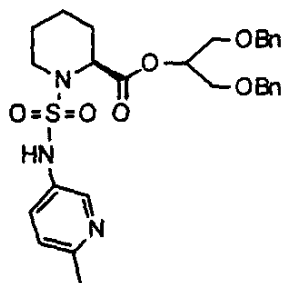
Paso 1: Síntesis del compuesto 101:



317

El compuesto 101 se preparó de forma análoga al ejemplo 50 – paso 2.

Paso 2: Síntesis del éster de (S)-1-(6-Metil-piridin-3-ilsulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico 2-benciloxi-1-benciloximetil-etilo (compuesto 107):

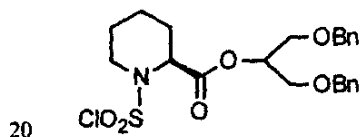


- 5 El compuesto 107 se preparó a partir del cloruro de sulfamoilo (compuesto 101) y la 6-metil-piridin-3-ilamina, por un método de síntesis análogo al método II de la síntesis del compuesto 25. Durante el desarrollo de la reacción, se utilizó una solución concentrada de sulfato cúprico en lugar de la solución de HCl para lavar la 3,5-lutidina. Se obtuvo un rendimiento del 78% para el compuesto del título.
- 10 El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 107:
¹H NMR (CDCl₃): δ 7,52 (1H, dd, J=8,4, 2,7 Hz), 7,48 (1H, br s), 7,36-7,21 (10H, m), 7,04 (1H, d, J=8,7 Hz), 5,39 (1H, p, J=5,4 Hz), 4,76 (1H, br d), 4,57-4,43 (4H, m), 3,75-3,62 (4H, m), 3,53 (1H, br d), 2,99 (1H, dd, J=12, 3,6 Hz), 2,50 (3H, s), 2,25 (1H, br d).
- 15 HRMS (MALDI) calculado para C₂₉H₃₆N₃O₆S (M+H⁺) 554,2319; hallado 554,2298.

EJEMPLO 57

Síntesis del éster de (S)-1-(Morfolin-4-il-trifluorometil-piridin-3-ilsulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico 2-benciloxi-1-benciloximetil-etilo (compuesto 108)

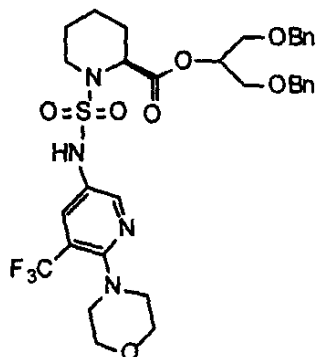
Paso 1: Síntesis del compuesto 101:



318
~~70~~

El compuesto 101 se preparó de forma análoga al ejemplo 50 – paso 2.

Paso 2: Síntesis del éster de (S)-1-(Morfolin-4-il-trifluorometil-piridin-3-il-sulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico 2-benciloxi-1-benciloximetil-etilo (compuesto 108):



- 5 El compuesto 108 se preparó a partir del cloruro de sulfamoilo (compuesto 101) y la 6-morfolin-4-il-5-trifluorometil-piridin-3-ilamina, por un método de síntesis análogo al método II de la síntesis del compuesto 25. Durante el desarrollo de la reacción, se utilizó una solución concentrada de sulfato cúprico en lugar de la solución de HCl para lavar la 3,5-lutidina. Se obtuvo un rendimiento del 70% para el
- 10 compuesto del título.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 108:

- ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,24 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 7,74 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 7,50 (1H, br s), 7,35-7,19 (10H, m), 5,41 (1H, p, $J=6$ Hz), 4,78 (1H, br d), 4,58-4,43 (4H, m), 3,82 (4H, t, $J=4,5$ Hz), 3,77-3,65 (4H, m), 3,52 (1H, br d), 3,20 (4H, t, $J=4,8$ Hz), 2,95 (1H, td, $J=12,6, 4,5$ Hz), 2,28 (1H, br d).
- 15

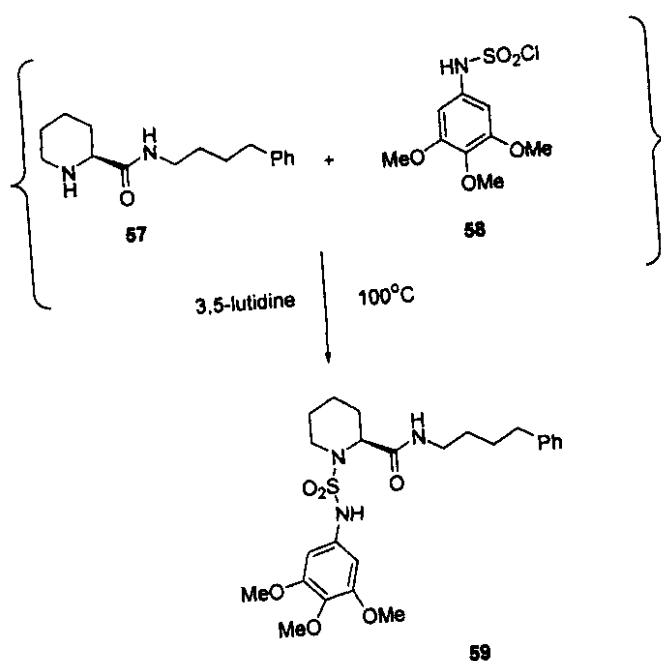
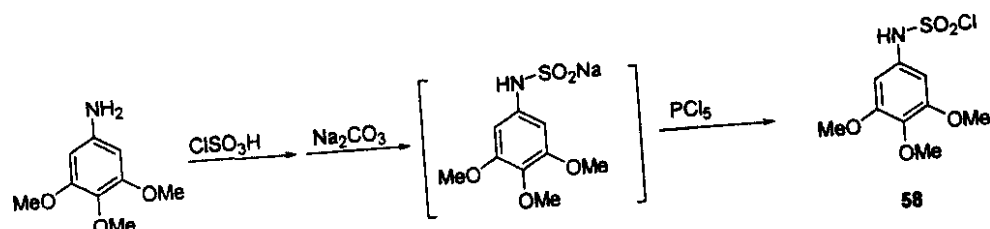
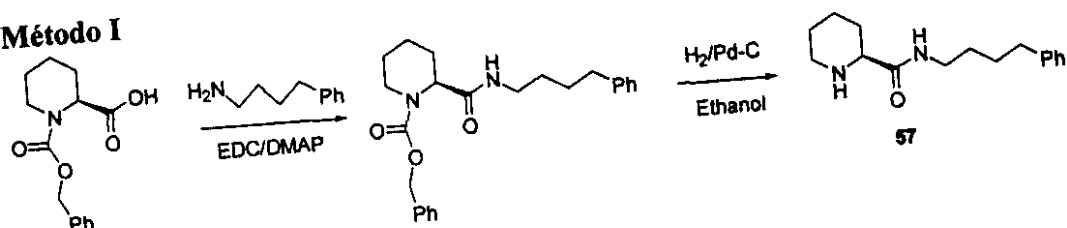
HRMS (MALDI) calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_7\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 715,2384; hallado 715,2375.

El compuesto 59 se preparó de la forma mostrada en el esquema 6 a continuación (usando dos métodos):

27319

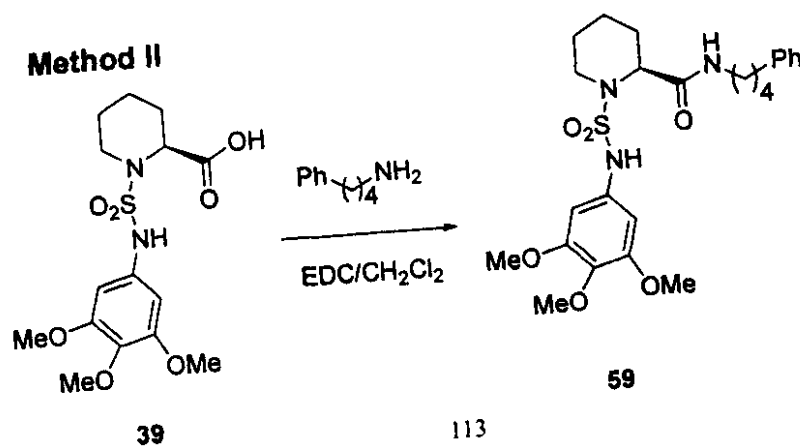
Esquema 6

Método I



5

Method II

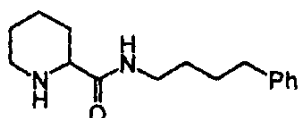


320
274

EJEMPLO 58

Síntesis de la (S)-1-(3,4,5-Trimetoxi-fenilsulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico5 (4-fenil-butil)-amida (compuesto 59)

Paso 1: Síntesis de la (S)-piperidina-2-ácido carboxílico (4-fenil-butil)-amida (compuesto 57):

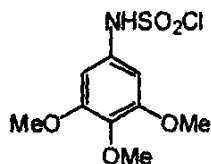


El compuesto del título se preparó a partir del ácido (S)-1-(1-(carbobenciloxi)-2-piperidincarboxílico de una forma análoga a la usada en la preparación del compuesto (Método II) donde 1-fenil-butan-4-amina se utilizó en lugar de 1-fenil-butan-4-ol. El compuesto 57 se obtuvo con un rendimiento del 83%.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 57:

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,35-7,1 (5H, m), 6,75 (1H, br s), 3,71 (1H, q, $J=6,9$ Hz), 3,26 (2H, q, $J=6,9$ Hz), 3,17 (1H, dd), 3,013 (1H, dt, $J=12, 3,6$ Hz), 2,68 (1H, m), 2,63 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 1,98 (1H, m).

Paso 2: Síntesis del cloruro de N-(3,4,5-trimetoxifenil) sulfamoilo (compuesto 58):



A -5°C , el ácido clorosulfónico (0,22 mL, 3,33 mmol) fue lentamente añadido a una solución en cloroformo (10 mL) de 3,4,5-trimetoxianilina (1,83 g, 10 mmol).

Después de 1 hora a 25°C , la suspensión fue filtrada, y el sólido se lavó con CH_2Cl_2 .

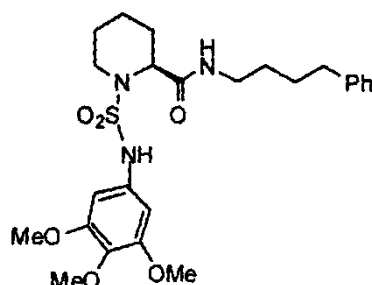
El residuo se disolvió en una solución de Na_2CO_3 (0,5M, 20 mL), que fue lavada con éter etílico(2x20 mL). La solución acuosa fue concentrada para dar un sólido, que se extrajo con etanol hirviente (20 mL). Después de la evaporación del etanol, el sólido (200 mg) fue tratado con PCl_5 (200 mg) en reflujo de benceno (15 mL). El

5 precipitado fue filtrado y el filtrado fue concentrado. El residuo se purificó por cromatografía de columna (50% EtOAc en hexanos), proporcionando 56 mg (5% de rendimiento) del cloruro de sulfamoilo en la forma de un sólido blancuzco.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 58:

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,65 (1H, br s), 6,32 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,76 (6H, s).

10 **Paso 3:** Síntesis de la (S)-1-(3,4,5-Trimetoxi-fenilsulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico (4-fenil-butil)-amida (compuesto 59):



Método I: A una solución en 3,5-lutidina (2 mL) del cloruro de sulfamoilo (compuesto 58) (56 mg, 0,17 mmol) se le añadió el compuesto 57 (100 mg, 0,32 mmol). Después de 20 horas a 100°C, la mezcla fue diluida con EtOAc (20 mL) y lavada con una solución al 5% de HCl (fría como el hielo, 1x50 mL) y sal muera (1x50 mL). La solución fue secada sobre MgSO_4 y concentrada. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (30% EtOAc en hexanos) para proporcionar 22 mg (25%) del compuesto 59 como un aceite amarillo pálido.

20 El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 59:

Handwritten signature and number 322

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,41 (1H, s), 7,3-7,1 (5H, m), 6,48 (2H, s), 6,10 (1H, t, $J=5,7$ Hz), 4,49 (1H, d, $J=4,5$ Hz), 3,84 (6H, s), 3,81 (3H, s), 3,77 (1H, br d), 3,20 (2H, m), 2,97 (1H, td), 2,61 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 2,23 (1H, d, $J=13,8$ Hz).

HRMS (MALDI): calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 528,2139; hallado

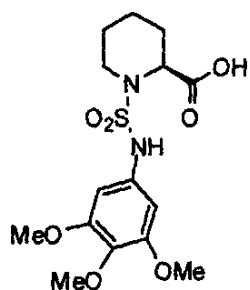
5 528,2134.

EJEMPLO 59

Síntesis de la (S)-1-(3,4,5-Trimetoxi-fenilsulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico (4-fenil-butil)-amida (compuesto 59)

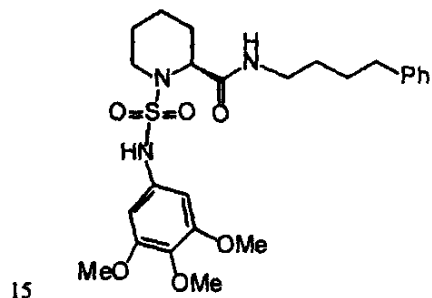
Paso 1: Síntesis del 1-(3,4,5-Trimetoxi-fenilsulfamoil)-piperidina-2S-ácido

10 carboxílico (compuesto 39):



El compuesto 39 se preparó de forma análoga al ejemplo 22.

Paso 2: Síntesis de la (S)-1-(3,4,5-Trimetoxi-fenilsulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico (4-fenil-butil)-amida (compuesto 59):



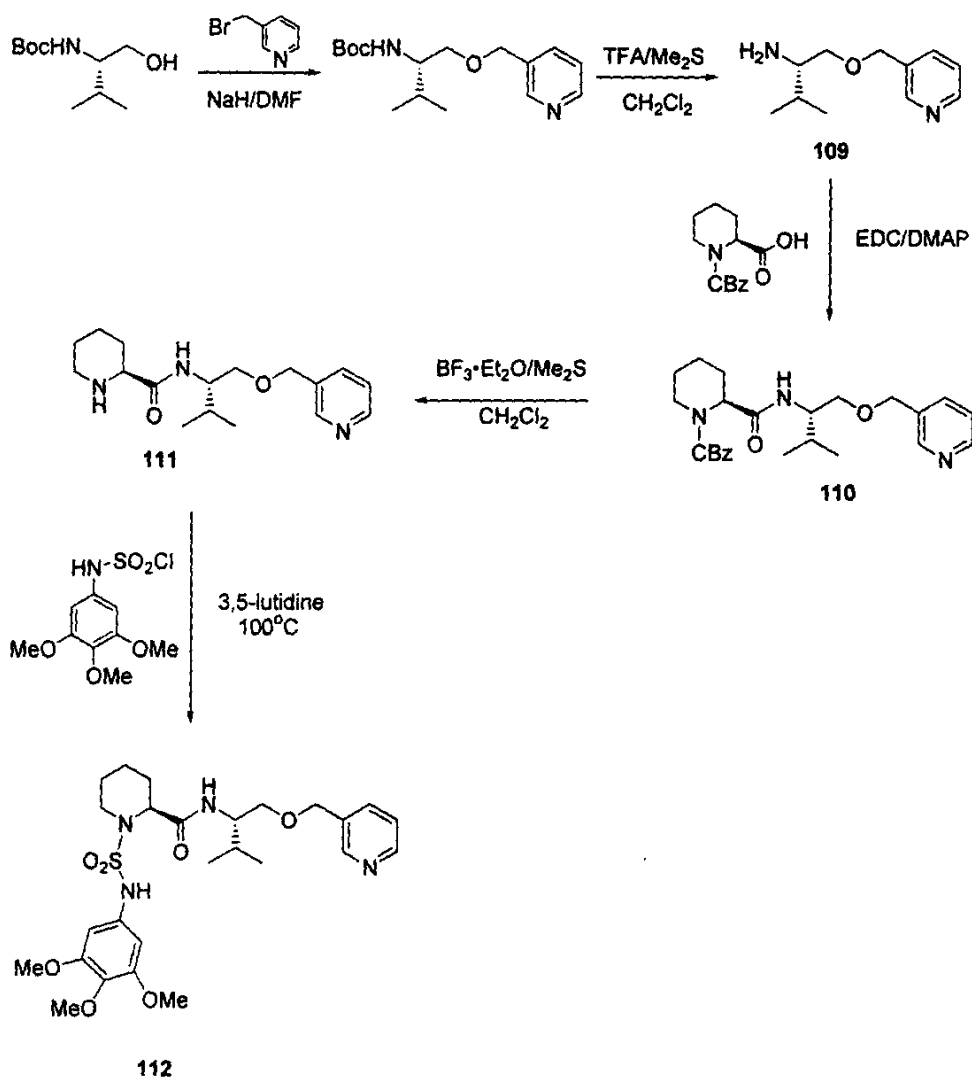
323
2

Método II: El compuesto 59 se preparó a partir del ácido carboxílico (compuesto 39) y la 4-fenil-butilamina, por un método de síntesis análogo a la síntesis del compuesto 91. Se obtuvo un rendimiento del 57% para el compuesto del título.

Los compuestos 109-112 se prepararon en la forma mostrada en el esquema 7

5 a continuación:

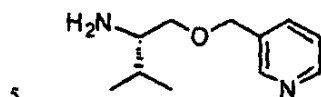
Esquema 7



324

Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el esquema 7 mostrado anteriormente:

EJEMPLO 60

Síntesis del compuesto 109

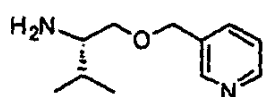
A 0°C, hidruro de sodio (331 mg, 13,8 mmol) se añadió a una solución de N-Boc-L-valinol (1g, 4,92 mmol) en DMF (25 mL). Después que la producción de hidrógeno disminuyó, se introdujo 3-(bromometil)piridina (1,87, 7,38 mmol). A 25°C, la suspensión se agitó durante 48 horas y se vertió sobre agua fría como el hielo (50 mL). La solución acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con sal muera (2x50 mL), se secaron sobre (MgSO₄) y se concentraron. El residuo (1,8 g) se disolvió en 2 mL de CH₂Cl₂. Se añadió ácido trifluoroacético (2 mL) lentamente a 0°C. Después de 10 horas a 25°C, LCMS indicó que no había reacción. Entonces se introdujo sulfuro de metilo (1 mL) y la mezcla se agitó durante 72 horas. Todo el disolvente se extrajo *in vacuo* y se volvió a redissolver el residuo en una solución al 0,5% de HCl (10 mL). La solución acuosa fue lavada con éter (20 mL) y EtOAc (20 mL). El pH de la solución se ajustó entonces a >12 por la adición de una solución de NaOH al 5% fría como el hielo (5 mL). La solución básica se extrajo con CH₂Cl₂ (3x35 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, produciendo 1,03 g (>90% de rendimiento por ¹H NMR) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 109:

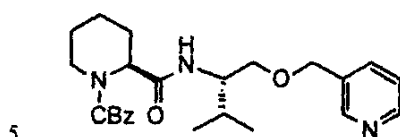
¹H NMR (CDCl₃): δ 8,62-8,48 (2H, m), 7,68 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,28 (1H, dd), 4,62-4,50 (2H, m), 3,56 (1H, dd, J=9,6, 4,2 Hz), 3,36 (1H, t, J=9 Hz), 2,81 (1H, m), 1,96 (2H, br s), 1,70 (1H, o J=6,6 Hz), 0,93 (3H, d, J=6,8 Hz), 0,93 (3H, d, J=6,7 Hz). LCMS 195 (M+H⁺).

EJEMPLO 61

Síntesis del compuesto 110

325
2795**Paso 1: Síntesis del compuesto 109:**

El compuesto 109 se preparó como en el ejemplo 60.

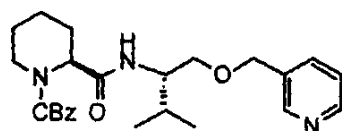
Paso 2: Síntesis del compuesto 110:

A una mezcla de (S)-(-)-1-Z-2-piperidina ácido carboxílico (1 g, 3,80 mmol) y la amina (compuesto 109, 0,8 g, 4,12 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se le añadieron EDC (1,5 g, 8 mmol) y DMAP (0,15g, 1,2 mmol) a 0°C . La solución se agitó a 25°C durante 48 horas, y se diluyó con EtOAc (80 mL), se lavó con H_2O (1x100 mL), se
10 secó y se concentró para dar 1,4 g (84% de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 110:

^1H NMR (CDCl_3) (mezcla de rotámeros de amida): δ 1,86 (1H, o, $J=6,8$ Hz), 0,90 (3H, d, $J=6,8$ Hz), 0,85 (3H, d, $J=7,0$ Hz).

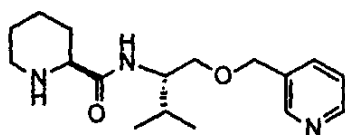
15 LCMS 440 ($\text{M}+\text{H}^+$), 462 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

EJEMPLO 62**Síntesis del compuesto 111****Paso 1: Síntesis del compuesto 110:**

20 El compuesto 110 se preparó de forma análoga al ejemplo 61--paso 2.

Paso 2: Síntesis del compuesto 111:

326



El aceite crudo del compuesto 110 (1,4 g, 3,2 mmol) se disolvió en 2 mL de CH_2Cl_2 . Se añadieron sulfuro de metilo (2 mL) y eterato BF_3 (0,5 mL). La mezcla se
 5 agitó a 25°C durante 20 horas y se diluyó con CH_2Cl_2 (50 mL). La solución fue lavada con una solución al 10% de NaOH fría como el hielo (2x50 mL), secada sobre (MgSO_4) y concentrada *in vacuo*, produciendo 0,62 g del compuesto del título (64% de rendimiento) como un aceite amarillo claro.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 111:

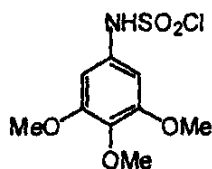
10 ^1H NMR (CDCl_3) (mezcla de rotámeros de amida): δ dos juegos de señales 0,96 (3H, d, $J=7$ Hz) y 0,96 (3H, d, $J=6,9$ Hz), 0,91 (3H, d, $J=7$ Hz) y 0,91 (3H, d, $J=7$ Hz).
 LCMS 306 ($\text{M}+\text{H}^+$).

EJEMPLO 63

Síntesis de la (S)-1-(3,4,5-Trimetoxi-fenilsulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico

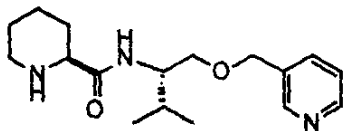
15 [(S)-2-metil-1-(piridin-3-ilmetoximetil)-propil]-amida (compuesto 112)

Paso 1: Síntesis del cloruro de N-(3,4,5-trimetoxifenil) sulfamoilo (compuesto 58):



El compuesto 58 se preparó de forma análoga al ejemplo 58 – paso 2.

Paso 2: Síntesis del compuesto 111:

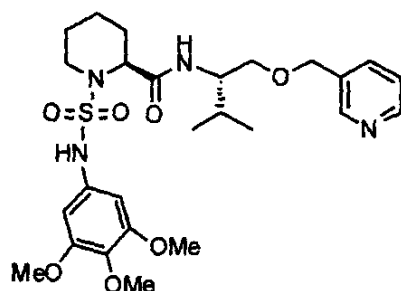


20

327
281

El compuesto 111 se preparó de forma análoga al ejemplo 62 – paso 2.

