Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

EXPEDIENTE Nº 03-69213

TÍTULO Derivados de Glutaramida sustituida con N-Fenpropilciclopentilo Como inhibidores de nep para fsad.

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61 K 31/195

SOLICITANTE Pfizer Inc.

DOMICILIO 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, Estados Unidos de América.

APODERADO Carlos R. Olarte.

BOGOTÁ, D. C. Agosto 12, 2003.

02038

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 069213 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03069213 00000000 Folios: 238
Fecha (AMD): 2003-08-12 17:17:15
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) SOLICITUD DE :

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[ ] Capítulo I. [X] Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: PFIZER INC.

Dirección: 235 Eastr 42 nd Street, New York, New York 10017, Estados Unidos de America.

Nacionalidad o Domicilio:

Lugar de Constitución: New York; Estados Unidos de América.

Teléfono: Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C. [ ] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ]

Cual

Número

(3) REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre C, Calle 100 No. 8A-55 Piso 10.

Teléfono: 6386200 Fax: 6386201

E-Mail: filings@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACION

C.C. [X] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ]

Cual

Número 79.782.747 Bta TP 74.295

(4) INVENTOR (ES) (72)

Nombre: STEPHEN CHALLENGER, ANDREW SIMON COOK, ADAM THOMAS GILLMORE, DONALD STUART MIDDLETON, DAVID CAMERON PRYDE, ALAN STOBIE.

Dirección: Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Reino Unido

Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA

(5) PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/IB02/00807 Fecha Marzo 18, 2002

Publicación Internacional No. WO 02/079143 Fecha Octubre 10, 2002

(6) Título (54) DERIVADOS DE GLUTARAMIDA SUSTITUIDA CON N-FENPROPILCICLOPENTILO COMO INHIBIDORES DE NEP PARA FSAD.

(7) Clasificación Internacional (51) A61 K 31/195

(8) Prioridad

SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
GB	Marzo 28, 2001	0107750.2
GB	Mayo 30, 2001	0113112.7
GB	Agosto 17, 2001	0120152.4

(9) Comprobante de pago No. 55265 **Fecha** 08-08-03

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

(10) **ANEXOS**

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- [X] Poderes, si fuere el caso
- [X] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [ ] Declaraciones
- [X] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [X] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- [ ] Arte final 12 x 12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [X] Otros: BUSQUEDA INTERNACIONAL

(11) **FIGURA CARATERISTICA**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 74.782.747 de Btá T.P. 74.295

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

Tabla de Contenido

1	COMPORBANTE DE PAGO
2	PODER
3	DOCUMENTO DE CESION
4	SOLICITUD INTERNACIONAL
5	TRADUCCION DE LA SOLICITUD
6	COPIA DEL EXAMEN PRELIMINAR
7	BUSQUEDA INTERNACIONAL
8	
9	
10	
11	
12	

Guías clasificadoras a Color

MyM

3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03069213 00000000 Folios: 238
Fecha (AMD): 2003-08-12 17:17:15
NIT : 800176089-2 Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 55,265
FECHA : AGOSTO 8 DE 2003

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
[redacted]DERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	15117336	08/08/2003	3,400,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
			TOTAL : $	400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

5

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

PFIZER INC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejercía funciones de Asistente General Consejero de Patentes la Compañía Pfizer Inc., con sede en Nueva York, Nueva York, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
   Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210434
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

COMO NOTARIA ONCE DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
28 JUL 2003
BOGOTA, D.C. COLOMBIA
NAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

Si el documento se usa en un pais que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el pais.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlen Neira C.

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

6

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

Pfizer Inc.

domiciled in

235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications 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 objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

Pfizer Inc.

domiciliado en

235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede 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 lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma: ____________________

Date/Fecha: July 14, 2003

City,Country/Ciudad,País: New York, USA

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
28 JUL 2003
BOGOTA

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003
The undersigned Notary Public certifies:

1. That J. Trevor Lumb
of legal age and domiciled in New York, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Assistant General Patent Counsel of Pfizer Inc.