Paso 3: Síntesis de la (S)-1-(3,4,5-Trimetoxi-fenilsulfamoil)-piperidina-2-ácido carboxílico [(S)-2-metil-1-(piridin-3-ilmetoximetil)-propil]-amida (compuesto 112):



5 El compuesto 112 se preparó a partir del cloruro de sulfamoilo (compuesto 58) y la amina (compuesto 111) por un método de síntesis análogo al de síntesis de AG-005758 (compuesto 59). Se obtuvo un rendimiento del 67% para el compuesto del título.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 112:

10 ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,77-8,31 (3H, m), 7,64 (1H, m), 7,36-7,27 (1H, m), 6,65 (1H, d, $J=9$ Hz), 6,52 (2H, s), 4,53 (2H, AB), 4,46 (1H, br s), 3,97-3,83 (2H, m), 3,82 (6H, s), 3,81 (3H, s), 3,51-3,44 (2H, m), 3,04 (1H, br t), 2,22 (1H, br d), 0,94 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 0,89 (3H, d, $J=6,3$ Hz).

LCMS 551 ($\text{M}+\text{H}^+$), 549 ($\text{M}-\text{H}$).

15

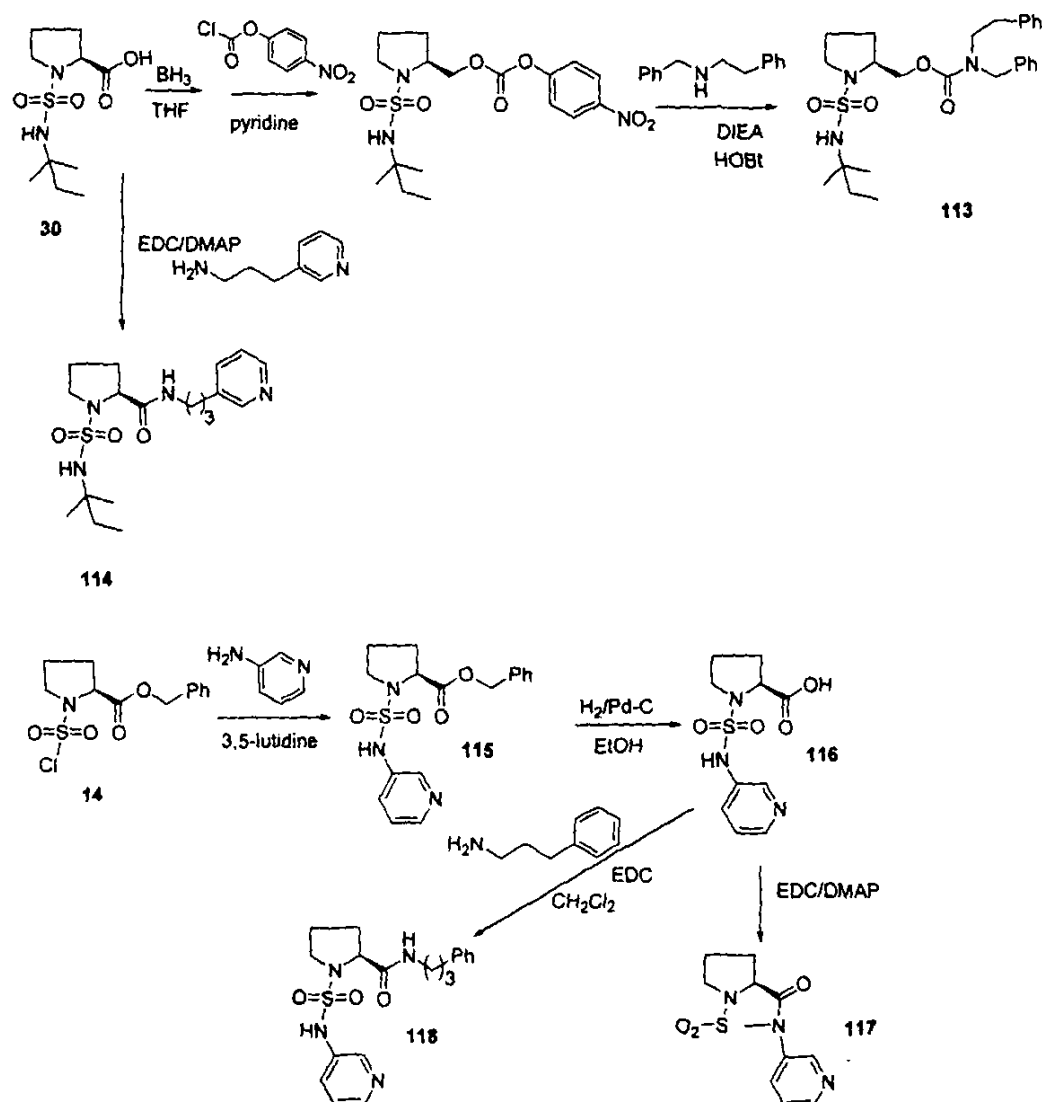
20

328

Los compuestos 113-118 se prepararon en la forma mostrada en el esquema 8

a continuación:

Esquema 8



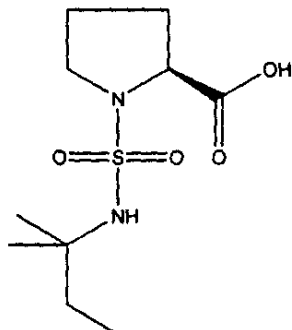
5

Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el esquema 8 mostrado anteriormente:

EJEMPLO 64

Síntesis del éster de Bencil-fenetil-ácido carbámico (S)-1-(dimetil-propilsulfamoil)-pirrolidin-2-ilmetilo (compuesto 113)

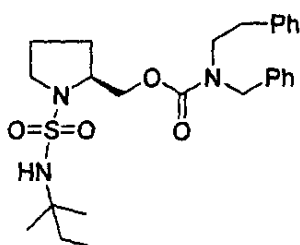
Paso 1: Síntesis del 1-(1,1-Dimetil-propilsulfamoil)-pirrolidina-2S-ácido carboxílico (compuesto 30):



5

El compuesto 30 se preparó de forma análoga al ejemplo 11--paso 1.

Paso 2: Síntesis del éster de Bencil-fenetil-ácido carbámico (S)-1-(dimetil-propilsulfamoil)-pirrolidin-2-ilmetilo (compuesto 113):



10 A 0°C, una solución de borano en THF (1M, 0,34 mL, 0,34 mmol) se añadió a una solución en THF (1 mL) del ácido carboxílico (compuesto 30, 90 mg, 0,34 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. Para enfriar la reacción se añadieron metanol (0,5 mL) y solución de Na₂CO₃ (saturada, 1 mL). La suspensión resultante fue agitada durante 48 horas. La mayor parte del disolvente fue retirada *in*

15 *vacuo*. La solución acuosa fue extraída con CH₂Cl₂ (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con sal muera (25 mL), se secaron y se concentraron. El aceite claro se disolvió en CH₂Cl₂ (1 mL). A 0°C, se introdujeron piridina (0,2 mL) y 4-

330
~~28~~

nitrofenil cloroformato (80 mg, 0,40 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 15 horas, se diluyó con CH₂Cl₂ (20 mL), se lavó con una solución al 3% de HCl fría como el hielo (20 mL), se secó y se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (1 mL). A 0°C se añadieron bencil-feniletil-amina (90 mg, 0,43 mmol), 1-hidrato de
5 hidroxibenzotriazol (62 mg, 0,4 mmol) y DIEA (0,1 mL). Después de agitar a 25°C durante 20 horas, la mezcla se diluyó con EtOAc (25 mL), se lavó con una solución al 2% de NaOH fría como el hielo (2x20 mL), una solución al 1% de HCl (20 mL) y sal muera (1x20 mL), se secó y se concentró. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (20% EtOAc en hexanos) para dar 45 mg (27% de rendimiento para tres
10 pasos) del compuesto del título como un aceite claro.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 113:

¹H NMR (CDCl₃) (mezcla de rotámeros de amida): δ 7,36-7,04 (10H, m), 1,30 (3H, s), 1,28 (3H, s).

LCMS 510 (M+Na⁺), 489 (M-H).

15

EJEMPLO 65

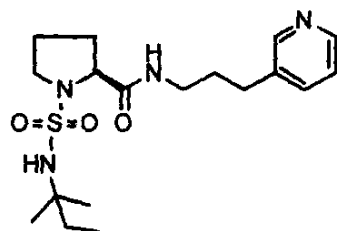
Síntesis de la (S)-1-(1,1-Dimetil-propilsulfamoil)-pirrolidina-2-ácido carboxílico (3-piridin-3-il-propil)-amida (compuesto 114)

Paso 1: Síntesis del 1-(1,1-Dimetil-propilsulfamoil)-pirrolidina-2S-ácido carboxílico (compuesto 30):

20

El compuesto 30 se preparó de forma análoga al ejemplo 11--paso 1.

Paso 2: Síntesis de la (S)-1-(1,1-Dimetil-propilsulfamoil)-pirrolidina-2-ácido carboxílico (3-piridin-3-il-propil)-amida (compuesto 114):



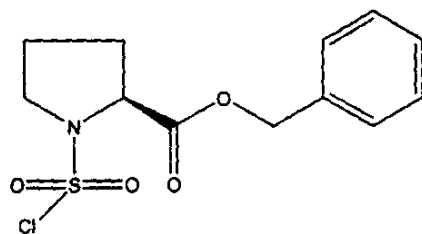
El compuesto 114 se preparó a partir del ácido carboxílico (compuesto 30) y la 3-piridin-3-il-propilamina, por un método de síntesis análogo al paso II de la síntesis del compuesto 31. Se obtuvo un rendimiento del 70% para el compuesto del título.

- 5 El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 114:
- $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8,48-8,40 (2H, m), 7,52 (1H, dt, $J=7,8, 2,1$ Hz), 7,21 (1H, dd, $J=7,5, 5,1$ Hz), 6,87 (1H, br t, $J=5,4$ Hz), 4,66 (1H, s), 4,22 (1H, dd, $J=8,4, 4,5$ Hz), 3,47-3,17 (3H, m), 2,66 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 1,32 (3H, s), 1,31 (3H, s), 0,93 (3H, t, $J=7,5$ Hz).
- 10 HRMS (MALDI) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 405,1931; hallado 405,1949.

EJEMPLO 66

Síntesis del éster bencílico de (S)-1-(Piridin-3-ilsulfamoil)-pirrolidina-2-ácido carboxílico (compuesto 115)

- 15 **Paso 1:** Síntesis del éster bencílico de 1-clorosulfonil-pirrolidina-2S-ácido carboxílico (compuesto 14):

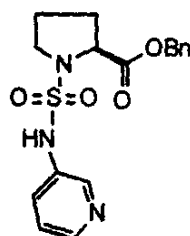


El compuesto 14 se preparó de forma análoga al ejemplo 2 – paso 1.

332

~~332~~

Paso 2: Síntesis del éster bencílico de (S)-1-(Piridin-3-ilsulfamoil)-pirrolidina-2-ácido carboxílico (compuesto 115):



- El compuesto 115 se preparó a partir del cloruro de sulfamoilo (compuesto 14) y la 3-amino-piridina, por un método de síntesis análogo al método II de la síntesis del compuesto 25. Durante el desarrollo de la reacción, se utilizó una solución concentrada de sulfato cúprico en lugar de la solución de HCl para lavar la 3,5-lutidina. Se obtuvo un rendimiento del 99% para el compuesto del título.

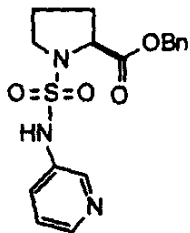
El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 115:

- ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,44 (1H, d, J=2,7 Hz), 8,38 (1H, d, J=4,5 Hz), 7,8-7,7 (2H, m), 7,4-7,3 (5H, m), 7,23 (1H, dd, J=9, 5,7 Hz), 5,17 (2H, AB), 4,53 (1H, dd, 126=9, 4,5 Hz), 3,55-3,30 (2H, m), 2,34-2,2 (1H, m), 2,1-1,98 (1H, m), 1,97-1,85 (2H, m).
HRMS (MALDI) calculado para C₁₇H₂₀N₃O₄S (M+H⁺) 362,1175; hallado 362,1175.

EJEMPLO 67

- 15** Síntesis del (S)-1-(Piridin-3-ilsulfamoil)-pirrolidina-2-ácido carboxílico (compuesto 116)

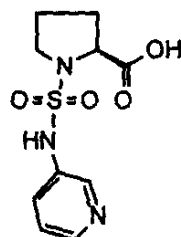
Paso 1: Síntesis del éster bencílico de (S)-1-(Piridin-3-ilsulfamoil)-pirrolidina-2-ácido carboxílico (compuesto 115):



333
287

El compuesto 115 se preparó de forma análoga al ejemplo 66--paso 2.

Paso 2: Síntesis de (S)-1-(Piridin-3-ilsulfamoil)-pirrolidina-2-ácido carboxílico
(compuesto 116):



5 El compuesto 116 se preparó a partir del éster bencílico (compuesto 115) por un método de síntesis análogo a la síntesis del compuesto 30. Se obtuvo un rendimiento del 89% para el compuesto del título.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 116.

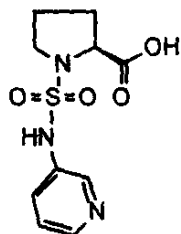
¹H NMR (CDCl₃): δ 8,87 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,19 (1H, br d), 8,14 (1H, br d), 7,48
10 (1H, dd, J=8,4, 5,1 Hz), 4,69 (1H, dd, J=8,4, 3,6 Hz), 3,68 (2H, m), 2,49-2,26 (2H, m), 2,13-2,02 (2H, m).

HRMS (MALDI) calculado para C₁₀H₁₄N₄O₄S (M+H⁺) 272,0705; hallado 272,0710.

EJEMPLO 68

Síntesis de la (S)-1,1-Dioxo-2-piridin-3-il-hexahidro-116-tia-2,6a-diaza-pentalen-3-
15 ona (Compuesto 117)

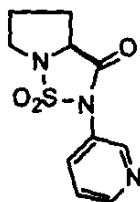
Paso 1: Síntesis de (S)-1-(Piridin-3-ilsulfamoil)-pirrolidina-2-ácido carboxílico
(compuesto 116):



El compuesto 116 se preparó de forma análoga al ejemplo 67--paso 2.

334
288
288

Paso 2: Síntesis de la (S)-1,1-Dioxo-2-piridin-3-il-hexahidro-116-tia-2,6a-diaza-pentalen-3-ona (Compuesto 117):



El compuesto 117 se preparó a partir del compuesto 116 después del
5 tratamiento de EDC y DMAP en CH_2Cl_2 . Se obtuvo un rendimiento del 86% para el
compuesto del título.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 117:

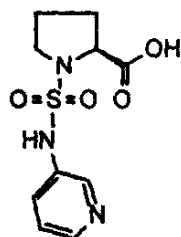
^1H NMR (CDCl_3): δ 8,70 (2H, m), 7,79 (1H, m), 7,45 (1H, dd, $J=8,4, 4,8$ Hz), 6,53
(1H, br s), 4,66 (1H, dd, $J=8,4, 3,6$ Hz), 4,01-3,90 (1H, m), 3,6-3,49 (1H, m), 2,58-
10 2,34 (2H, m), 2,13-1,91 (2H, m).

HRMS (MALDI) calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 254,0599; hallado 254,0609.

EJEMPLO 69

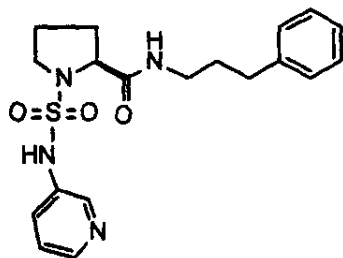
Síntesis de la (S)-1-(Piridin-3-ilsulfamoil)-pirrolidina-2-ácido carboxílico (3-fenil-
propil)-amida (compuesto 118)

15 **Paso 1:** Síntesis de (S)-1-(Piridin-3-ilsulfamoil)-pirrolidina-2-ácido carboxílico
(compuesto 116):



El compuesto 116 se preparó de forma análoga al ejemplo 67--paso 2.

Paso 2: Síntesis de la (S)-1-(Piridin-3-ilsulfamoil)-pirrolidina-2-ácido carboxílico (3-fenil-propil)-amida (compuesto 118):



El compuesto 118 se preparó a partir del ácido carboxílico (compuesto 116) y

5 3-fenil-propilamina, por un método de síntesis análogo al paso 2 de la síntesis del compuesto 31. Se obtuvo un rendimiento del 21% para el compuesto del título.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 118:

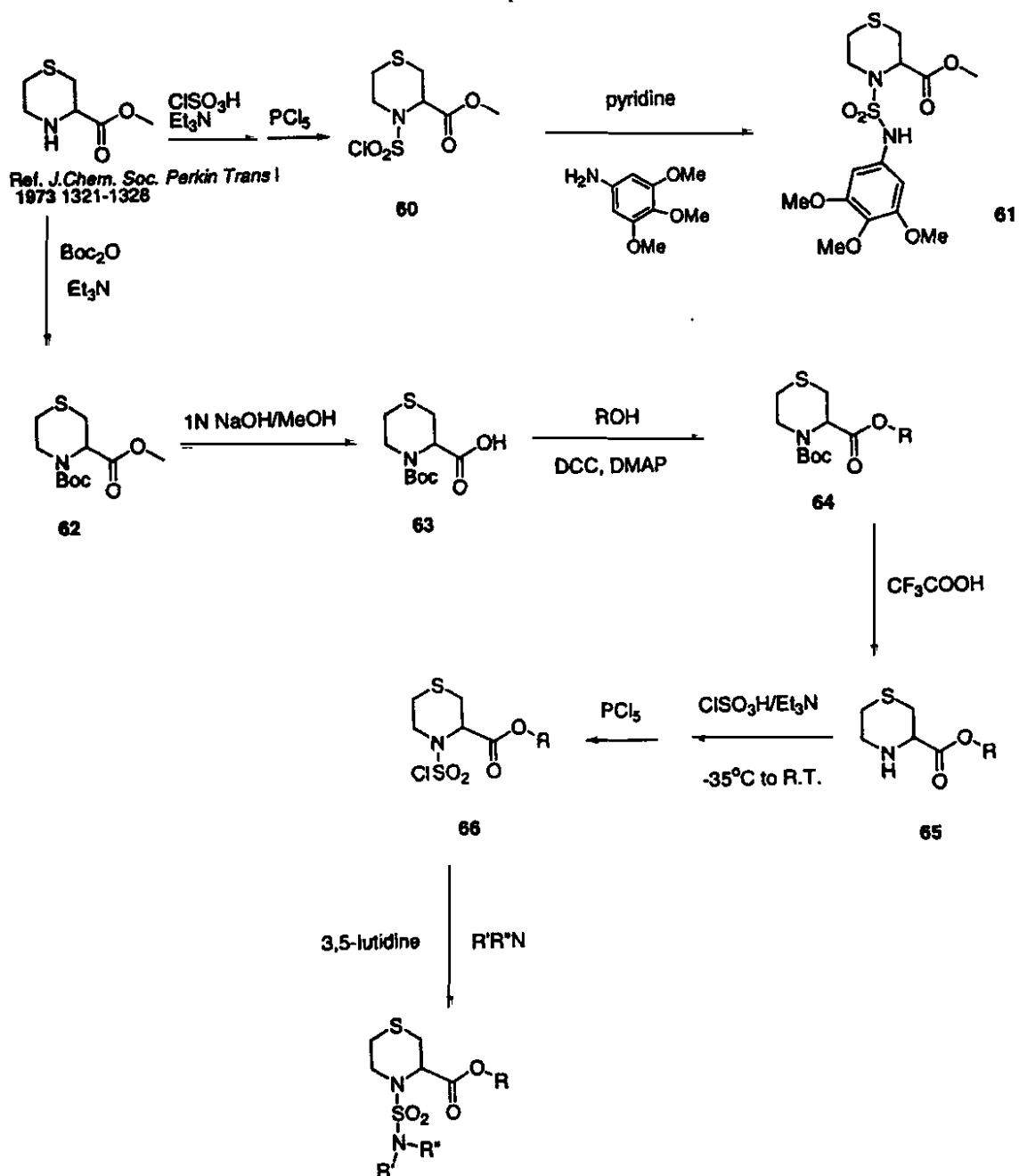
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8,56 (1H, d, $J=2,1$ Hz), 8,35 (1H, br d), 7,76 (1H, m), 7,3-7,1
(6H, m), 6,47 (1H, t, $J=6$ Hz), 4,30 (1H, t, $J=6,3$ Hz), 3,47-3,37 (1H, m), 3,20 (2H,
10 m), 2,59 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,16-2,06 (1H, m), 1,87-1,68 (5H, m).

HRMS (MALDI) calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 389,1647; hallado 389,1638.

336

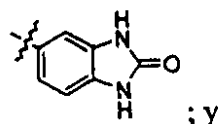
Los derivados de la tiomorfolina del presente invento pueden prepararse de la forma que se muestra en el esquema 9 a continuación:

Esquema 9



donde R es ;

R'' es hidrógeno, 3,4,5-trimetoxifenil, Ph y



; y

R' es hidrógeno.

337
201

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el esquema 9 mostrado anteriormente:

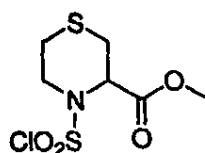
5

EJEMPLO 70

Síntesis del éster de 4-(3,4,5-Trimetoxi-fenilsulfamoil)-tiomorfolina-3-ácido
carboxílico metilo (compuesto 61)

Paso 1: Síntesis del éster de 4-Clorosulfonil-tiomorfolina-3-ácido carboxílico metilo (compuesto 60):

10

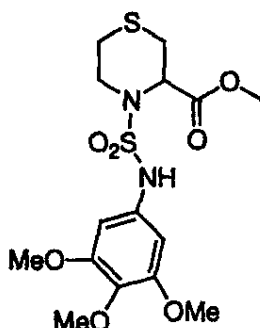


El compuesto 60 se preparó a partir de la metil tiomorfolina-3-carboxilato con un rendimiento del 83% por un método de síntesis análogo al ejemplo 3 – paso 5.

El análisis espectral fue consistente con el compuesto 60:

15 ^1H NMR (CDCl_3): δ 5,12 (1H, br s), 4,28 (1H, br d, $J=14,1$ Hz), 3,85 (3H, s), 3,83 (1H, m), 3,25-2,95 (3H, m), 2,50 (1H, d, $J=13,5$ Hz).

Paso 2: Síntesis del éster de 4-(3,4,5-Trimetoxi-fenilsulfamoil)-tiomorfolina-3-ácido carboxílico metilo (compuesto 61):



20

El compuesto 61 se preparó a partir del compuesto 60 (83% de rendimiento) por un método de síntesis análogo al ejemplo 3 – paso 6.

El análisis espectral fue consistente con el compuesto 61:

338
✓

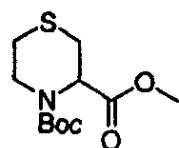
^1H NMR (CDCl_3): δ 7,17 (1H, br s), 6,52 (2H, s), 5,04 (1H, br t), 3,95 (1H, dt, $J=13$, 3 Hz), 3,85 (6H, s), 3,82 (3H, s), 3,37 (1H, td, $J=12,7$, 2,6 Hz), 3,12 (1H, dt, $J=13,6$, 2,8 Hz), 3,00 (1H, dd, $J=13,8$, 3,8 Hz), 2,82 (1H, td, $J=13,5$, 3 Hz), 2,46 (1H, dd, $J=13,2$, 2,9 Hz).

5 MS (LCMS) 407 ($\text{M}+\text{H}^+$).

EJEMPLO 71

Síntesis de los ésteres de 4-sulfamoil-tiomorfolina-3-ácido carboxílico 4-fenil-butilo
(compuesto 67). R)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenilsulfamoil)-tiomorfolina-3-ácido
carboxílico 4-fenil-butilo (compuesto 68)

10 Paso 1: Síntesis del éster de tiomorfolina-3,4-ácido dicarboxílico 4-*tert*-butil éster 3-metilo (compuesto 62):

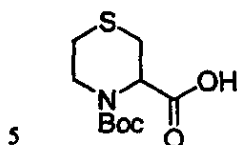


A 0°C , trietilamina (8 mL) y el anhídrido *tert*-butilcarboxílico (6,7 g, 30,7 mmol) se añadieron a una solución de 1,4-dioxano (35 mL) de metil tiomorfolina-3-carboxilato (3,8 g, 23,6 mmol) que se preparó por el método reportado por Gardon Lowe (*J. Chem. Soc. Perkin Trans I* 1973 1321-1328). Se permitió que la mezcla se calentara a 25°C . Después de 20 horas, la solución se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con solución saturada de NaHCO_3 (1x60 mL) y sal muera (1x60 mL), se secó sobre MgSO_4 y se concentró *in vacuo*. El residuo se filtró a través de un lecho de gel de sílice (100 mL) usando como eluyente una solución al 5% de EtOAc en hexanos. La evaporación produjo 6 g (97% de rendimiento) del compuesto 62 como un aceite amarillo pálido.

El análisis espectral fue consistente con el compuesto 62:

^1H NMR (CDCl_3): (dos rotámetros) δ 5,27 y 5,02 (1H, s), 5,36 y (4,24 (1H, d, $J=11$ Hz), 3,79 (3H, s), 3,35-2,35 (5H, m).

Paso 2: Síntesis del éster de tiomorfolina-3,4-ácido dicarboxílico 4-*tert*-butilo (compuesto 63):

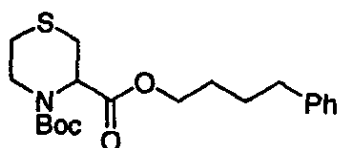


A 25°C, una solución acuosa de NaOH (1N, 15 mL) se añadió a la solución del éster de metilo en MeOH (30 mL). Después de 4 horas, la mezcla se concentró *in vacuo* y se ajustó al pH~2 usando una solución al 10% de HCl fría como el hielo. El residuo se extrajo con Et₂O (3x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El aceite crudo se purificó pasándolo a través de un lecho de gel de sílice (60 mL) usando 20% EtOAc en hexanos. Después de la evaporación, el sólido gomoso fue triturado con 50 mL de hexanos calientes, produciendo 5g (96% de rendimiento) de un sólido blanco.

El análisis espectral fue consistente con el compuesto 63:

15 ^1H NMR (CDCl_3): (dos rotámetros) δ 5,32 y 5,10 (1H, s), 4,37 y 4,24 (1H, d, $J=12$ Hz), 3,4-2,3 (5H, m), 1,42 (9H, s).

Paso 3: Síntesis del éster de tiomorfolina-3,4-ácido dicarboxílico 4-*tert*-butil éster 3-(4-fenil-butilo) (compuesto 64):



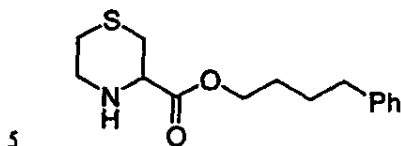
20 El compuesto 64 se preparó a partir del compuesto 63 (70% de rendimiento) por un método de síntesis análogo al ejemplo 3--paso 3.

El análisis espectral fue consistente con el compuesto 64:

340
24

^1H NMR (CDCl_3): (dos rotámeros) δ 7,4-7,1 (5H, m), 4,3-4,1 (3H, m), 3,78 (1H, m), 3,39 (1H, m), 3,2-3,0 (3H, m), 2,78 (1H, d, $J=13$ Hz), 2,60 (2H, m), 1,62 (9H, s).

Paso 4: Síntesis de reparación del éster (R)-tiomorfolina-3-ácido carboxílico 4-fenil-butilo (compuesto 65):

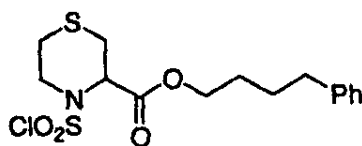


El compuesto 65 se preparó a partir del compuesto 64 (80% de rendimiento) por un método de síntesis análogo al ejemplo 3--paso 4.

El análisis espectral fue consistente con el compuesto 65:

10 ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,35-7,1 (5H, m), 4,25-4,1 (3H, m), 3,63 (1H, dd, $J=13, 3$ Hz), 3,38 (1H, dt, $J=13, 3,2$ Hz), 3,01 (1H, dt, $J=12,3, 2$ Hz), 2,9-2,6 (4H, m), 1,70 (4H, m).

Paso 5: Síntesis del éster de (R)-4-clorosulfonil-tiomorfolina-3-ácido carboxílico 4-fenil-butilo (compuesto 66):



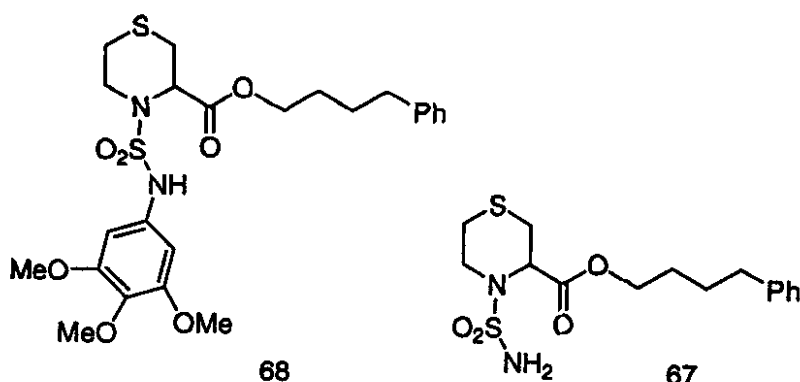
15 El compuesto 66 se preparó a partir del compuesto 65 (50% de rendimiento) por un método de síntesis análogo al ejemplo 3--paso 5.

El análisis espectral fue consistente con el compuesto 66:

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,35-7,1 (5H, m), 5,11 (1H, m), 4,27 (3H, m), 3,82 (1H, dt, $J=13, 3\text{Hz}$), 3,2-3,0 (3H, m), 2,67 (2H, m), 2,49 (1H, d, $J=13$ Hz), 1,8-1,65 (4H, m).

20 **Paso 6:** Síntesis de los ésteres de (R)-4-sulfamoil-tiomorfolina-3-ácido carboxílico 4-fenil-butilo (compuesto 67) y (R)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenilsulfamoil)-tiomorfolina-3-ácido carboxílico 4-fenil-butilo (compuesto 68):

341



Los compuestos 67 y 68 se prepararon a partir del compuesto 66 por un método de síntesis análogo al ejemplo 3--paso 6. El compuesto 67 se obtuvo con un rendimiento del 35%. El compuesto 68 también fue aislado de la reacción con un

5 rendimiento del 10%.

El análisis espectral fue consistente con el compuesto 67:

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,35-7,2 (5H, m), 5,07 (2H, br s), 4,98 (1H, m), 4,35-4,1 (2H, m), 3,90 (1H, dt, $J=13,0$, 3 Hz), 3,28 (1H, td, $J=13$, 3 Hz), 3,15-2,97 (2H, m), 2,88 (1H, td, $J=13,2$, 3,3 Hz), 2,65 (2H, m), 2,52 (1H, d, $J=13$ Hz), 1,8-1,6 (4H, m).

10 El análisis espectral fue consistente con el compuesto 68:

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,35-7,1 (5H, m), 6,50 (2H, s), 5,02 (1H, m), 4,35-4,15 (2H, m), 3,94 (1H, dt, $J=13,2$, 3,2 Hz), 3,84 (6H, s), 3,80 (3H, s), 3,36 (1H, td, $J=12,8$, 2,8 Hz), 3,10 (1H, dt, $J=13,8$, 2,8 Hz), 2,99 (1H, dd, $J=13,8$, 3,9 Hz), 2,80 (1H, td, $J=13,6$, 3,0 Hz), 2,66 (2H, m), 2,44 (1H, dd, $J=13,2$, 3 Hz), 1,69 (4H, m).

15 MS (MALDI): 524 (M^+), 547 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

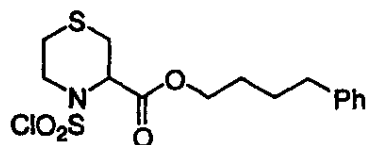
HRMS: calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2$ (M^+) 524,1651; hallado 524,1650.

EJEMPLO 72

Síntesis del éster de 4-fenilsulfamoyl-tiomorfolina-3-ácido carboxílico 4-fenil-butilo

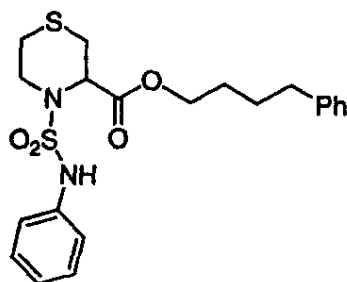
(compuesto 69)

Paso 1: Síntesis del éster de 4-clorosulfonil-tiomorfolina-3-ácido carboxílico 4-fenil-butilo (compuesto 66):



El compuesto 66 se preparó de forma análoga al ejemplo 71--paso 5.

5 Paso 2: Síntesis del éster de 4-fenilsulfamoil-tiomorfolina-3-ácido carboxílico 4-fenil-butilo (compuesto 69):



El compuesto 69 se preparó a partir del compuesto 66 por un método de síntesis análogo al método II de la síntesis del compuesto 25. Se obtuvo un

10 rendimiento del 18%.

El análisis espectral fue consistente con el compuesto 69:

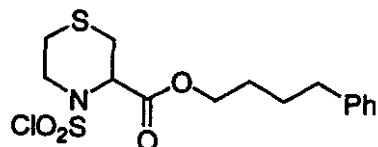
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,3-6,95 (10H, m), 4,95 (1H, t, $J=3,6$ Hz), 4,19 (2H, m), 3,84 (1H, dt, $J=13,2$, 3 Hz), 3,29 (1H, td, $J=12,6$, 2,4 Hz), 3,01 (1H, dt, $J=14,1$, 2,7 Hz), 2,87 (1H, dd, $J=14,1$, 3,6 Hz).

15 HRMS (MALDI): calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 457,1226; hallado 457,1245.

EJEMPLO 73

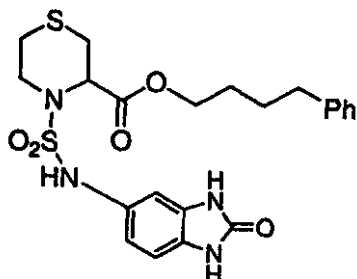
Síntesis del éster de 4-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-ilsulfamoil)-tiomorfolina-3-ácido carboxílico 4-fenil-butilo (compuesto 70)

Paso 1: Síntesis del éster de (R)-4-clorosulfonil-tiomorfolina-3-ácido carboxílico 4-fenil-butilo (compuesto 66):



El compuesto 66 se preparó de forma análoga al ejemplo 71--paso 5.

5 **Paso 2:** Síntesis del éster de 4-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilsulfamoil)-tiomorfolina-3-ácido carboxílico 4-fenil-butilo (compuesto 70):



El compuesto 70 se preparó a partir del compuesto 66 por un método de síntesis análogo al método II de la síntesis del compuesto 25. Se obtuvo un
10 rendimiento del 34%.

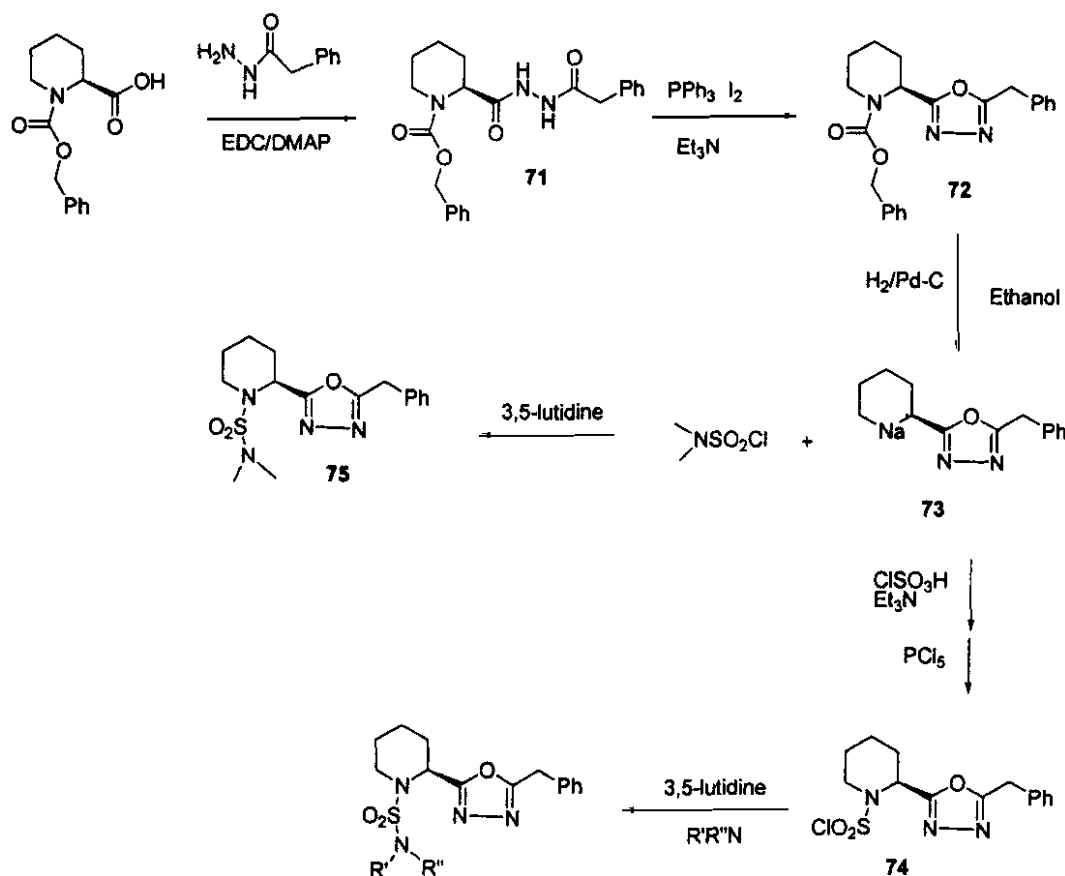
El análisis espectral fue consistente con el compuesto 70:

^1H NMR (CD_3OD): δ 7,2-7,0 (5H, m), 6,93-6,86 (2H, m), 6,78 (1H, dd, $J=8,7, 2,1$ Hz), 4,06 (2H, m), 3,77 (1H, $J=14,1, 3$ Hz), 3,33 (1H, m), 2,81 (1H, br dt), 2,6-2,45 (3H, m), 2,35 (1H, td, $J=12,3, 3,6$ Hz), 2,23 (1H, m).

15 HRMS (MALDI): calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 491,1417; hallado 491,1402.

Las series heterocíclicas del presente invento pueden prepararse de la forma mostrada en el esquema 10 a continuación:

Esquema 10



donde R' es hidrógeno y metilo; y

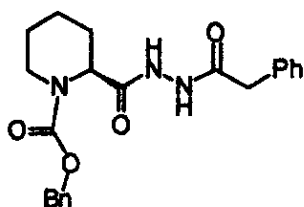
R'' es 4-metoxifenil, fenil y 3,4,5-trimetoxifenil.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo al esquema 7 mostrado anteriormente:

EJEMPLO 74

Síntesis de la dietilamida de 2S-(5-Bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidina-1-ácido sulfónico (compuesto 75)

Paso 1: Síntesis del éster de (S)-2-[N'-(2-fenil-etanoil)-hidrazinocarbonil]-piperidina-1-ácido carboxílico bencilo (compuesto 71):

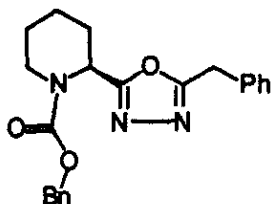
345
~~2007~~

A una solución en CH_2Cl_2 (50 mL) de (S)-1-(1-(carbobenciloxi)-2-piperidina
ácido carboxílico (1,75 g, 6,66 mmol) e hidracida fenil acética (1g, 6,66 mmol) se le
añadió EDC (1,91 g, 9,99 mmol) y DMAP (0,5 g, 4 mmol). Después de 20 horas, la
5 mezcla fue diluida con CH_2Cl_2 (100 mL), lavada con una solución al 5% de HCl fría
como el hielo (50 mL), secada sobre Na_2SO_4 y concentrada. Se obtuvieron 3 g de un
sólido.

El análisis espectral fue consistente con el compuesto 71:

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,37 (1H, br s), 7,88 (1H, d, $J=4,8$ Hz), 7,4-7,2 (10H, m), 5,15
10 (2H, AB), 4,88 (1H, br s), 4,1 (1H, m), 3,63 (2H, br s), 2,23 (1H, m).

Paso 2: Síntesis del éster de (S)-2-(5-Bencil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-piperidina-1-
ácido carboxílico bencilo (compuesto 72):



A 25°C, iodo (3,21, 12,64 mmol) fue añadido a la solución de PPh_3 en
15 CH_2Cl_2 (40 mL). Después de 10 minutos, se añadió trietilamina (1,5 mL), seguido
del compuesto 71 (2,5 g, 6,32 mmol). Después de 20 horas, la solución fue
concentrada y se pasó por un lecho de gel de sílice (100 mL). El aceite crudo fue
purificado por cromatografía de columna (25-30% EtOAc en hexanos), produciendo

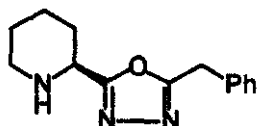
346

600 mg (25%) del producto deseado en forma de sólido. Se recuperaron 1,6 g del compuesto 71.

El análisis espectral fue consistente con el compuesto 72:

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,4-7,2 (10H, m), 5,58 (1H, br s), 5,13 (2H, br s), 4,12 (2H, br s), 4,10 (1H, m), 2,92 (1H, br s), 2,23 (1H, d, $J=13,5$ Hz).

Paso 3: Síntesis de la (S)-2-(5-bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidina (compuesto 73):

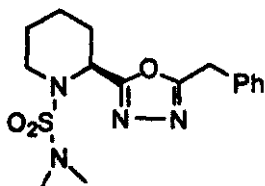


A una solución en etanol (10 mL) del compuesto 72 se le añadió 10% Pd sobre carbón (10 mg) y se mantuvo sobre atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 30 horas. El catalizador fue separado por filtración. Después de la eliminación del disolvente *in vacuo*, se obtuvo un sólido blanco (75 mg).

El análisis espectral fue consistente con el compuesto 73:

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,4-7,2 (5H, m), 4,17 (2H, br s), 4,12 (2H, br s), 4,06 (1H, dd, $J=9,9, 3,6$ Hz), 3,16 (1H, dt, $J=11,7, 5$ Hz), 2,79 (1H, m).

Paso 4: Síntesis de la 2S-(5-Bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidina-1-ácido sulfónico dimetilamida (compuesto 75):



El compuesto 75 se preparó a partir del compuesto 73 y el cloruro de N,N-dimetilsulfamoilo, por un método de síntesis análogo al método II de la síntesis del compuesto 25. Se obtuvo un rendimiento del 45%.

347

El análisis espectral fue consistente con el compuesto 75:

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,4-7,2 (5H, m), 5,19 (1H, d, $J=4,9$ Hz), 4,20 (2H, AB), 3,67 (1H, br d), 3,15 (1H, m), 2,68 (6H, s), 2,17 (1H, br d), 1,99 (1H, m).

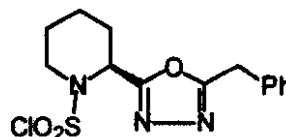
HRMS (MALDI): calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 351,1485; hallado

5 351,1499.

EJEMPLO 75

Síntesis de la 2-(5-Bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidina-1-ácido sulfónico (3,4,5-trimetoxi-fenil)-amida (compuesto 78)

Paso 1: Síntesis del cloruro de (S)-2-(5-bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidina-1-sulfonilo (compuesto 74):

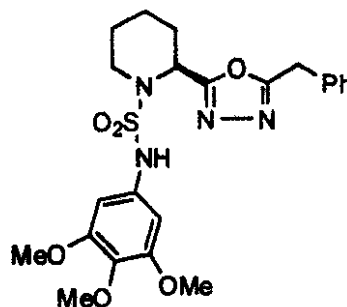


El compuesto 74 se preparó a partir del compuesto 73, por un método de síntesis análogo al del ejemplo 3- paso 5. Se obtuvo un rendimiento del 65%.

El análisis espectral fue consistente con el compuesto 74:

15 ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,4-7,2 (5H, m), 5,22 (1H, br t, $J=4,5$ Hz), 4,22 (2H, br s), 3,91 (1H, br d), 3,39 (1H, m), 2,15 (2H, m).

Paso 2: Síntesis de la 2-(5-Bencil[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidina-1-ácido sulfónico (3,4,5-trimetoxi-fenil)-amida (compuesto 78):



El compuesto 78 se preparó a partir del compuesto 74, por un método de síntesis análogo al método II de la síntesis del compuesto 25. Se obtuvo un rendimiento del 87%.

El análisis espectral fue consistente con el compuesto 78:

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,93 (1H, s), 7,4-7,2 (5H, m), 6,52 (2H, s), 5,39 (1H, m), 4,18 (2H, AB), 3,83 (6H, s), 3,80 (3H, s), 3,74 (1H, br d), 3,14 (1H, td, J=13,4, 3,2 Hz), 2,21 (1H, d, br d), 1,95 (1H, m).

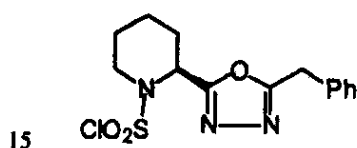
HRMS (MALDI): calculado para C₂₃H₂₈N₄O₆SN_a (M+Na⁺) 511,1622; hallado 511,1622.

10

EJEMPLO 76

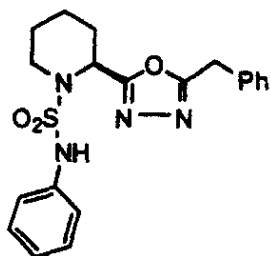
Síntesis de la 2S-(5-Bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidina-1-ácido sulfónico fenilamida (compuesto 76)

Paso 1: Síntesis del cloruro de (S)-2-(5-bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidina-1-sulfonilo (compuesto 74):



El compuesto 74 se preparó de forma análoga al ejemplo 75--paso 1.

Paso 2: Síntesis de la 2S-(5-Bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidina-1-ácido sulfónico fenilamida (compuesto 76):



El compuesto 76 se preparó a partir del compuesto 74, por un método de síntesis análogo al método II de la síntesis del compuesto 25. Se obtuvo un rendimiento del 92%.

El análisis espectral fue consistente con el compuesto 76:

5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,94 (1H, s), 7,4-7,2 (9H, m), 7,09 (1H, m), 5,38 (1H, br d), 4,18 (2H, AB), 3,69 (1H, br d, $J = 12,6$ Hz), 3,10 (1H, td, $J = 12,3, 3,3$ Hz), 2,23 (1H, br d), 1,93 (1H, m).