3. That Pfizer Inc.,
having its principal place of business located in
New York, New York, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legitima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This 14th Day Of July 2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE CIRCULO DAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
29 JUL 2003
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
DR. NAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

8

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
   Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by / a été signé par **K Greenwood**

3. Acting in the capacity of / agissant en qualité de **Notary Public**

4. Bears the seal/stamp of / est revêtu du sceau/timbre de **The Said Notary Public**

5. at London/à Londres

   Certified/Attesté
6. the/le **17 July 2003**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs / par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G210434**

9. Stamp: / timbre:

10. Signature: **R. Bawden**

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE LONDON

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

...OMO NOTARIO ONCE DE ESTE ...CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA ...OTOCOPIA COINCIDE CON EL ...GINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
28 JUL 2003
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
... NAVARRO DE BAUTISTA
... NOTARIA ONCE (11)

10

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia PCS10967AJER

CESION A PFIZER LIMITED **CO-1**

Por una contraprestación valiosa pagada a nosotros, por PFIZER LIMITED, una compañía organizada bajo las leyes de Inglaterra, cuya dirección postal completa es: Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ Reino Unido, por el presente nosotros vendemos y cedemos a la mencionada PFIZER LIMITED, todos nuestros derechos, título e interés en y referente a nuestra invención para una mejora nueva y útil en DERIVADOS GLUTARAMIDA SUSTITUIDOS N-FENPROPILCICLOPENTIL COMO INHIBIDORES NEP PARA FSAD (N-phenpropylcyclopentyl- Sustituted Glutaramide Derivatives as NEP inhibitors for FSAD) en cuanto a la República de Colombia, tan totalmente como se describe en la especificación, y por el presente nosotros autorizamos y solicitamos al Comisionado de patentes de Colombia que expida tal patente a la mencionada PFIZER LIMITED, de acuerdo con esta cesión.

En testimonio de lo anterior, firmamos en estas fechas:

Lugar, fecha y Nombre
Sandwich, Kent, Inglaterra, 31 enero de 2002- Stephen Challenger
Sandwich, Kent, Inglaterra, 31 enero de 2002- Andrew Simon Cook
Sandwich, Kent, Inglaterra, 31 enero de 2002- Adam Thomas Gillmore
Sandwich, Kent, Inglaterra, 31 enero de 2002- Donald Stuart Middleton
Sandwich, Kent, Inglaterra, 31 enero de 2002- David Cameron Pryde
Sandwich, Kent, Inglaterra, 31 enero de 2002- Alan Stobie

Sello notarial: Certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 8 febrero de 2002 por el Notario Kenneth Greenwood- Horne Engall & Freeman. Sello Notario Público en alto relieve.
En el reverso **APOSTILLA**

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
   Este documento Público 2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones Notario Público 4. Lleva el sello de tal Notario Público
   CERTIFICADO 5. En Londres 6. El 8 de Febrero de 2002
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad. 8. No. G989248
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de T.S. Cunningham - Por Secretario de Estado

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductora e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

CESION A PFIZER INC. PC10967AJER
CO-1

Por una contraprestación valiosa pagada a mi, por PFIZER INC.,una compañía organizada bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, cuya dirección es: 235 East 42nd St.Nueva York, Nueva York 10017, Estados Unidos de América, por el presente yo vendo y cedo a la mencionada PFIZER INC., todos mis derechos, título e interés en y referente a mi invención para una mejora nueva y útil en DERIVADOS GLUTARAMIDA SUSTITUIDOS N-FENPROPILCICLOPENTIL COMO INHIBIDORES NEP PARA FSAD (N-phenpropylcyclopentyl- Substituted Glutaramide Derivatives as NEP inhibitors for FSAD) en cuanto a la República de Colombia, tan totalmente como se describe en la especificación, y por el presente autorizo y solicito al Comisionado de patentes de Colombia que expida tal patente a la mencionada PFIZER INC., conforme a esta cesión. En testimonio, firmo en fecha: PFIZER LIMITED

Sandwich, Kent, Inglaterra, 31 enero de 2002- David J. Wood, Director Ejecutivo, Departamento de Patentes Reino Unido.