HRMS (MALDI): calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{SNa}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 421,1305; hallado 421,1318.

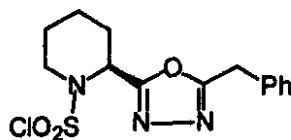
10

EJEMPLO 77

Síntesis de la 2-(5-Bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidina-1-ácido sulfónico (4-metoxi-fenil)-metil-amida (compuesto 77)

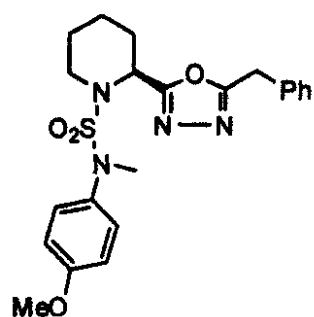
Paso 1: Síntesis del cloruro de (S)-2-(5-bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidina-1-

15 sulfonilo (compuesto 74):



El compuesto 74 se preparó de forma análoga al ejemplo 75--paso 1.

Paso 2: Síntesis de la 2-(5-Bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidina-1-ácido sulfónico (4-metoxi-fenil)-metil-amida (compuesto 77):



El compuesto 77 se preparó a partir del compuesto 74, por un método de síntesis análogo al método II de la síntesis del compuesto 25. Se obtuvo un rendimiento del 88%.

5 El análisis espectral fue consistente con el compuesto 77:

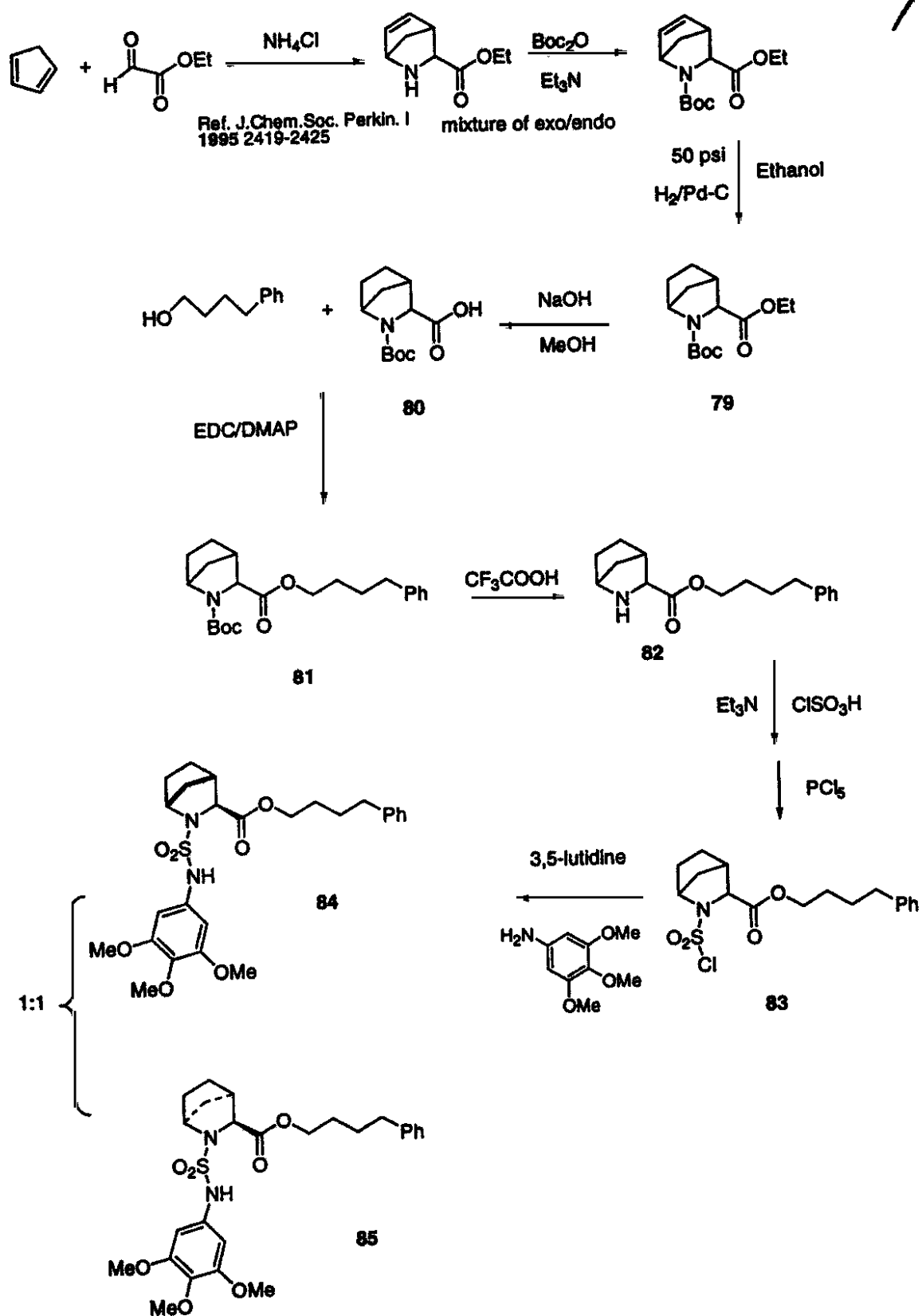
^1H NMR (CDCl_3): δ 7,4-7,15 (7H, m), 6,80 (2H, m), 5,18 (1H, d, $J=4,8$ Hz), 4,19 (2H, br s), 3,78 (3H, s), 3,61 (1H, br d), 3,16 (1H, m), 3,09 (3H, s), 2,08 (1H, br d), 1,85 (1H, m).

HRMS (MALDI): calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 465,1567; hallado

10 465,1559.

Los derivados bicíclicos del presente invento pueden prepararse en la forma que se muestra en el esquema 11 a continuación:

Esquema 11



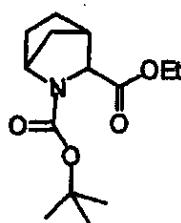
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el esquema 11 mostrado anteriormente:

5

EJEMPLO 78

Síntesis de los ésteres de 2-(3,4,5-Trimetoxi-fenilsulfamoil)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-exo-3-ácido carboxílico 4-fenil-butilo (compuesto 84) y 2-(3,4,5-trimetoxi-fenilsulfamoil)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-endo-3-ácido carboxílico 4-fenil-butilo (compuesto 85)

- 10 **Paso 1:** Síntesis del éster de 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-ácido dicarboxílico 2-*tert*-butil éster 3-eter (compuesto 79):



- Siguiendo el procedimiento de Hursthouse (*J. Chem. Soc. Perkin Tran. I*, 1995, 2419-2425), el éster del 1-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-3-ácido carboxílico fue
- 15 preparado como una mezcla *exo*- y *endo*-. A 0°C, trietilamina (15 mL) y anhídrido *tert*-butilcarboxílico (19 g, 87,5 mmol) se añadieron a una solución en 1,4-dioxano (50 mL) de la mezcla *exo/endo* arriba mencionada (13,2 g, 72,9 mmol). Se dejó que la mezcla se calentara a 25°C. Después de 20 horas, la solución fue diluida con EtOAc (100 mL), lavada con solución saturada de NaHCO₃ (1x60 mL) y sal muera
- 20 (1x60 mL), secada sobre MgSO₄ y concentrada *in vacuo*. El residuo se filtró a través de un lecho de gel de sílice (100 mL) utilizando como eluyente 5% EtOAc en hexanos. La evaporación produjo 20 g de un aceite amarillo pálido, una porción del cual (4,5 g) se disolvió en 50 mL de etanol. Pd sobre carbón (0,5 g) fue añadido a la solución y la suspensión se mantuvo bajo atmósfera de hidrógeno (50 psi) durante 20

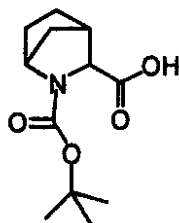
horas. El catalizador fue separado por filtración. Después de la eliminación del disolvente, se obtuvieron 4,3 g de aceite incoloro.

El análisis espectral fue consistente con el compuesto 79:

^1H NMR (CDCl_3): (dos rotámeros de la mezcla endo/exo) δ 4,45-4,1 y 3,85-3,66

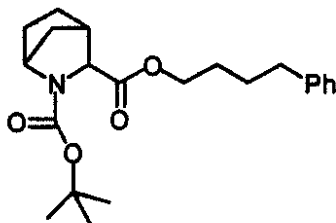
5 (4H, m), 2,77 y 2,66 (1H, br s).

Paso 2: Síntesis del éster de 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-ácido dicarboxílico 2-*tert*-butilo (compuesto 80):



El compuesto 80 se preparó a partir del compuesto 79 por un método de
10 síntesis análogo al del ejemplo 3 – paso 2. Se obtuvo un rendimiento del 45%.

Paso 3: Síntesis del éster de 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-ácido dicarboxílico 2-*tert*-butil éster 3-(4-fenil-butilo) (compuesto 81):



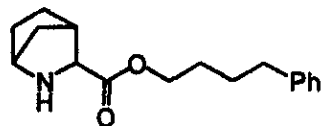
El compuesto 81 se preparó a partir del compuesto 80, por un método de
15 síntesis análogo al del ejemplo 3 – paso 3. Se obtuvo un rendimiento del 72%.

El análisis espectral fue consistente con el compuesto 81:

^1H NMR (CDCl_3): (dos rotámeros de la mezcla endo/exo) δ 7,35-7,1 (5H, m), 4,45-4,05 y 3,82-3,71 (5H, m), 2,77 y 2,64 (3H, br s).

354
A
25

Paso 4: Preparación de síntesis del éster de 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-3-ácido carboxílico 4-fenil-butilo (compuesto 82):

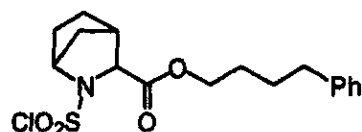


El compuesto 82 se preparó a partir del compuesto 81, por un método de síntesis análogo al del ejemplo 3 – paso 4. Se obtuvo un rendimiento del 80%.

El análisis espectral fue consistente con el compuesto 82:

^1H NMR (CDCl_3): (mezcla endo/exo) δ 7,35-7,1 (5H, m), 4,25-4,05 (2H, m), 3,82 y 3,52 (1H, m), 3,48 y 3,30 (1H, br s), 2,69-2,57 (3H, m).

Paso 5: Síntesis del éster de 2-clorosulfonil-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-3-ácido carboxílico 4-fenil-butilo (compuesto 83):



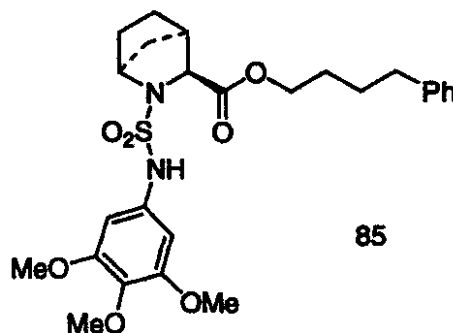
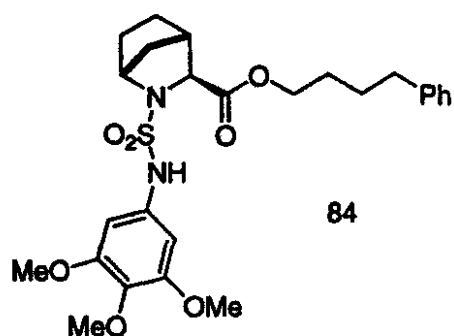
El compuesto 83 se preparó a partir del compuesto 82, por un método de síntesis análogo al del ejemplo 3 – paso 5. Se obtuvo un rendimiento del 70%.

El análisis espectral fue consistente con el compuesto 83:

^1H NMR (CDCl_3): (mezcla endo/exo) δ 7,35-7,1 (5H, m), 4,54 y 4,47 (1H, br s), 4,3-4,1 (3H, m), 2,97 y 3,90 (1H, br s), 2,82 y 2,53 (1H, m), 2,65 (2H, m), 2,15 (2H, m).

Paso 6: Síntesis de los ésteres 2-(3,4,5-Trimetoxi-fenilsulfamoil)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-exo-3-ácido carboxílico 4-fenil-butilo (compuesto 84) y 2-(3,4,5-Trimetoxi-fenilsulfamoil)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano-endo-3-ácido carboxílico 4-fenil-butilo (compuesto 85):

355



Los compuestos 84 y 85 se prepararon a partir del compuesto 83 (~ 1:1 mezcla endo/exo), por un método de síntesis análogo al método II de la síntesis del compuesto 25. El compuesto 84 se obtuvo con un rendimiento del 40% como primera fracción, mientras que el compuesto 85 se aisló con un rendimiento del 35% como segunda fracción.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 84:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,35-7,1 (5H, m), 6,76 (1H, s), 6,59 (2H, s), 4,15 (2H, m), 4,02 (1H, s), 3,98 (1H, br s), 3,84 (6H, s), 3,82 (3H, s), 2,76 (1H, br d), 2,64 (2H, m), 2,04 (1H, m).

HRMS (MALDI): calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 541,1979; hallado 541,1996.

El análisis espectral del producto fue consistente con el compuesto 85:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,35-7,1 (5H, m), 6,77 (1H, br s), 6,60 (2H, s), 4,45 (1H, d, $J=4,8$ Hz), 4,2-4,15 (3H, m), 3,85 (6H, s), 3,81 (3H, s), 2,88 (1H, br d), 2,65 (2H, m).

HRMS (MALDI): calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ (M^+) 518,2081; hallado 518,2092.

356
B

Se pueden emplear una variedad de ensayos y técnicas para determinar la actividad de los compuestos de esta invención. La actividad de un compuesto de la invención para estimular crecimiento de neuritas está relacionada directamente con su afinidad de aglutinamiento con FKBP12 y su habilidad para inhibir la actividad

5 rotamásica de FKBP12. Para cuantificar estas últimas propiedades, se pueden emplear pruebas conocidas por los especialistas para medir los enlaces de ligando y la actividad enzimática. A continuación se describen ensayos para la estimulación de neuritas.

Por ejemplo, se pueden probar los compuestos para determinar su actividad

10 neurotrófica utilizando el método descrito por Lyons et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 91:3191-3195 (1994). En esta prueba de crecimiento de neuritas en ratas feocromocitomas, las células de ratas feocromocitomas PC12 se mantienen a 37°C y 5% CO₂ en medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) con 10% de suero de caballo inactivado térmicamente y 5% de suero fetal de bovino inactivado

15 térmicamente. Luego se recubren las células a 10⁵ por 35 mm en fosa de cultivo con colágeno de colas de rata a 5 mg/cm², y se deja que se enlacen. El medio se reemplaza entonces con DMEM suplementado con 2% de suero de caballo, 1% de suero fetal de bovino, factor de crecimiento nervioso (NGF), o variadas concentraciones de compuestos a probarse. A los cultivos de control se les administra NGF sin ninguno

20 de los compuestos en ensayo.

Ejemplo de otro método para medir la potencia para estimular crecimiento de neuritas es el ensayo por ganglio de raíz dorsal de ratas. En este ensayo se disectan ganglios de raíz dorsal de embríos de ratas Sprague-Dawley de 16 días de edad. Los ganglios sensores se cultivan en platos Falcon de 35 mm recubiertos de colágeno con

25 medio N-2 (DMEM/Ham's F₁₂, 1:1) a 37°C en ambiente de 15% CO₂. Se suplementa

el medio con selenio, progesterona, insulina, putrescina, glucosa, penicilina y estreptomicina. Los ganglios se tratan luego con varias concentraciones de NGF (0-100 ng/ml) y el compuesto en ensayo. Los ganglios se examinan cada dos o tres días bajo un microscopio de contraste de fase, y se mide la longitud de las axonas. Véase
5 Lyons et al., *PNAS*, 91:3191-3195 (1994).

Se pueden usar otros ensayos apropiados para medir la actividad de los compuestos de esta invención. Por ejemplo, la actividad inmunosupresora se puede estimar midiendo la actividad de inhibición de fosfatasa calcineurina por combinación de compuestos del invento aglutinados a FKBP (Babine et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 6, 385-390, 1996). La actividad de fosfatasa fosfopéptida de la calcineurina se
10 prueba a 30°C utilizando un ensayo espectrofotométrico de acoplamiento continuo (Etzkorn et al., *Biochemistry*, 32, 2380, 1994) y el substrato péptido 19-mer fosforilado derivado de la sub-unidad (R_{II}) dependiente de la proteinquinasa cAMP. La mezcla del ensayo contiene 50 mM MOPS (pH 7,5), 0,1 M NaCl, 6 mM $MgCl_2$,
15 0,5 mg/ml de albúmina de suero bovino, 0,5 mM ditioneitol, 1 mM $CaCl_2$, 1 mM $MnCl_2$, 20 μM péptido R_{II} fosforilado, 20 nM de calcineurina humana recombinante, 40 nM calmodulin, 10 $\mu g/mL$ purina ribonucleósida fosforilasa, y 200 μM metiltioguanosina como la describe Etzkorn et al., además de 1% dimetilsulfóxido (DMSO) como cosolvente y 100 μM FKBP. Los compuestos se prueban para su
20 inhibición de calcineurina dependiente de FKBP a su solubilidad máxima. Bajo estas condiciones, la constante aparente de inhibición de calcineurina humana recombinante por FKBP-FK506 es de 43 nM.

La aglutinación de compuestos a FKBP se puede medir directamente por medio de calorimetría. La titrimetría calorimétrica se puede hacer usando el
25 instrumento MCS-ITC (MicroCal, Inc., Northhampton, MA). Las mediciones se

pueden hacer como sigue. Se desgasifica la proteína dializada por 15 minutos utilizando el equipo MicroCal. Se añade una solución estándar al cosolvente (típicamente DMSO) y, luego de una corta exposición a ultrasonido, el dializado desgasificado produce las soluciones inhibitoras finales a usarse en la titrimetría. El

5 rango de concentración de las soluciones inhibitoras finales es de 10 a 80 μM . La proteína dializada se añade al cosolvente y al dializado desgasificado para producir soluciones de FKBP12 en rangos de concentración de 200 a 1600 μM . Debido a que ambas soluciones se prepararon utilizando dializados desgasificados, no se ejecuta adicional desgasificación. Se añade cosolvente a las soluciones de proteína para

10 mantener una concentración constante durante el curso de la titrimetría. La proteína se dosifica a un inhibidor utilizando una jeringa de inyección de 125- μL . La titrimetría se efectúa con el ligando en la célula debido a la baja solubilidad de los inhibidores. Típicamente, una inyección preliminar de 2- μL es seguida por quince inyecciones de 8- μL aplicadas a diversos intervalos entre las inyecciones. Se hace un control

15 completo de controles de dilución por cada titrimetría. Se añade un volumen apropiado de cosolvente al dializado desgasificado para producir la solución de cosolvente amortiguado utilizado para obtener impurezas de dilución de los reactivos. Después de corregir las impurezas de la dilución y la eliminación de la inyección preliminar, se ajustan los resultados de las titrimetrías utilizando el modelo “One Set

20 of Sites Model” del paquete de software ORIGIN proporcionado con el instrumento.

Se ha encontrado que la aglutinación a FKBP medida directamente por microcalorimetría tiene alta correlación con la potencia de inhibición de la reacción de rotamasa, lo cual se prueba fácilmente por métodos conocidos a los especialistas (véase, por ej., Fischer et al., *Biochim. Biophys. Acta* 791, 87 (1984); Fischer et al.,

25 *Biomed. Biochim. Acta* 43, 1101 (1984); Fischer et al., *Nature* 337, 476-478 (1989);

359
25

Siekierka et al., *Nature*, 341, 755-57 (1989); U.S. Patent No. 5,696,135; y Harding et al., *Nature*, 341, 758-60 (1989)).

En el ensayo de inhibición de rotamasa, la isomerización de un sustrato N-succinilo-*Ala-Ala-Pro-Phe*-p-nitroanilida es observada espectrofotométricamente. El
5 ensayo incluye la forma *cis* del sustrato, FKBP12, el compuesto que se está probando, y quimiotripsina. La quimiotripsina es capaz de exfoliar la p-nitroanilida de la forma *trans* del sustrato, pero no de la forma *cis*. La liberación de la p-nitroanilida se mide espectrofotométricamente. Usando este ensayo, se añadieron diversas cantidades de compuestos inhibidores de rotamasa FKBP de la fórmula (I) a
10 *cis*-N-succinilo-alanina-alanina-prolina-fenilalanina-para-nitroanilina (BACHEM, 3132 Kashiwa Street, Torrance, CA 90505) en presencia de FKBP12 y quimiotripsina. Las mediciones de concentración de p-nitroanilina permitieron estimar los valores aparentes K_i que aparecen en el cuadro No. 1 a continuación.

574

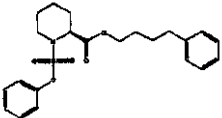
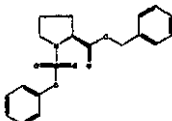
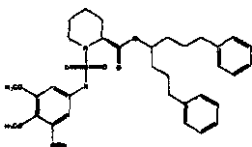
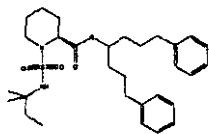
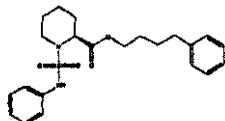
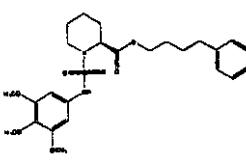
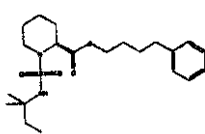
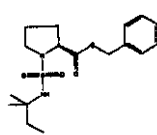
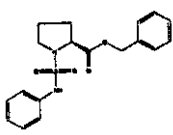
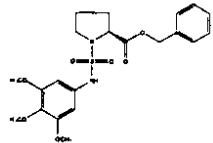
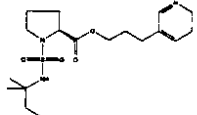
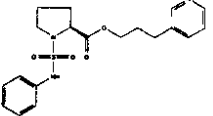
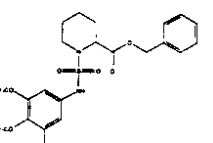
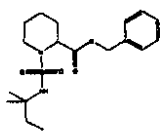
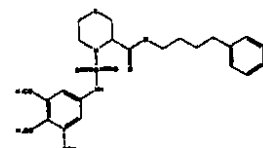
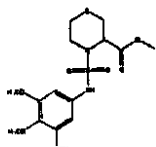
Tabla 1				
Compuesto Número	Estructura molecular	Actividad de la extensión de neuritas (PC-12)	Microcalori metría K_d (μ M)	Rotamasa $K_{i(app)}$ (μ M)
13		-	-	-
15		-	-	-
22		-	-	0,382
23		-	-	6,99
24		-	-	1,16

Tabla 1				
Compuesto Número	Estructura molecular	Actividad de la extensión de neuritas (PC-12)	Microcalori metría K_d (μ M)	Rotamasa $K_{i(app)}$ (μ M)
25		N.O. activo 0,001-1 μ M	1,2	0,2
26		-	-	0,193
27		-	-	-
28		-	-	-

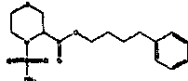
362
296

Tabla 1				
Compuesto Número	Estructura molecular	Actividad de la extensión de neuritas (PC-12)	Microcalori metría K _d (μM)	Rotamasa K _{i(app)} (μM)
29		-	-	-
31		N.O. débil 0,001-1 μM	4,5	2,79
33		N.O. activo 0,001-1 μM	14	-
34		-	-	-

363
22

Tabla 1				
Compuesto Número	Estructura molecular	Actividad de la extensión de neuritas (PC-12)	Microcalori metría K _d (μM)	Rotamasa K _{i(app)} (μM)
35		-	-	-
36		-	-	-
37		-	-	-

364
75

Tabla 1				
Compuesto Número	Estructura molecular	Actividad de la extensión de neuritas (PC-12)	Microcalori metría K_d (μ M)	Rotamasa $K_{i(app)}$ (μ M)
38		-	-	-

La afinidad para FKBP-12 (K_i) para los compuestos presentados en la Tabla 2 fue medida usando el ensayo expuesto a continuación:

En una cubeta de cuarzo, se alcanzó una concentración de buffer final de 1 mL (50mM Hepes, 100 mM NaCl, pH 8,0). Dentro de este final volumen de reacción, se añadieron 3,5 μ L 20 mM FKBP-12 (en 50 mM Hepes, 100 mM NaCl, pH 8,0) y 10 μ L del compuesto de ensayo en DMSO. La reacción fue iniciada añadiendo 10 μ L de quimotripsina (100 mg/mL en 1 mM HCl) seguido de 5 μ L (1-20 mM succinil-Ala-Leu-Pro-Phe-pNA en 240 mM LiCl/TFE).

La absorbancia a 390 nM en función del tiempo fue controlada hasta 400 segundos. Se determinaron las constantes de la velocidad de reacción a partir de las gráficas de absorbancia en función del tiempo generadas.

X

Tabla 2

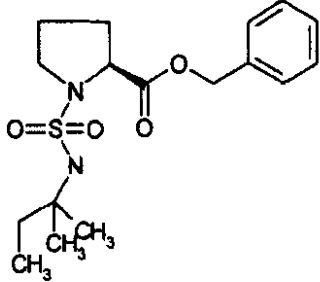
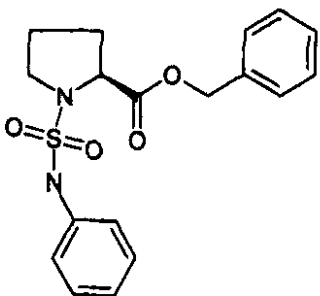
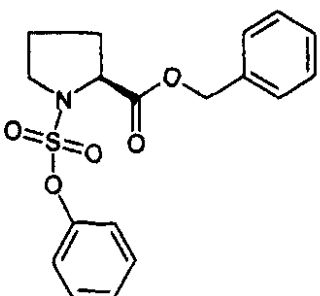
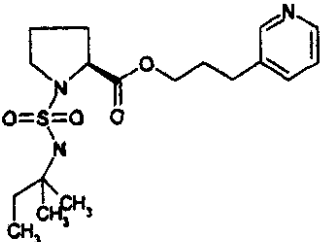
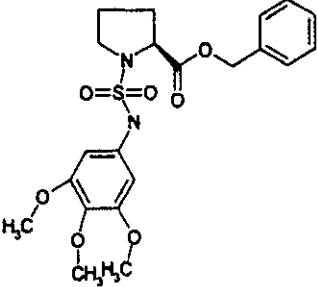
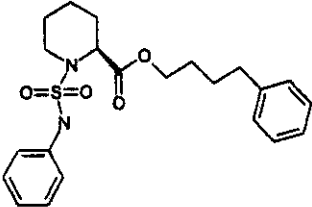
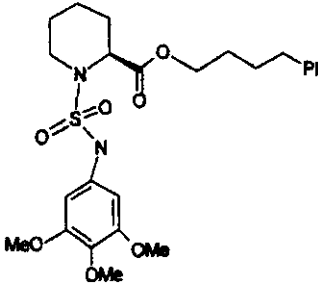
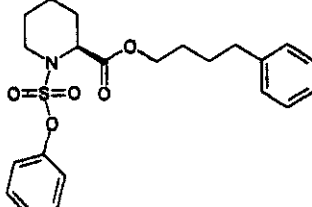
Compuesto Número	Estructura	FKBP12 Kiapps, μ M	NOMBRE
27		2.8	Ester de 1-(1,1-Dimetil-propilsulfamoil)-pirrolidina-2S-ácido carboxílico bencilo
28		19.7	Ester de 1-Fenilsulfamoil-pirrolidina-2S-ácido carboxílico bencilo
15		27.7	Ester de 1-Fenoxisulfonil-pirrolidina-2S-ácido carboxílico bencilo
31		2.79 1.1	Ester de 1-(1,1-Dimetil-propilsulfamoil)-pirrolidina-2S-ácido carboxílico 3-piridin-3-il-propilo

Tabla 2 (continuación)

Compuesto Número	Estructura	FKBP12 Klapps, μM	NOMBRE
29		34.4	Ester de 1- (3,4,5- Trimetoxi- fenilsulfamoi)- pirrolidina- 2S- ácido carboxílico bencilo
24		1.16 0.508	Ester de 1- Fenilsulfamoi- piperidina- 2S- ácido carboxílico 4- fenil- butilo
25		0.2 0.091 0.345 0.253 0.108 0.11	Ester de 1- (3,4,5- Trimetoxi- fenilsulfamoi)- piperidina- 2S- ácido carboxílico 4- fenil- butilo
13		6.5	Ester de 1- Fenoxisulfonil- piperidina- 2S- ácido carboxílico 4- fenil- butilo

368
26
23

Tabla 2 (continuación)

Compuesto Número	Estructura	FKBP12 Klapps, μ M	NOMBRE
33		3.96	Ester de 1- Fenilsulfamoil- pirrolidina- 2S- ácido carboxílico 3- piridin- 3- il- propilo
26		0.193 0.218	Ester de 1- (1,1- Dimetil- propilsulfamoil)- piperidina- 2S- ácido carboxílico 4- fenil- butilo
22		0.382 0.086	Ester de 1- (3,4,5- Trimetoxi- fenilsulfamoil)- piperidina- 2S- ácido carboxílico 4- fenil- 1- (3- fenil- propil)- butilo
23		6.99 0.083	Ester de 1- (1,1- Dimetil- propilsulfamoil)- piperidina- 2S- ácido carboxílico 4- fenil- 1- (3- fenil- propil)- butilo

369

Tabla 2 (continuación)

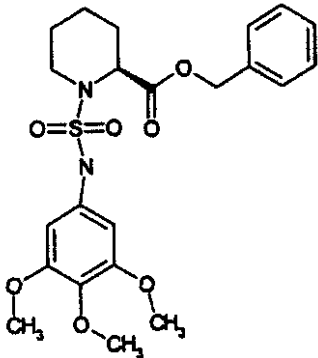
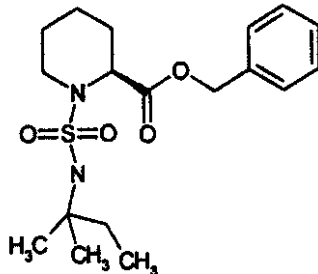
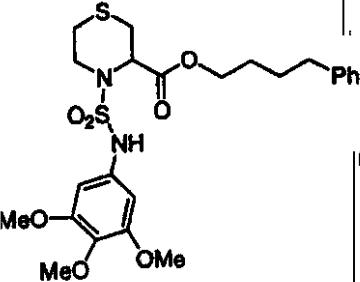
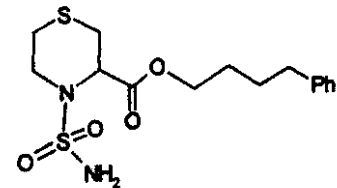
Compuesto Número	Estructura	FKBP12 Klapp, μ M	NOMBRE
36		0.398	Ester de 1- (3,4,5- Trimetoxi- fenilsulfamoil)- piperidina- 2S- ácido carboxílico bencilo
38		0.678	1- (1,1- Dimetil- propilsulfamoil)- piperidina- 2S- ácido carboxílico bencilo
68		4.41 6.4	Ester de 4- (3,4,5- Trimetoxi- fenilsulfamoil)- tiomorfolina- 3- ácido carboxílico 4- fenil- butilo
67		329 267	Ester de 4- Sulfamoil- tiomorfolina- 3- ácido carboxílico 4- fenil- butilo

Tabla 2 (continuación)

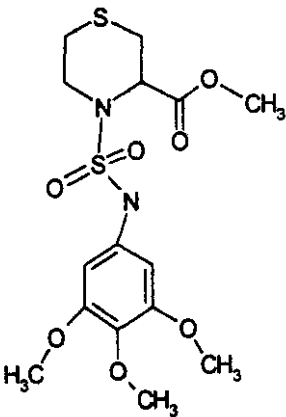
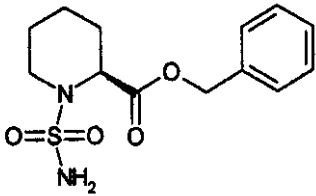
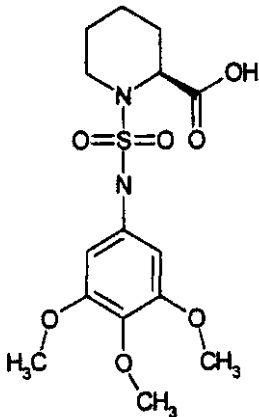
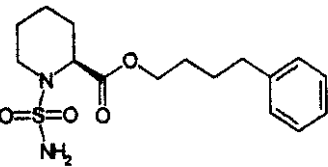
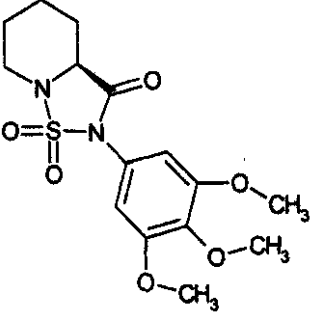
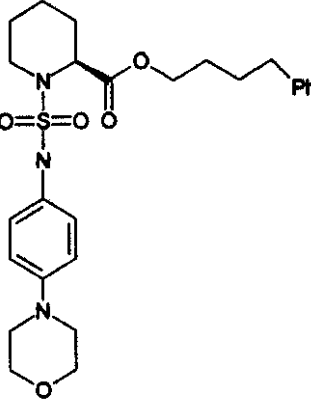
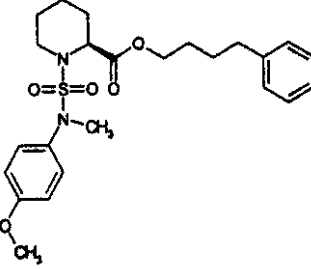
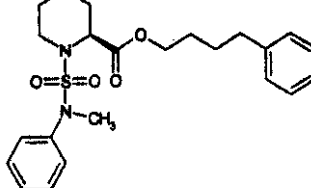
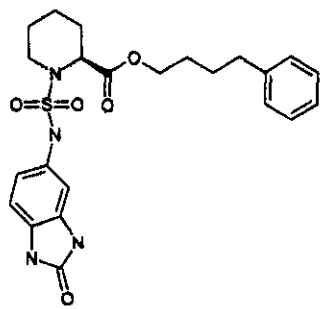
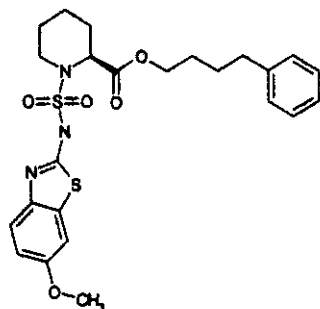
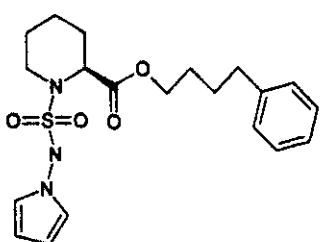
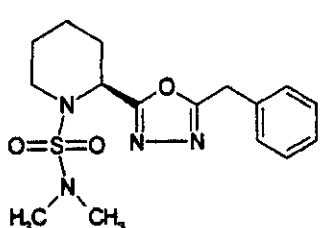
Compuesto Número	Estructura	FKBP12 Kiapps, μ M	NOMBRE
61		NT	Ester de 4- (3,4,5- Trimetoxi- fenilsulfamoil)- tiomorfolina- 3- ácido carboxílico metilo
37		122	Ester de 1- Sulfamoil- piperidina 2S- ácido carboxílico bencilo
39		> 100	Acido 1- (3,4,5- Trimetoxi- fenilsulfamoil)- piperidina- 2S- ácido carboxílico
41		38	Ester de 1- Sulfamoil- piperidina 2S- ácido carboxílico 4- fenil- butilo

Tabla 2 (continuación)

Compuesto Número	Estructura	FKBP12 Kiapps, μ M	NOMBRE
40		228	1,1- Dioxo- 2- (3,4,5- trimetoxi- fenil)- hexahidro- 1- [1,2,5] tizodiazolo [2,3-a] piridin- 3- ona
42		0.266	Ester de 1- (4- Morfolin- 4- il- fenilsulfamoil)- piperidina- 2S- ácido carboxílico 4- fenil- butilo
43		19.2	Ester de 1- [(4- Metoxi- fenil)- metil- sulfamoil)- piperidina- 2S- ácido carboxílico 4- fenil- butilo
44		12	Ester de 1- (Metil- fenil- sulfamoil)- piperidina- 2S- ácido carboxílico 4- fenil- butilo

372

Tabla 2 (continuación)

Compuesto Número	Estructura	FKBP12 Klapps, μM	NOMBRE
45		0.084	Ester de 1- (2- Oxo- 2,3- dihidro 1H- benzoimidazol- 5- ilsulfamoil)- piperidina- 2- ácido carboxílico 4- fenil- butilo
46		37	Ester de 1- (6- Metoxi- benzotiazol- 2- ilsulfamoil)- piperidina- 2S- ácido carboxílico 4- fenil- butilo
47		1.6	Ester de 1- (Pirrol- 1- ilsulfamoil)- piperidina- 2S- ácido carboxílico 4- fenilbutilo
75		107	2S- (5- Bencil- [1,3,4] oxadiazol- 2- il)- piperidina- 1- ácido sulfónico dimetilamida

373
25

Tabla 2 (continuación)

Compuesto Número	Estructura	FKBP12 Kiappa, μ M	NOMBRE
48		0.344	Ester de 1- (3,5- Dometoxi- fenilsulfamoil)- piperidina- 2S- ácido carboxílico 4- fenil- butilo
78		5.2	2- (5- Bencil- [1,3,4] oxadiazol- 2- il)- piperidina- 1- ácido sulfónico (3,4,5- trimetoxi- fenil) amida
76		1.3	2S- (5- Bencil- [1,3,4] oxadiazol- 2- il)- piperidina- 1- ácido sulfónico fenilamida
69		5.2	Ester de 4- Fenilsulfamoil- tiomorfolina- 3- ácido carboxílico 4- fenil- butilo

374

Tabla 2 (continuación)

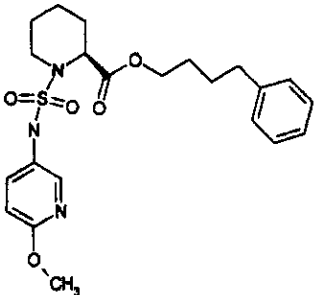
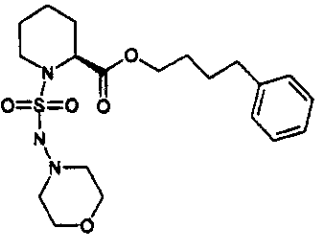
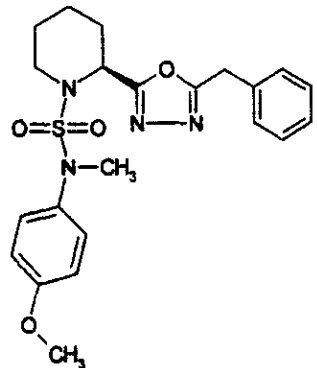
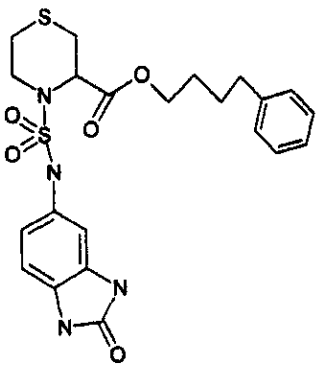
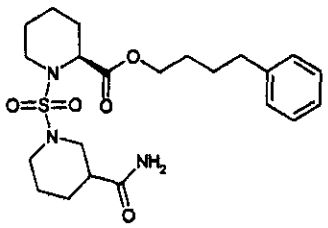
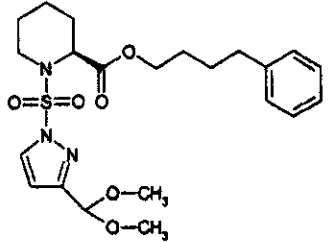
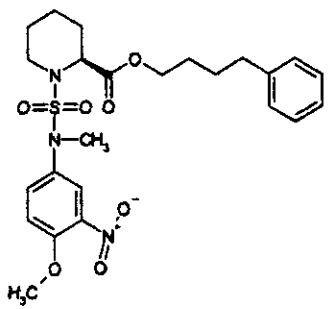
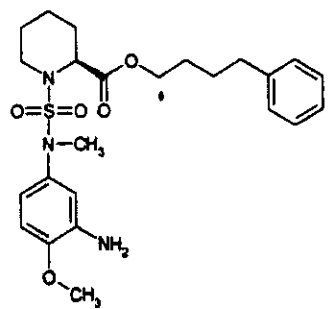
Compuesto Número	Estructura	FKBP12 Kiapps, μ M	NOMBRE
49		0.08	Ester de 1- (6- Metoxi- piridin- 3- ilsulfamoil)- piperidina- 2S- ácido carboxílico 4- fenil- butilo
50		0.357	Ester de 1- (Piperidin- 1- ilsulfamoil)- piperidina- 2S- ácido carboxílico 4- fenil- butilo
77		68	2- (5- Bencil- [1,3,4] oxadiazol- 2- il)- piperidina- 1- ácido sulfónico (4- metoxi- fenil)- metil amida
70		0.96	Ester de 4- (2- Oxo- 2,3- dihidro 1H- benzimidazol- 5- ilsulfamoil)- tiomorfolina- 3- ácido carboxílico 4- fenil- butilo

Tabla 2 (continuación)

Compuesto Número	Estructura	FKBP12 Kiapps, μM	NOMBRE
51		0.93	1- (3- Carbamoil- piperidina- 1- sulfonil)- piperidina- 2S- ácido carboxílico 4- fenil- butilo
53		2.9	Ester de 1- (3- Dimetoximetil- pirazol- 1- sulfonil)- piperidina- 2- ácido carboxílico 4- fenil- butilo
54		26	Ester de (S)- 1- [(4- Metoxi- 3- nitro- fenil)- metil- sulfamoil]- piperidina- 2- ácido carboxílico 4- fenil- butilo
55		13.1	Ester de (S)- 1- [(3- Amino- 4- metoxi- fenil)- metil- sulfamoil]- piperidina- 2- ácido carboxílico 4- fenil- butilo

376

Tabla 2 (continuación)

Compuesto Número	Estructura	FKBP12 Kiappa, μM	NOMBRE
56		0.477	Ester de (S)- 1- (3H- Benzoimidazol- 5- il sulfamoil)- piperidina- 2- ácido carboxílico 4- fenil- butilo
84		NI at $1\mu\text{M}$ Sol < $30\mu\text{M}$	Ester de 2- (3,4,5- Trimetoxi- fenilsulfamoil)- 2- aza- biciclo [2.2.1] heptano- exo- 3- ácido carboxílico 4- fenil- butilo
85		1.6	Ester de 2- (3,4,5- Trimetoxi- fenilsulfamoil)- 2- aza- biciclo [2.2.1] heptano- endo- 3- ácido carboxílico 4- fenil- butilo
59		0.148	(S)- 1- (3,4,5- Trimetoxi- fenilsulfamoil)- piperidina- 2- ácido carboxílico (4- fenil- butyl) amida

377
100

Tabla 2 (continuación)

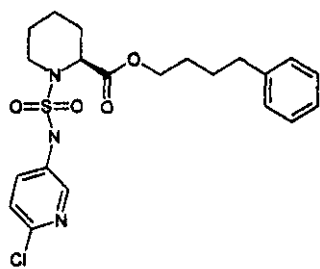
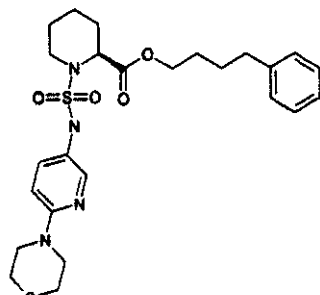
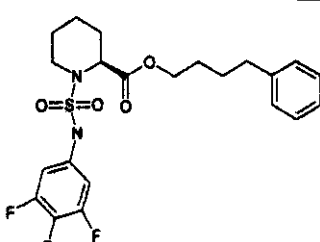
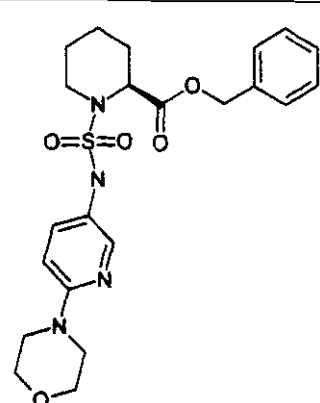
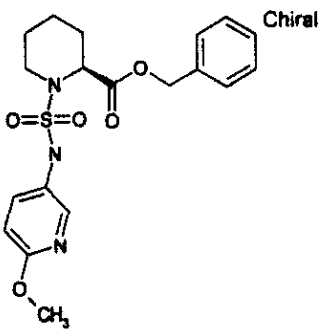
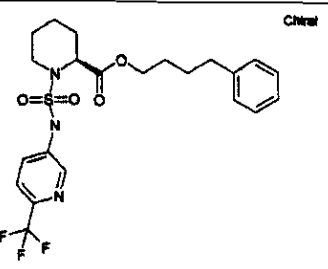
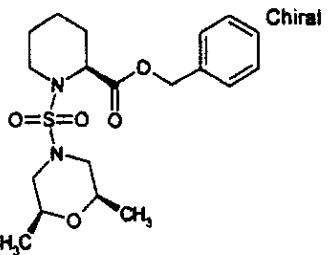
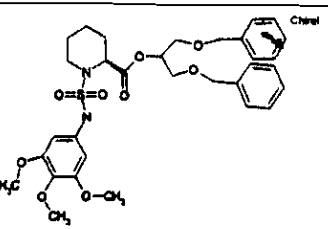
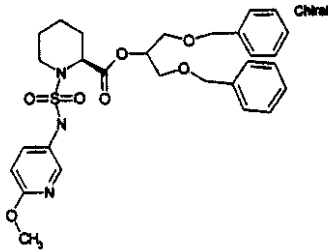
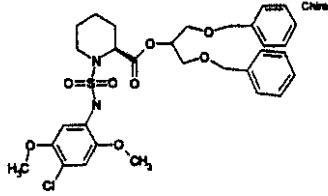
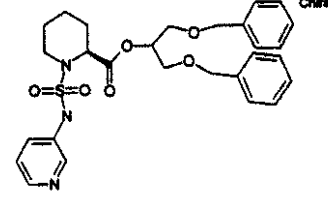
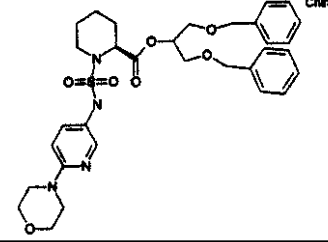
Compuesto Número	Estructura	FKBP12 Kiapps, μ M	NOMBRE
52		0.152	Ester de (S)- 1- (6- Cloro- piridin- 3- ilsulfamoil)- piperidina- 2- ácido carboxílico 4- fenil- butilo
94		0.208	Ester de (S)- 1- (6- Morfolin- 4- il- piridin- 3- ilsulfamoil)- piperidina- 2- ácido carboxílico 4- fenil- butilo
95		0.435	Ester de (S)- 1- (3,4,5- Trifluoro- fenilsulfamoil)- piperidina- 2- ácido carboxílico 4- fenil- butilo
86		1.79 1.17	Ester de (S)- 1- (6- Morfolin- 4- il- piridin- 3- ilsulfamoil)- piperidina- 2- ácido carboxílico bencilo

Tabla 2 (continuación)

Compuesto Número	Estructura	FKBP12 Kiapps, μ M	NOMBRE
87		0.76	Ester de 1- (6- Metoxi- piridin- 3- ilsulfamoi)- piperidina- 2S- ácido carboxílico bencilo
96		0.44	Ester de (S)- 1- (6- Trifluorometil- pirisin- 3- ilsulfamoi)- piperidina- 2- ácido carboxílico 4- fenil- butilo
88		0.837	Ester de (S)- 1- ((2R,6S)- 2,6- Dimetil- morfolina-4 – sulfonil)- piperidina- 2- ácido carboxílico bencilo
102		0.171	Ester de (S)- 1- (3,4,5- Trimetoxi- fenilsulfamoi)- piperidina – 2- ácido carboxílico bencilo

379.
15

Tabla 2 (continuación)

Compuesto Número	Estructura	FKBP12 Kiapps, μ M	NOMBRE
103		0.039	Ester de (S)- 1- (6- Metoxi- piridin- 3- ilsulfamoil)- piperidina- 2- ácido carboxílico 2- benciloxi- 1- benciloximetil- etilo
104		7.1	Ester de (S)- 1- (4- Cloro- 2,5- dimetoxi- fenilsulfamoil)- piperidina- 2- ácido carboxílico 2- benciloxi- 1- benciloximetil- etilo
105		0.033	Ester de (S)- 1- (Piridin- 3- ilsulfamoil)- piperidina- 2- ácido carboxílico 2- benciloxi- 1- benciloximetil- etilo
106		0.115	Ester de (S)- 1- (6- Morfolin- 4- il- piridin- 3- ilsulfamoil)- piperidina- 2- ácido carboxílico 2- benciloxi- 1- benciloximetil- etilo

380
~~380~~
380

Tabla 2 (continuación)

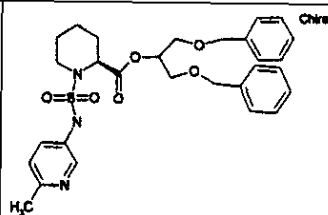
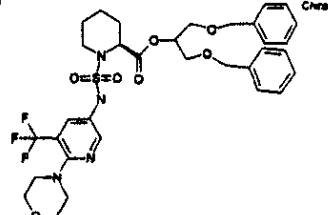
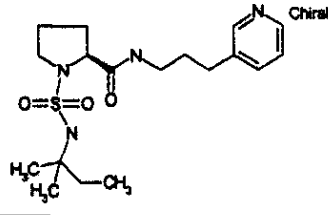
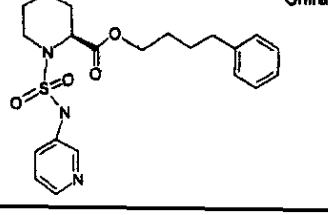
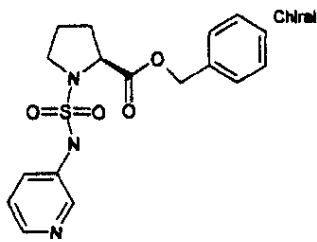
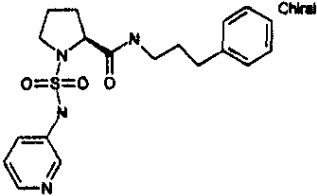
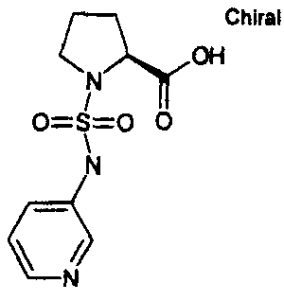
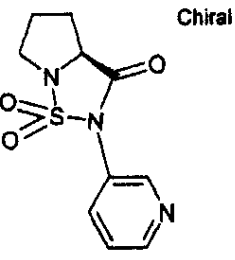
Compuesto Número	Estructura	FKBP12 Kiappa, μ M	NOMBRE
107		0.088	Ester de (S)- 1- (6- Metil-piridin-3- ilulfamoil)- piperidina- 2- - ácido carboxílico 2- benciloxi- 1- benciloximetil- etilo
108		0.127	Ester de (S)- 1- (Morfolin- 4- il- trifluorometil- piridin- 3- ilulfamoil)- piperidina- 2- - ácido carboxílico 2- benciloxi- 1- benciloximetil- etilo
114		1.11	(S)- 1- (1,1- Dimetil- propilsulfamoil)- pirrolidina- 2- ácido carboxílico (3- piridin-3- il- propil)- amida
97		0.073	(S)- 1- (Piridin- 3- ilulfamoil)- piperidina- 2- ácido carboxílico 4- fenil- butilo

Tabla 2 (continuación)

Compuesto Número	Estructura	FKBP12 Klapps, μ M	NOMBRE
115		20.4	Ester de (S)- 1- (Piridin- 3- ilsulfamoil)- pirrolidina- 2- ácido carboxílico bencilo
118		16.9	(S)- 1- (Piridin- 3- ilsulfamoil)- pirrolidina- 2- ácido carboxílico (3- fenil- propil)- amida
116		NSI @ 20	Acido (S)- 1- (Piridin- 3- ilsulfamoil)- pirrolidina- 2- carboxílico
117		NSI @ 20	(S)- 1,1- Dioxo- 2- piridin- 3- il- hexahidro- 1A6- tia- 2,6a- diaza- pentalen- 3-ona

382
6
8
10

Tabla 2 (continuación)

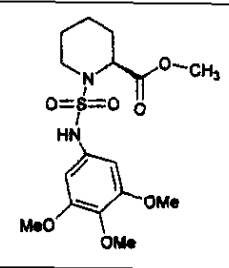
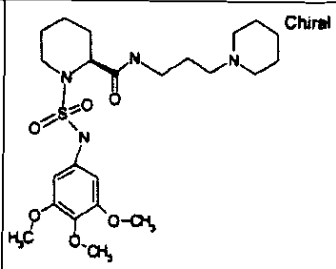
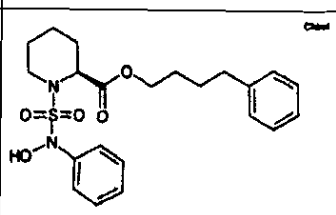
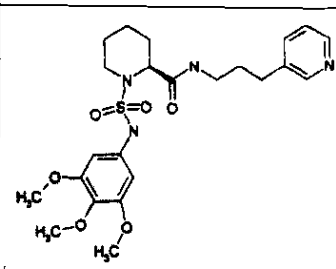
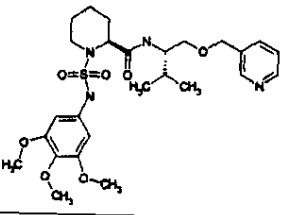
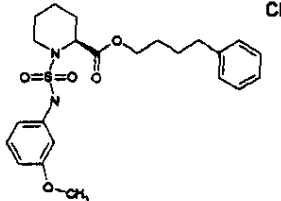
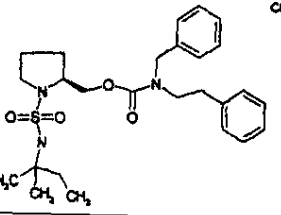
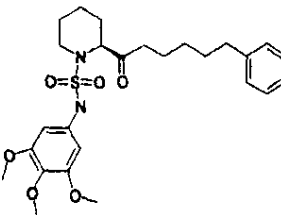
Compuesto Número	Estructura	FKBP12 Kiapps, μ M	NOMBRE
90		6.9	(S)- 1- (3,4,5- Trimetoxi- fenilsulfamoil)- piperidina- 2- ácido carboxílico metilo
91		1.3	(S)- 1- (3,4,5- Trimetoxi- fenilsulfamoil)- piperidina- 2- ácido carboxílico (3- piperidin- 1 il- propil)- amida
99		N @ 20	Ester de (S)- 1- (Hidroxi- fenil- sulfamoil)- piperidina- 2- ácido carboxílico 4- fenil- butilo
93		0.2	(S)- 1- (3,4,5- Trimetoxi- fenilsulfamoil)- piperidina- 2- ácido carboxílico (3- piridin- 3- il propil)- amida

Tabla 2 (continuación)

Compuesto Número	Estructura	FKBP12 Kiappa, μ M	NOMBRE
112		0.041	(S)- 1- (3,4,5- Trimetoxi- fenilsulfamoyl)- piperidina- 2- ácido carboxílico [(S)- 2- metil- 1- (piridin- 3- ilmetoximetil)- propil]- amida
98		0.218	Ester de (S)- 1- (4- Carboxi- 3- metoxi- fenilsulfamoyl)- piperidina- 2- ácido carboxílico 4- fenil- butilo
113		33	Ester de Bencil- fenetil- ácido carbámico (S)- 1- (dimetil- propilsulfamoyl)- pirrolidin- 2- ilmetilo
119		1.3	(S)- 2- (6- Fenil-hexanoil)- piperidina- 1- ácido sulfónico (3,4,5- trimetoxi- fenil)- amida

5 NI = sin inhibición, NSI = sin inhibición significativa, NT = no ensayado

Los agentes inhibidores de FKBP de la invención, tales como los ejemplos mostrados más arriba, se pueden usar para preparar las composiciones farmacéuticas que se describen a continuación.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen un compuesto eficaz de la fórmula (I), (II) y un portador o diluyente inerte y farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas pueden, además, incluir un factor neurotrófico. Estas composiciones se preparan en forma de dosis únicas apropiadas para su administración por varias vías.

En una realización, se proporcionan niveles eficaces de compuestos inhibidores de rotamasa no péptidos para así proporcionar beneficios respecto a la regulación de FKBP. Por "niveles eficaces" de compuestos se quiere decir niveles a los cuales la aglutinación de FKBP de FKBP12 es, por lo menos, controlada. Los compuestos pueden ser administrados en forma de prodroga que, en general, es diseñada para aumentar la absorción y es exfoliada *in vivo* para formar el componente activo. También se pueden lograr niveles eficaces por medio de la administración de metabolitos farmacéuticamente activos (productos de conversiones metabólicas) del compuesto.

Un compuesto de la fórmula (I) o (II) se administra en forma de una dosis apropiada preparada combinando una cantidad terapéuticamente eficaz (o sea, un nivel eficaz suficiente para lograr el deseado efecto terapéutico de regulación de FKBP) de un compuesto de la fórmula (I) o (II) (como ingrediente activo) con portadores o diluyentes estándar farmacéuticamente de acuerdo con procedimientos convencionales. Estos procedimientos pueden incluir mezcla, granulación, y compresión o disolución de los ingredientes como sea apropiado para obtener la preparación deseada.

El portador farmacéutico usado puede ser en cualquier forma apropiada, por ejemplo, ya sea un sólido o un líquido. Ejemplos de portadores sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábica, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Ejemplos de portadores líquidos incluyen jarabe, aceite de maní, aceite de oliva, agua y similares. Igualmente, el portador o diluyente puede incluir materiales de liberación retardada conocidos por los especialistas, como gliceril monostearato o gliceril distearato, solo o con una cera, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilmetacrilato o similares.

Se pueden emplear una variedad de formas farmacéuticas. Por ejemplo, si se utiliza un portador sólido, la preparación puede ser en tabletas, dentro de una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o pellets, o en forma de píldora o pastilla romboidal. La cantidad de portador sólido puede variar, pero preferiblemente será de aproximadamente 25 mg a 1 g. Si se utiliza un portador líquido, la preparación será preferiblemente en forma de jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, solución estéril inyectable o suspensión en una ampolleta o frasco, o una suspensión en líquido no acuoso.

Para obtener una forma estable de dosis soluble en agua, se puede disolver una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I) o (II) en una solución acuosa de un ácido orgánico o inorgánico, como una solución al 0,3 M de ácido succínico o, más preferiblemente, ácido cítrico. Si no hay disponible una forma de sal soluble, el compuesto de la fórmula (I) se puede disolver en un cosolvente o combinación de cosolventes apropiados. Ejemplos de cosolventes apropiados incluyen alcohol, propilenglicol, polietilenglicol 300, polisorbato 80, glicerina y similares, en concentraciones de 0 a 60% del volumen total. En una realización preferente, el compuesto activo de la fórmula (I) se disuelve en DMSO y se diluye

386
MA

con agua. La composición también puede ser en forma de una solución de una sal del ingrediente activo en un vehículo acuoso apropiado, tal como agua o una solución salina o dextrosa.

Se podrá apreciar que las dosis realmente preferidas de los compuestos de la fórmula (I) o (II) utilizados en las composiciones de esta invención pueden variar de acuerdo con la combinación específica que se use, la composición específica que se formule, la forma de administración y el sitio específico y el organismo receptor y la enfermedad en tratamiento. Las dosis óptimas para un cierto conjunto de condiciones las pueden determinar los expertos en la materia utilizando pruebas convencionales de determinación de dosis, por ej., conociendo los datos experimentales aquí presentados. Para la administración oral, la dosis diaria generalmente utilizada es de aproximadamente de 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal, con tratamientos repetidos a intervalos apropiados. La farmacocinética inicial para seres humanos se puede determinar por el modelo de ratas descrito por Gold et al., *Experimental Neurology*, 147:269-278 (1997).

Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos activos de esta invención se pueden manufacturar en las formas generalmente conocidas, por ej., por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, pulverización, emulsificación, encapsulación, envoltura o liofilización. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular en forma convencional utilizando uno o más portadores aceptables fisiológicamente que contienen excipientes o auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos para hacer preparaciones que se puedan usar farmacéuticamente. Naturalmente, la formulación apropiada depende de la vía de administración seleccionada.

Para la administración oral, se pueden formular los compuestos fácilmente combinando los compuestos activos con portadores farmacéuticamente aceptables conocidos a los entendidos en la materia. Estos portadores permiten que los compuestos de la invención se formulen como tabletas, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, gelatinas, jarabes, semilíquidos, suspensiones y similares, para ingestión oral por el paciente en tratamiento. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener combinando un compuesto activo con un excipiente sólido, opcionalmente moliendo la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos después de añadir auxiliares apropiados, si se desea, para obtener tabletas o núcleos de grageas. Los excipientes apropiados incluyen, por ej., aditivos como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; y preparados celulósicos como almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papas, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, carboximetilcelulosa sódica, o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se puede añadir agentes desintegrantes, tales como polivinilpirrolidona de encadenamiento cruzado, agar, o ácido algínico o su sal, como alginato sódico.

Se proporcionan núcleos de grageas con recubrimientos apropiados. Para este fin se pueden usar soluciones concentradas de azúcar, que opcionalmente pueden contener goma arábica, polivinilpirrolidona, gel de Carbopol, polietilenglicol, o dióxido de titanio, soluciones de goma laca, y solventes orgánicos o mezcla de solventes apropiados. Se puede añadir sustancias colorantes o pigmentos a las tabletas o recubrimiento de grageas para su identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

Las formas de preparación farmacéutica que se pueden usar para la vía oral incluyen cápsulas tipo *push-fit* hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas

388

hechas de gelatina y un plasticizador como glicerol o sorbitol. Las cápsulas push-fit contienen los ingredientes activos en mixtura, con aditivos como lactosa, agentes ligantes como almidones, o lubricantes como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas, los ingredientes activos se pueden disolver o suspender en líquidos apropiados tales como aceites grasos, parafina líquida, o polientilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizadores. Todas las formulaciones para administración por vía oral deben de ser en dosis apropiadas para dicha administración. Para administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de tabletas o lozenges formulados en la forma convencional.

Un ejemplo para la preparación de una composición farmacéutica de esta invención sigue a continuación: se mezcla 100 mg de un compuesto de la fórmula (I) o (II) con 750 mg de lactosa, y la mixtura se incorpora en forma de una dosis única, tal como en una cápsula de gelatina dura, que es apropiada para la administración oral.

Para administración por inhalación los compuestos, de acuerdo con esta invención, se presentan en la forma conveniente de un rocío aerosol en recipientes presurizados o un nebulizador, usando un propelente, por ej., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas apropiado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosis se puede determinar proporcionando una válvula dosificadora que proporciona la medida. Las cápsulas y cartuchos de, por ejemplo gelatina, para usar en un inhalador o insuflador se pueden formular conteniendo una mixtura en polvo del compuesto y una base de polvo apropiado como de lactosa o almidón.

389
M
H

Los compuestos se pueden formular para administración por vía parenteral por inyección, por ej., inyecciones intravasculares o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosis única, por ej., en ampollitas, o en recipientes para dosis múltiples, añadiendo un preservante. Las composiciones pueden tomar la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos líquidos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación como agentes de suspensión, estabilizantes o dispersantes.

Para inyección, los agentes de la invención se pueden formular en soluciones acuosas, preferiblemente en soluciones tamponadas fisiológicamente compatibles, como la solución de Hanks, la solución de Ringer, o un amortiguador fisiológico salino. Para administración por tejidos mucosos, en la formulación se usan penetrantes apropiados a la barrera a permearse, los que pueden ser seleccionados por los entendidos en la materia.

Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos solubles en agua. Adicionalmente, las suspensiones de los compuestos activos se pueden preparar como suspensiones aceitosas para inyectarse. Los solventes lipofílicos o vehículos apropiados para preparar tales formulaciones incluyen aceites grasos como el aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos como el oleato de etilo o trigliceridas, o liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, las suspensiones también pueden contener estabilizantes apropiados o agentes que aumenten la solubilidad de los componentes, para permitir la preparación de soluciones de alta concentración.

Se puede preparar una composición farmacéutica de esta invención, apropiada para administración por inyección, en la siguiente forma: se mezclan 100 mg de un compuesto de la fórmula (I) o (II) con 10 ml de un solvente lipofílico tal como un aceite graso, y la mixtura se incorpora en una dosis única apropiada para la inyección, como una emulsión.

Alternativamente, el ingrediente activo puede ser en forma de polvo para constituirse en un vehículo apropiado, por ej., agua libre de pirógenos, antes de usarse. Los compuestos también se pueden formular como composiciones rectales como supositorios o enemas de retención, por ej., que contienen bases de supositorios convencionales como la mantequilla de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos también se pueden formular como preparaciones de efecto retardado. Estas formulaciones de efecto a largo plazo se pueden administrar por implantación (por ejemplo, subcutánea o intramuscularmente), o por inyección intramuscular. Por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrofóbicos apropiados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o como resinas de intercambio iónico, o como derivados de solubilidad limitada, por ejemplo, como una sal de solubilidad limitada.

Un portador farmacéuticamente apropiado para compuestos hidrofóbicos de la invención es un sistema de cosolventes que incluye alcohol bencílico, un surfactante no polarizado, un polímero orgánico miscible en agua, y una fase acuosa. El sistema cosolvente puede ser el sistema cosolvente VPD (VPD es una solución de 3% w/v alcohol bencílico, 8% w/v del polisorbato surfactante no polarizado 80, y 65% w/v polietilenglicol 300, elevado a volumen en etanol absoluto). El sistema cosolvente VPD (VPD:5W) consiste de VPD diluido 1:1 con una solución de 5% de dextrosa en

agua. Este sistema cosolvente disuelve bien los compuestos hidrofóbicos, y él mismo produce baja toxicidad al administrarse sistémicamente. Naturalmente, las proporciones del sistema cosolvente pueden variar considerablemente sin destruir sus características de solubilidad y toxicidad. Además, la identidad de los compuestos del cosolvente se puede cambiar: por ejemplo, en vez del polisorbato 80 se pueden usar otros surfactantes no polarizados de baja toxicidad; la cantidad de la fracción de polietilenglicol se puede cambiar; otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar al polietilenglicol, por ej., polivinilpirrolidona; y otros azúcares o polisacáridos se pueden sustituir por dextrosa.

Alternativamente, se pueden emplear otros sistemas de entrega para los compuestos farmacéuticos hidrofóbicos. Las liposomas y emulsiones son bien conocidos vehículos o portadores para drogas hidrofóbicas. Ciertos solventes orgánicos como el dimetilsulfóxido también se pueden emplear, aunque usualmente a costa de mayor toxicidad. Adicionalmente, los compuestos se pueden entregar utilizando un sistema de liberación de efecto prolongado, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen los agentes terapéuticos. Se han establecido varios materiales de liberación retardada que son conocidos por los expertos en la materia. Las cápsulas de liberación prolongada, dependiendo de su naturaleza química, liberan los compuestos durante un período de pocas semanas hasta de más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se pueden utilizar estrategias adicionales para la estabilización de proteínas.

Las composiciones farmacéuticas también pueden incluir portadores o excipientes apropiados de fase sólida o de gel. Ejemplos de tales portadores o

392

excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato cálcico, varios azúcares, almidones, derivados celulósicos, gelatina, y polímeros como los polietilenglicoles.

En esta especialidad se han identificado numerosos factores neurotróficos y cualquiera de esos factores se puede utilizar en las composiciones de esta invención.

- 5 Tal como se usa aquí, el término "factor neurotrófico" se refiere a sustancias capaces de estimular crecimiento o proliferación de tejido nervioso (pero excluyendo a compuestos de la invención inhibidores de rotamasa FKBP), por ej., factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento insulínico-1 (IGF-1) y sus derivados truncados activos (gIGF-1), factor de crecimiento de fibroblastos ácidos o
- 10 base (aFGF y bFGF respectivamente), factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF), factores de crecimiento derivados del cerebro (BDNF), factores neurotróficos ciliares (CNTF), factor neurotrófico derivado de líneas gliales (GDNF), neurotrofina-3 (NT-3), y neurotrofina 4/5 (NT-4/5). Además de uno o más agentes de la invención, las composiciones farmacéuticas pueden incluir como agentes activos,
- 15 uno o más de estos factores neurotróficos. El factor neurotrófico preferido para utilizarse en los compuestos de esta invención es el NGF.

- Otros componentes de las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden incluir el alcohol bencílico u otros preservantes apropiados, estimulantes de absorción para aumentar la biodisponibilidad, fluorocarbonos u otros
- 20 agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

- Una composición farmacéutica contiene un total de ingrediente(s) activo(s) suficiente(s) para lograr el deseado efecto terapéutico. Más específicamente, la composición farmacéutica contiene una cantidad terapéuticamente eficaz (o sea, una cantidad eficaz para prevenir el desarrollo de, o aliviar los síntomas existentes de una
- 25 enfermedad o trastorno causado por FKBP) de un agente inhibidor de FKBP de la

invencción. Las cantidades totales del agente inhibidor de FKBP de la invencción y cualquier factor neurotrófico opcional que pueda combinarse con los materiales del portador para producir una forma de dosis única podrán variar dependiendo del organismo receptor en tratamiento y el modo específico de administración.

5 Preferiblemente, todas las composiciones del invento contienen ambos, un agente inhibidor de FKBP y un factor neurotrófico, con el agente inhibidor de FKBP actuando para potenciar la actividad del factor neurotrófico para aumentar la estimulación de crecimiento de neuritas. La cantidad de factor neurotrófico en tales composiciones es ventajosamente menor que la cantidad requerida en monoterapias

10 que utilizan sólo el factor. Preferiblemente, se formulan las composiciones para que se administre una dosis de entre 0,01 y 100 mg/kg por peso corporal por día de un agente inhibidor de FKBP¹², y una dosis de entre 0,01 y 100 µg/kg por peso corporal de un factor neurotrófico se administre por día a un paciente que recibe las composiciones.

Se puede usar una composición farmacéutica de la invención en un método para inhibir la actividad enzimática de la rotamasa de una proteína aglutinante FK-506, que incluye la administración de la composición a un paciente. Las composiciones de la invención también se pueden utilizar para estimular el crecimiento de neuritas en células nerviosas, para estimular regeneración de nervios, o para promover regeneración neuronal. Preferiblemente, la composición incluye también un factor neurotrófico.

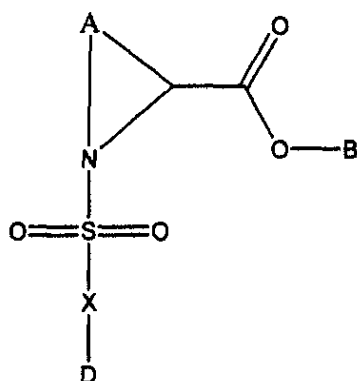
Aunque se ha ilustrado la invención con referencia a realizaciones específicas y preferentes, los expertos en la materia reconocerán que, por ej., por medio de experimentación y práctica rutinaria de la invención, se pueden hacer cambios y modificaciones. Por ejemplo, aquellos con experiencia normal en la materia podrán reconocer que aparentemente se pueden hacer cambios o sustituciones a los

394
25

compuestos de la fórmula (I) y (II) sin afectar adversamente en forma significativa, la eficacia de las composiciones farmacéuticas. Así es que no se intenta que la invención esté limitada por la previamente vista descripción, sino que se define en las reivindicaciones anexas y sus equivalentes.

5 LO QUE SE REIVINDICA ES:

1. Un compuesto de fórmula:

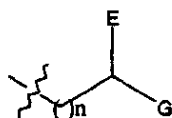


o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, prodroga farmacéuticamente

10 aceptable o un metabolito farmacéuticamente activo del mismo, donde:

A es C₃-C₅ alqueno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adecuados y opcionalmente cualquiera de los grupos CH₂ del grupo alqueno puede ser sustituido por O, S, SO o SO₂;

B es



15

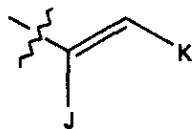
donde E y G son independientemente Ar, H, C₁-C₆ alquilo recto o ramificado, C₁-C₆ alquilo recto o ramificado, C₁-C₆ alquilo o alquilo recto o

alquilo

Incorrecto

395

ramificado que está sustituido con un C₅-C₇ cicloalkilo, C₁-C₆ alkilo o alkenilo recto o ramificado que está sustituido con un C₅-C₇ cicloalkenilo, o Ar sustituido con C₁-C₆



alkilo o alkenilo recto o ramificado, donde, en cada caso, uno o dos de los grupos CH₂ de las cadenas del alkilo o alkenilo pueden ser reemplazados por 1-2 componentes

5 seleccionados del grupo consistente de oxígeno, azufre, SO y SO₂, o

donde J es H, C₁-C₆ alkilo recto o ramificado o C₁-C₆ alkenilo recto o ramificado;

K es Ar o un cicloalkilo de 5-7 miembros sustituido con
10 sustituyentes en las posiciones 3 y 4 que son independientemente seleccionados del grupo consistente de H, OH, -O-(CH₂)_m-alkilo, -O-(CH₂)_m-alkenilo y carbonilo, donde m es 1-4;

donde Ar es seleccionado del grupo consistente de fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, ^{? 6 real}
15 sistemas de anillos heterocíclicos, monocíclicos o bicíclicos, con tamaño de anillos individuales entre 5 o 6 que pueden contener en cada uno o ambos anillos un total de 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, N y S; donde Ar puede contener de uno a tres sustituyentes que son independientemente seleccionados del grupo consistente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, trifluorometilo,
20 trifluorometoxi, C₁-C₆ alkilo recto o ramificado, C₂-C₆ alkenilo recto o ramificado, O-(C₁-C₄ alkilo recto o ramificado), O-(C₂-C₄ alkenilo recto o ramificado), O-bencilo, O-fenilo, 1,2-metilendioxi, amino, carboxilo y fenilo;

n es 0 a 4;

396

D es C₁-C₆ alkilo recto o ramificado, C₁-C₆ alkenilo recto o ramificado, C₅-C₇ cicloalkilo, C₅-C₇ cicloalkenilo sustituido con C₁-C₄ alkilo recto o ramificado o C₁-C₄ alkenilo recto o ramificado, [(C₂-C₄)-alkilo o (C₂-C₄)-alkenilo)]-Ar o Ar; y

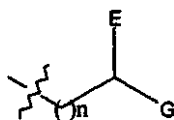
5 X es NR¹⁰ o O, donde R¹⁰ es H o C₁-C₄ alkilo o C₁-C₄ alkenilo.

2. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

10 3. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, donde:

A es seleccionado de un grupo C₃-C₅ alkeno no ramificado donde cualquiera de los grupos CH₂ del grupo alkeno es opcionalmente sustituido por S;

B es



15

donde E es seleccionado de H, bencilo, 3-piridilo, 2-feniletilo y 3-fenilpropilo; G es seleccionado de fenilo, 3-piridilo, 3-fenilpropil, 3-fenoxifenil y 4-fenoxifenil; y n es 0-4;

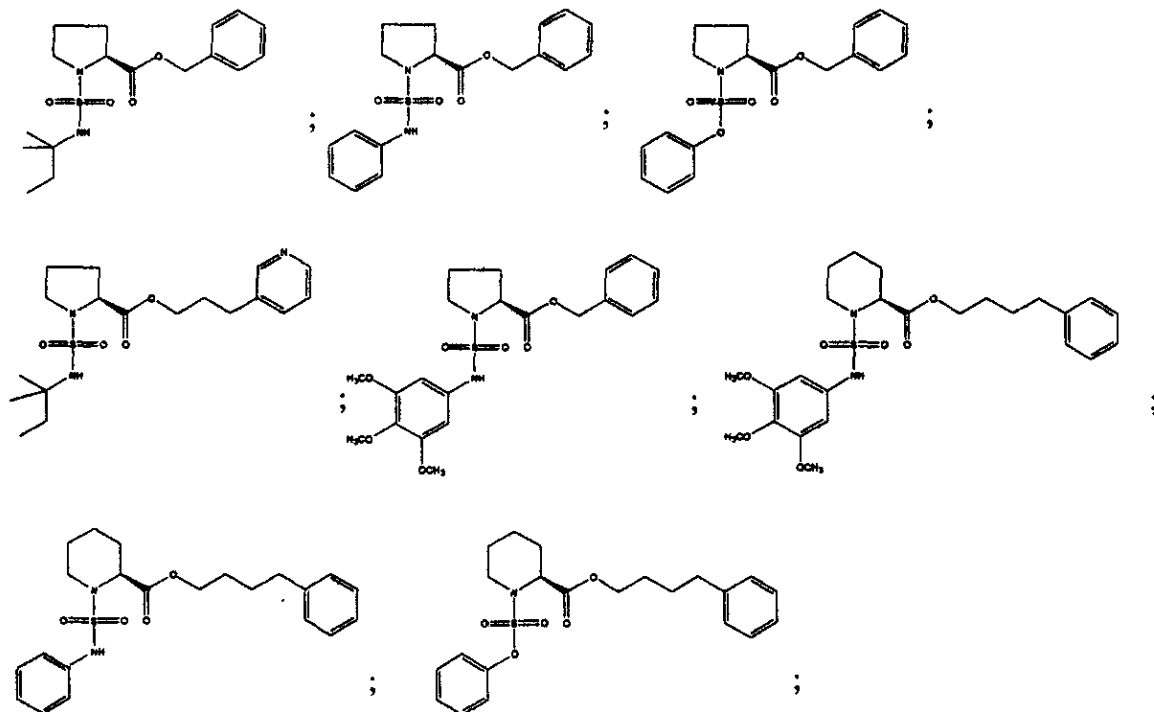
D es seleccionado de fenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 2-tienilo, 20 2,4,6-triisopropilfenilo, 4-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 2-metoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, metilo, 1-naftilo, 8-quinolilo, 1-(5-N,N-dimetilamino)-naftilo, 4-iodofenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, bencilo, 4-nitrofenilo, 2-nitrofenilo, 4-clorofenilo, 1,1-dimetilpropilo y E-estirenilo;

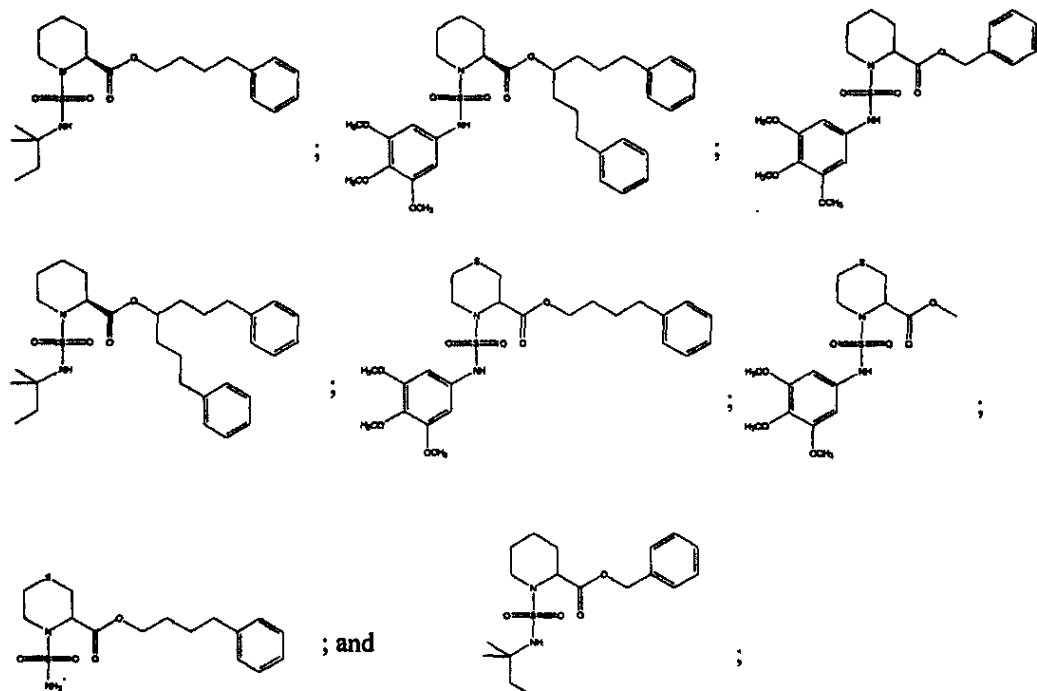
397
15

X es seleccionado de NH y O,
o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del
grupo consistente de:

5

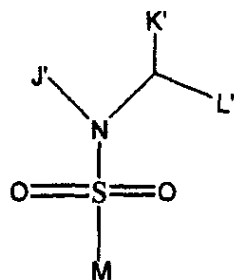




o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

5. Un compuesto de fórmula:

→ Haceta dependiente de Rev. 1.



5 o sal farmacéuticamente aceptable, solvato, prodroga farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente activo del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de tal metabolito, donde: *Grat.*

J' es hidrógeno, o alkilo sustituido o insustituido; ?

K' es alkilo sustituido o insustituido; o ?

10 J' y K' considerados juntos con el átomo de nitrógeno adyacente forman un anillo heterocíclico que puede contener otro heteroátomo;

M es seleccionado del grupo consistente de $-OR_1$, $\begin{array}{c} R' \\ | \\ -N-R_1 \end{array}$, y $\begin{array}{c} R' \\ | \\ -N-NR_1R'' \end{array}$;

donde:

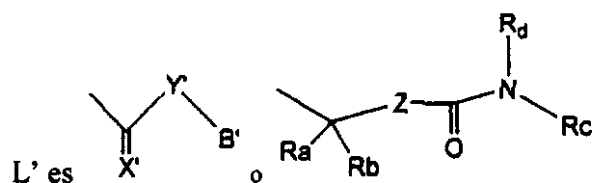
R_1 es hidrógeno, alkilo sustituido o no sustituido, alkenilo, arilo, cicloalkilo, heteroarilo, heterocicloalkilo, o cicloalkenilo, o $C(R^{11})(R^{12})(R^{13})$, donde
 5 R^{11} y R^{12} cada uno independientemente es alkilo sustituido o insustituido, o R^{11} y R^{12} junto con el átomo al que están ligados forman un cicloalkilo, y R^{13} es H, OH, alkilo sustituido o insustituido, arilo, heteroarilo, heterocicloalkilo, o $(CH_2)_n-O-W^1$, donde n es 0, 1, 2, o 3, W^1 es R^2 o $C(O)R^2$, y R^2 es alkilo sustituido o insustituido;

R' es seleccionado del grupo consistente de hidrógeno, alkilo
 10 sustituido o insustituido, hidroxil y amino; o

R_1 y R' considerados juntos con el átomo de nitrógeno adyacente forman un heterociclo sustituido o insustituido;

R'' es hidrógeno o alkilo sustituido o insustituido; o

R_1 y R'' considerados juntos con el átomo de nitrógeno adyacente
 15 forman un heterociclo sustituido o insustituido;



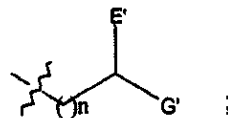
donde X' es seleccionado de O, S y N;

Y' es seleccionado de O, NH, S, un enlace directo y NR_f , donde R_f es
 20 considerados juntos con el átomo de nitrógeno adyacente forman un heterociclo sustituido o insustituido; o

X' y Y' considerados juntos con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un anillo heterocíclico; o

$L'NSO_2M$ pueden formar un anillo;

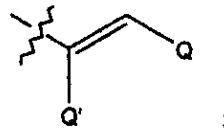
B' es hidrógeno o



n es 0 a 4;

E' y G' son independientemente H, alkilo sustituido o

- 5 insustituido, arilo, heteroarilo, heterocicloalkilo, alkenilo, cicloalkilo, o cicloalkenilo, donde, en cada caso, uno o dos de los grupos CH₂ de las cadenas del alkilo o alkenilo pueden estar reemplazados por 1-2 componentes seleccionados de un grupo consistente de oxígeno, azufre, SO y SO₂, o



10

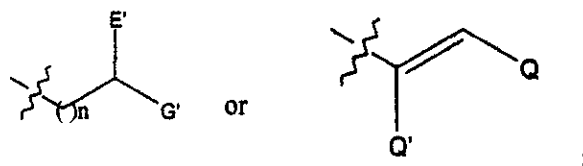
Q' es H, o alkilo o alkenilo sustituido o insustituido;

Q es cicloalkilo sustituido o insustituido, heterocicloalkilo, arilo, o heteroarilo;

- 15 R_a y R_b son independientemente hidrógeno, alkilo o cicloalkilo sustituido o insustituido;

Z es O, NH, CH₂ o NR_c, donde R_c es alkilo sustituido o insustituido; y

R_c y R_d son independientemente hidrógeno,



donde E' , G' , Q' , Q , y n son como se define anteriormente.

5 6. Un compuesto como se define en la reivindicación 5, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 donde,

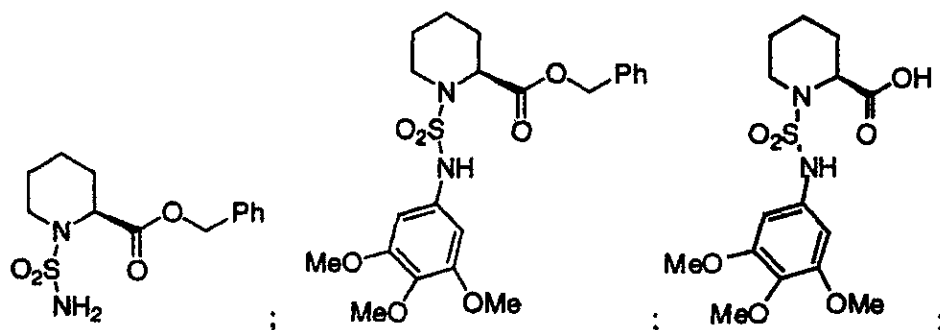
J' y K' forman un anillo heterocíclico;

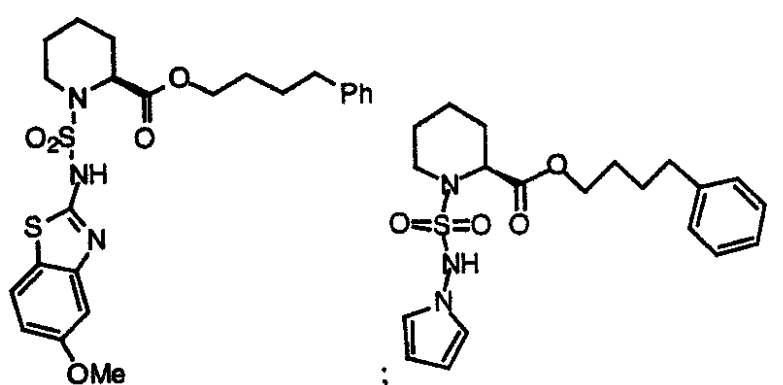
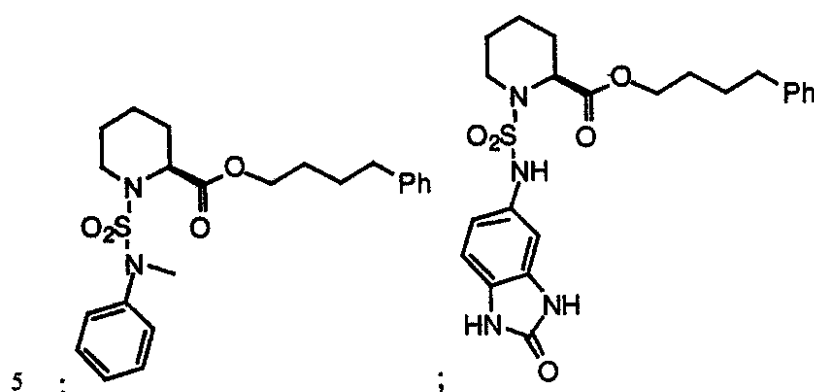
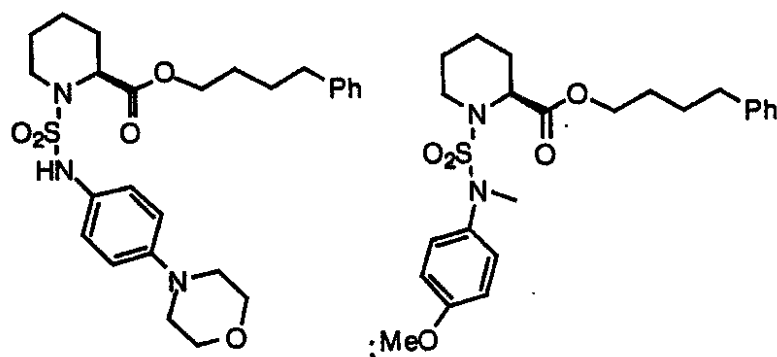
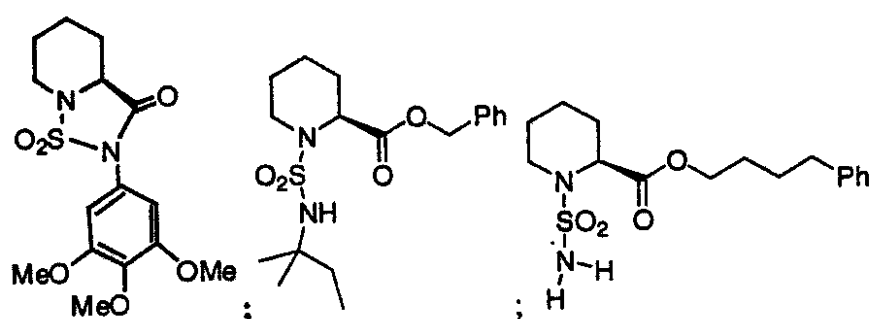
M es $NR'R_1$; y

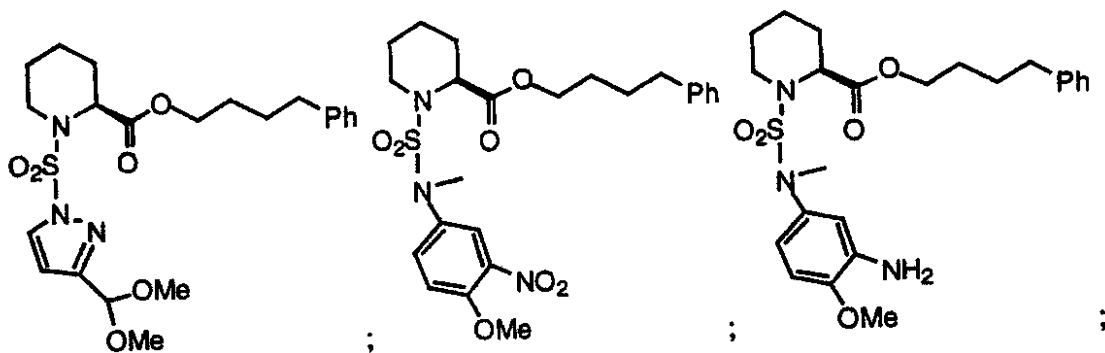
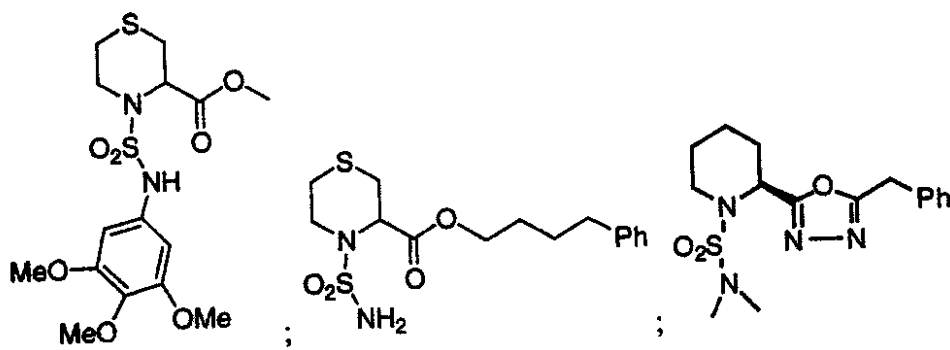
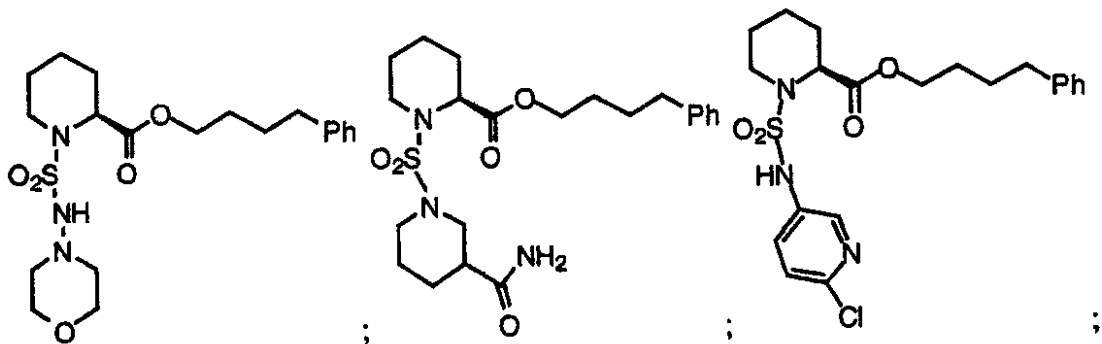
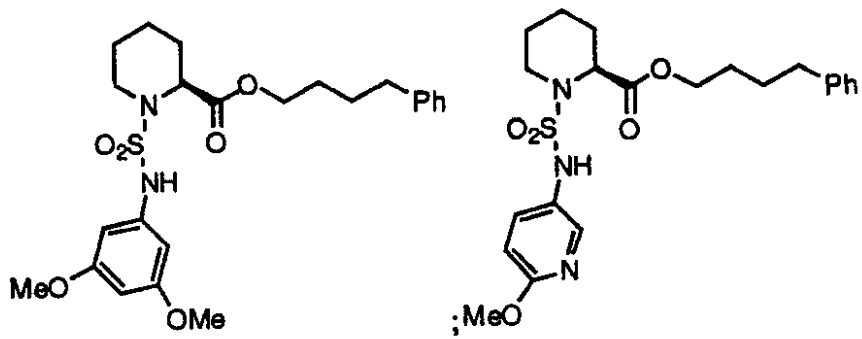
10 L' es $\begin{array}{c} \text{---C---N---B'} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ o $\begin{array}{c} \text{---C---O---B'} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

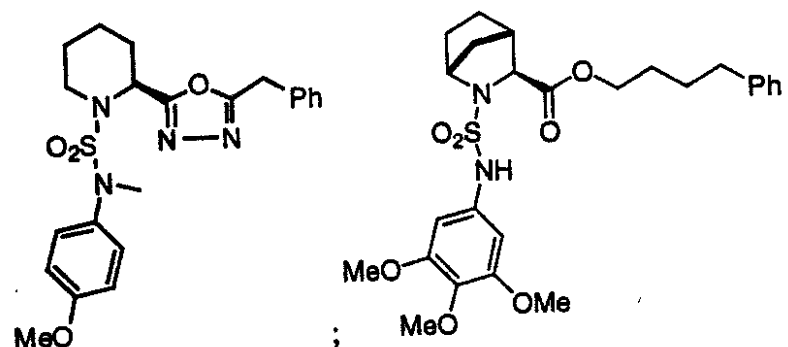
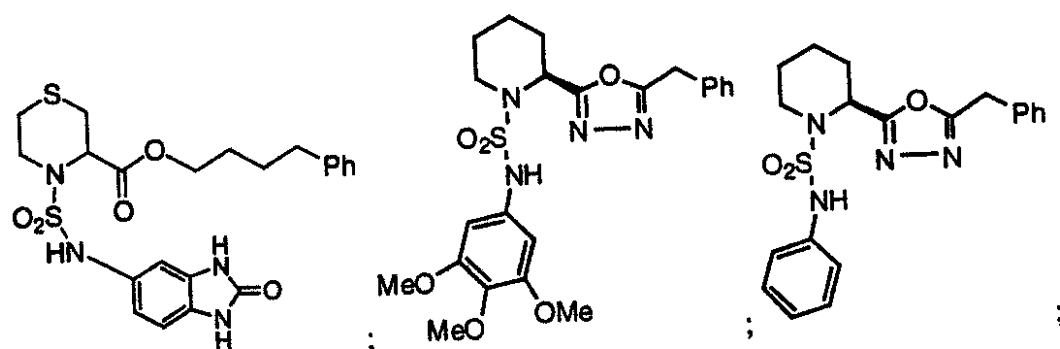
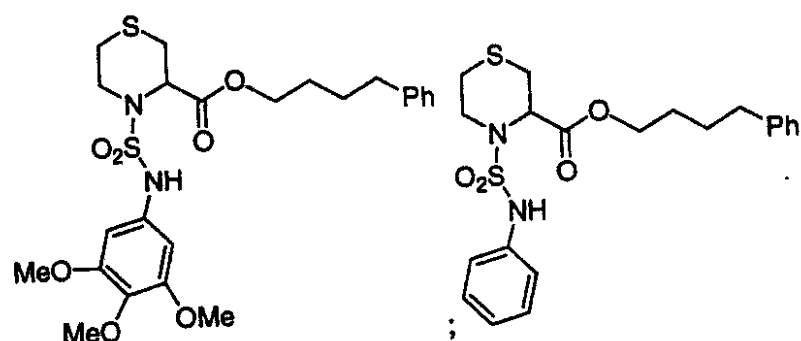
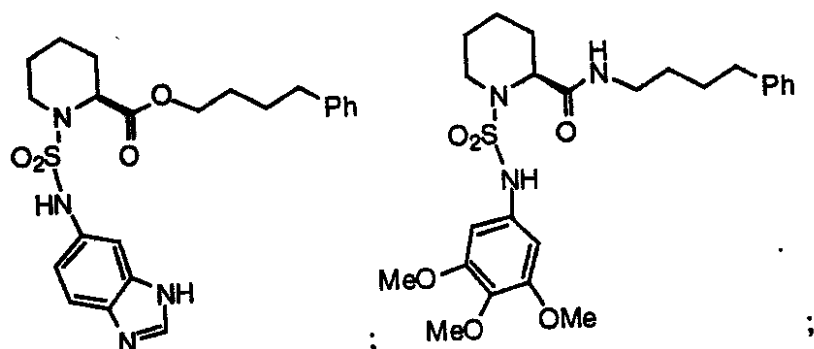
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 seleccionado del

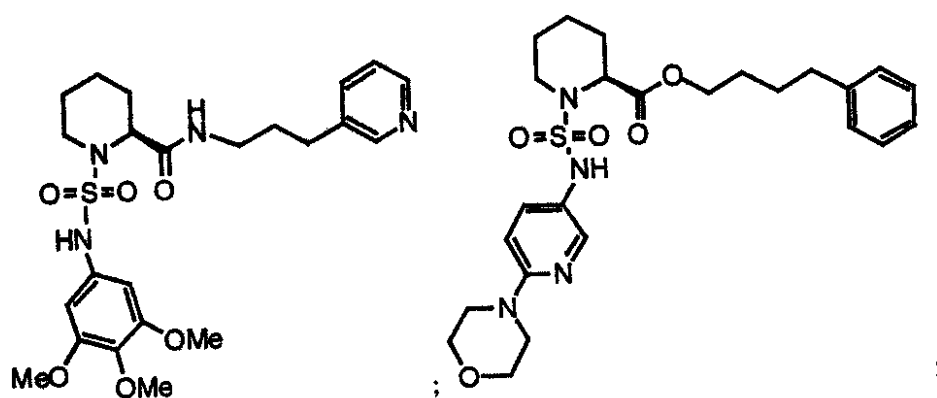
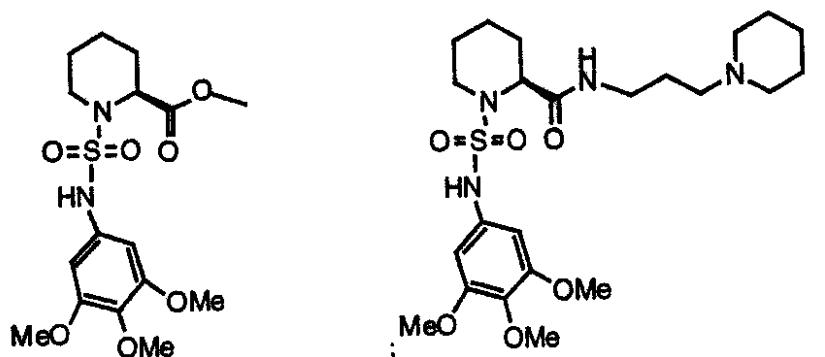
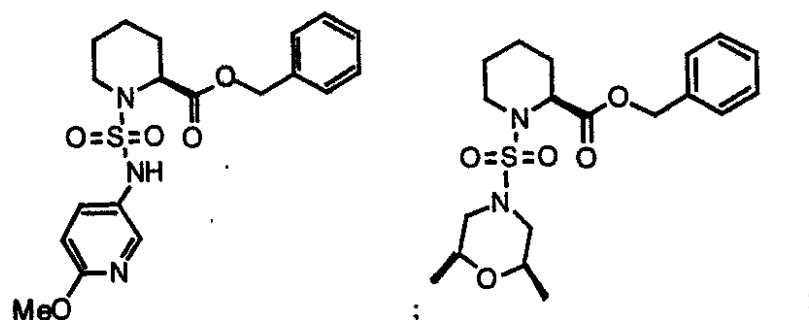
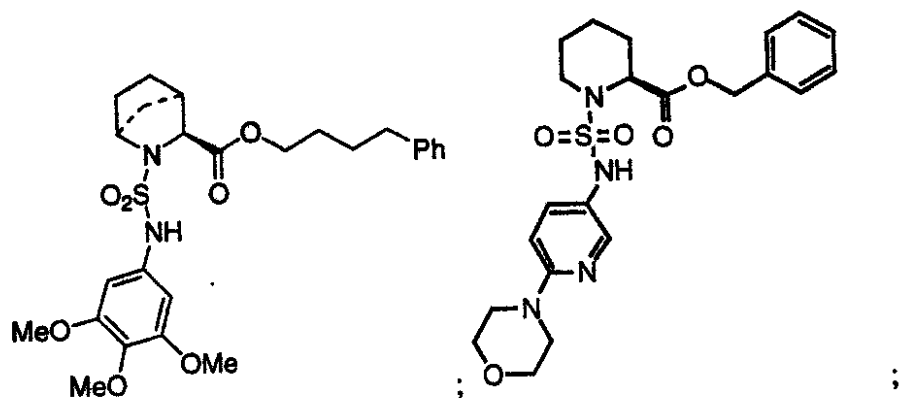
15 grupo consistente de:

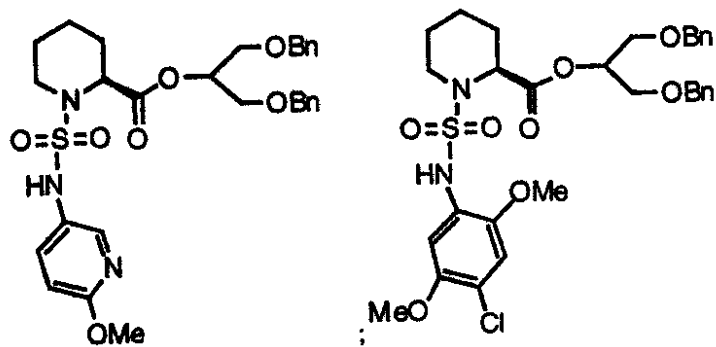
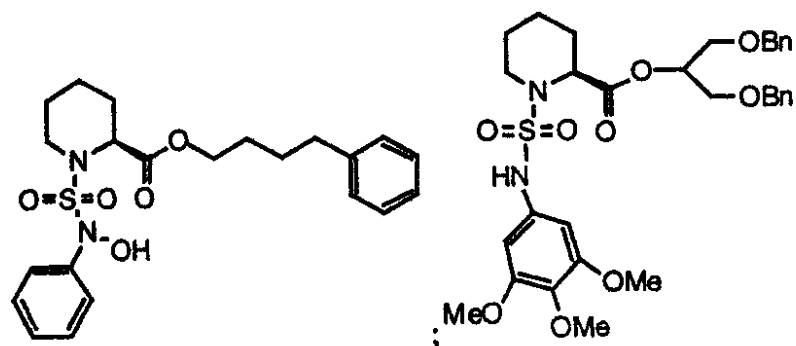
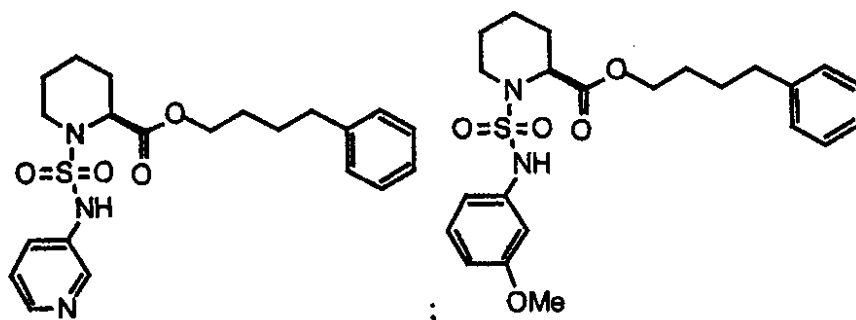
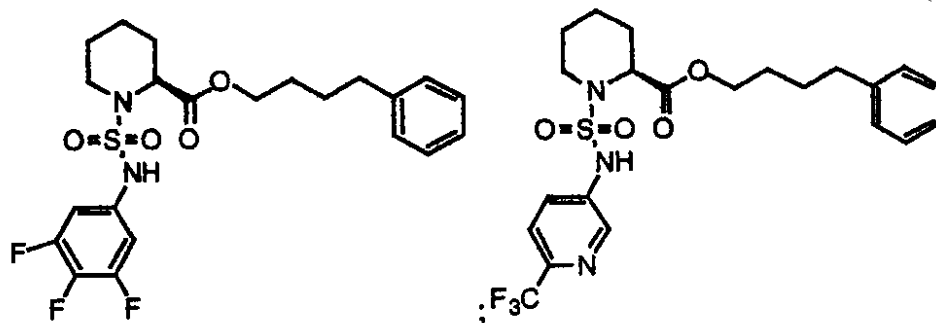


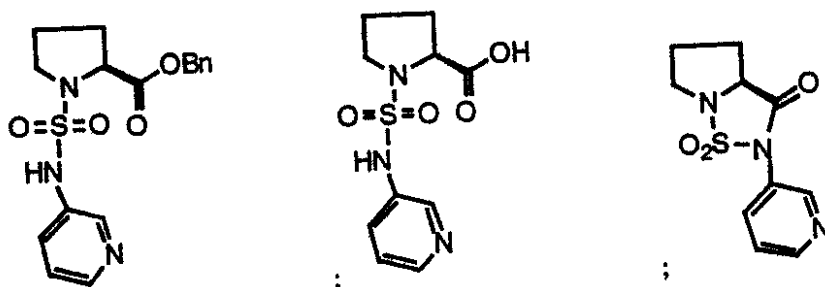
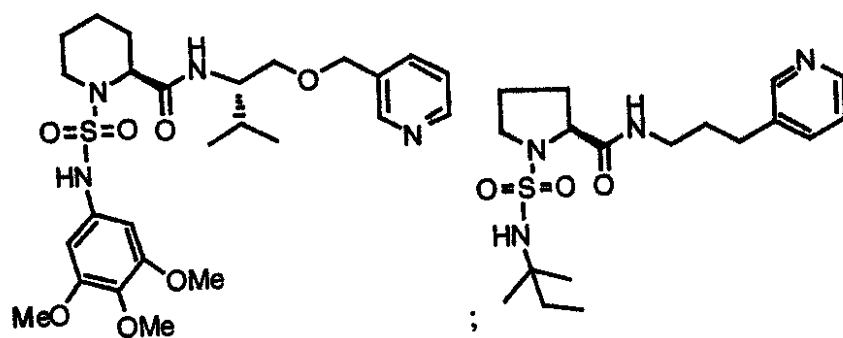
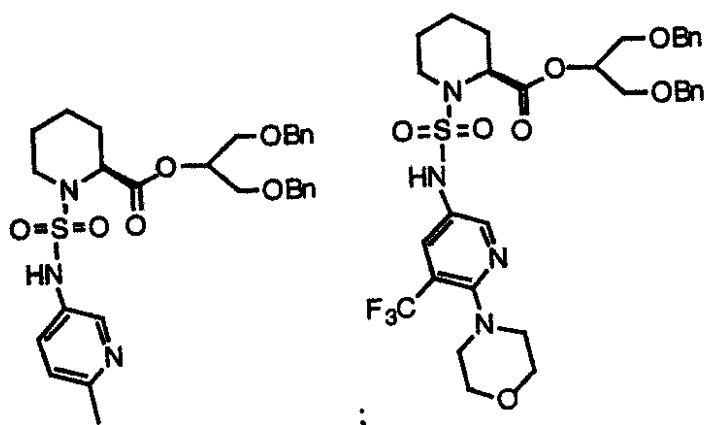
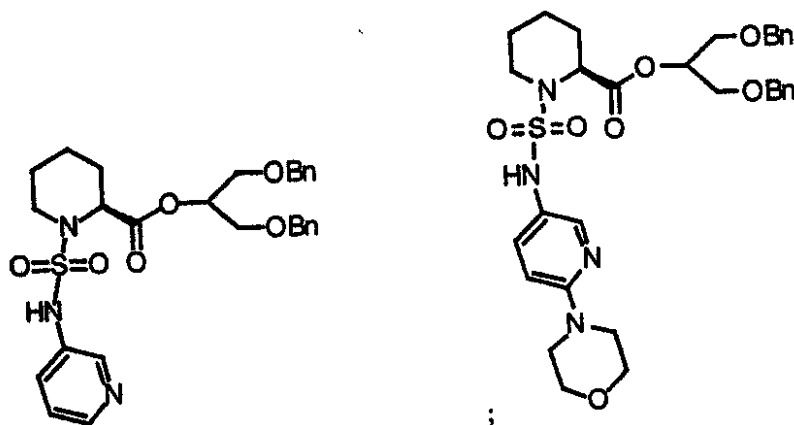


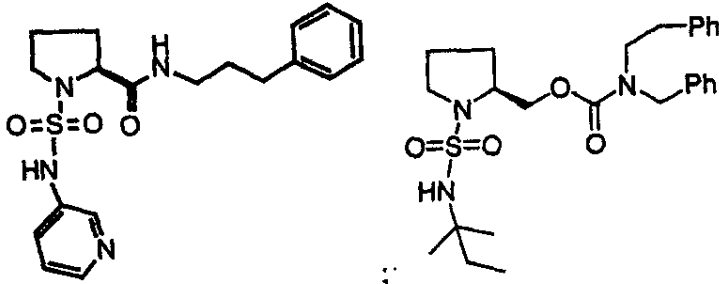






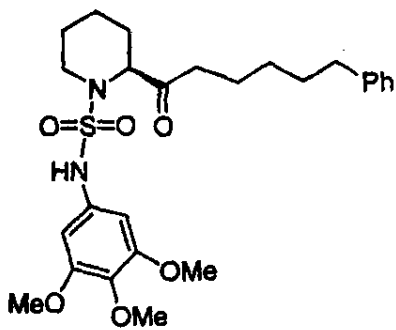






;

; y



;

5 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, sal, solvato, prodroga o metabolito según se reivindica en la reivindicación 1 y un sustrato farmacéuticamente aceptable.

10

10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, conteniendo un factor neurotrófico.

11. Un método de tratar un desorden neurológico en un paciente,
consistente en:
administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, una
sal farmacéuticamente aceptable, una prodroga o un metabolito farmacéuticamente
5 activo del mismo según se reivindica en la reivindicación 1.

12. Un método de acuerdo ala reivindicación 11, donde el desorden es la
pérdida del cabello, fallo de memoria o desorden visual.

- 10 13. Un método de acuerdo con la reivindicación 11, donde el desorden
neurológico es seleccionado de un grupo consistente de neuralgias, distrofia muscular,
parálisis de Bell, myasthenia gravis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de
Alzheimer, esclerosis múltiple, ALS, apoplejía e isquemia asociada con la apoplejía,
parapatía neural, otras enfermedades degenerativas neurales, enfermedades de las
15 neuronas motoras, y daños a nervios incluyendo la médula espinal.

14. Una composición farmacéutica que consta de una cantidad
terapéuticamente eficaz de un compuesto, sal, solvato, prodroga o metabolito según se
reivindica en la reivindicación 5 y un sustrato farmacéuticamente aceptable.

20

15. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14,
que contiene un factor neurotrófico.

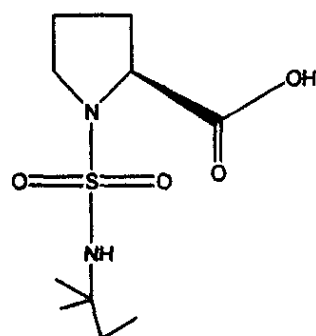
16. Un método de tratar un desorden neurológico en un paciente, que
25 consta de:

administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable, una prodroga o un metabolito farmacéuticamente activo del mismo según se reivindica en la reivindicación 5.

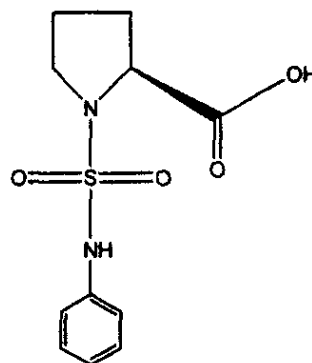
- 5 ~~12~~ 17. Un método de acuerdo con la reivindicación 16, donde el desorden es la pérdida del cabello, fallo de memoria o desorden visual.

- ~~18~~ 18. Un método de acuerdo con la reivindicación 16, donde el desorden neurológico es seleccionado de un grupo consistente de neuralgias, distrofia muscular, parálisis de Bell, myasthenia gravis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, ALS, apoplejía e isquemia asociada con la apoplejía, parapatía neural, otras enfermedades degenerativas neurales, enfermedades de las neuronas motoras, y daños a nervios incluyendo la médula espinal.

- 15 19. Un compuesto seleccionado del grupo consistente de:



and



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, prodroga o metabolito farmacéuticamente activo del mismo.

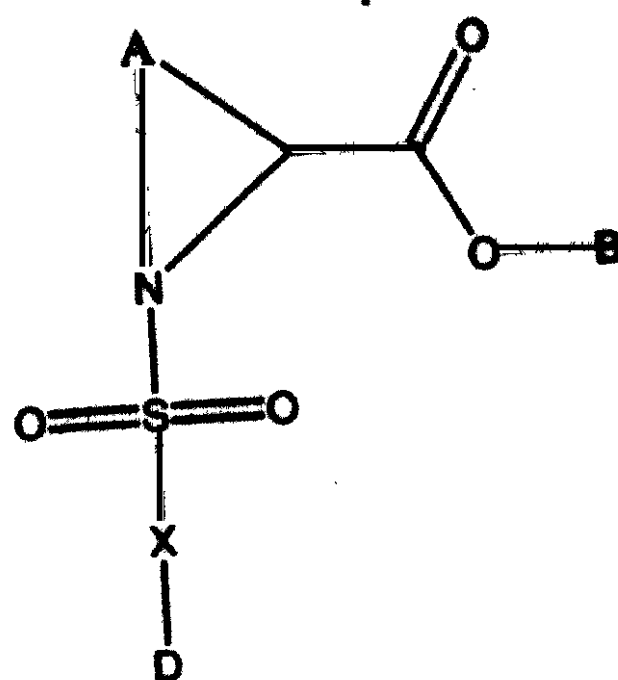
Depend. de?

RESUMEN

El presente invento concierne a métodos, compuestos farmacéuticos y composiciones para estimular la extensión de neuritas en células nerviosas que lleven a la regeneración del nervio. Estos métodos, compuestos y composiciones inhiben la

5 actividad enzimática rotamasa asociada con proteínas ligantes.

411


~~Handwritten signature~~

NOTA: Se retiran los
Folios 366, (Artefi-
cial 12x12) y 372-
374 correspondiente
al extracto para pu-
blicación
16-09-2002
207046.

Folios 368, 369, 371
tarjetas
Gg