Sello notarial: Certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 8 febrero, 2002 por el Notario Kenneth Greenwood- Horne Engall & Freeman. Sello Notario Público en alto relieve dorado.

En el reverso **APOSTILLA**

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
   Este documento Público 2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones Notario Público 4. Lleva el sello de tal Notario Público
   CERTIFICADO 5. En Londres 6. El 8 de Febrero de 2002
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad. 8. No. G989229
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de T.S. Cunningham - Por Secretario de Estado

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 28 de julio-2003.

Marlen Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

112

PCS10967AJER

12

CO-1

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER LIMITED** a corporation organized under the laws of **England** whose full post office address is **Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom,** I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER LIMITED**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **N-PHENPROPYLCYCLOPENTYL - SUBSTITUTED GLUTARAMIDE DERIVATIVES AS NEP INHIBITORS FOR FSAD** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER LIMITED** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Stephen Challenger

Sandwich, Kent, England 31 January 2002 - Stephen CHALLENGER

Andrew Cook

Sandwich, Kent, England 31 January 2002 - Andrew Simon COOK

Adam Gillmore

Sandwich, Kent, England 31 January 2002 - Adam Thomas GILLMORE

Donald Stuart Middleton

Sandwich, Kent, England 31 January 2002 - Donald Stuart MIDDLETON

Sandwich, Kent, England 31 January 2002 - David Cameron PRYDE

Sandwich, Kent, England 31 January 2002 - Alan STOBIE

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This 8th Day Of July 2002

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN

7829

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by / a été signé par **K Greenwood**

3. Acting in the capacity of / agissant en qualité de **Notary Public**

4. Bears the seal/stamp of / est revêtu du sceau/timbre de **The Said Notary Public**

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le **08 February 2002**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G989248**

9. Stamp:
timbre:

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE LONDON

10. Signature: **T. S. Cunningham**

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

PCS10967AJER

CO-1X

13

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER INC., a corporation organized under the laws of the State of Delaware, United States of America of 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, United States of America,** I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in

N-PHENPROPYLCYCLOPENTYL - SUBSTITUTED GLUTARAMIDE DERIVATIVES AS NEP INHIBITORS FOR FSAD

so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER INC.** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

PFIZER LIMITED

D. J. Wood

Sandwich, Kent, England 31 January 2002 - **DAVID J. WOOD, EXECUTIVE DIRECTOR, UK PATENT DEPARTMENT**

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This 8th Day Of January 2002

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
   Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **K Greenwood**
   a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
   agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
   est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le **08 February 2002**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
   par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G989229**

9. Stamp:
   timbre:

10. Signature: **T. S. Cunningham**

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE LONDON

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

PCS10967

15.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
10 October 2002 (10.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/079143 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07C 235/82, 255/60, C07D 231/56, 311/74, C07C 323/40, C07D 307/79, 213/40, 215/12, 319/20, 317/52, A61K 31/195, 31/335, 31/41, 31/435, A61P 15/00

(21) International Application Number: PCT/IB02/00807

(22) International Filing Date: 18 March 2002 (18.03.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

0107750.2	28 March 2001 (28.03.2001)	GB
0113112.7	30 May 2001 (30.05.2001)	GB
0120152.4	17 August 2001 (17.08.2001)	GB

(71) Applicant *(for GB only)*: **PFIZER LIMITED** [GB/GB]; Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(71) Applicant *(for all designated States except GB. US)*: **PFIZER INC.** [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **CHALLENGER, Stephen** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). **COOK, Andrew, Simon** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). **GILLMORE, Adam, Thomas** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). **MIDDLETON, Donald, Stuart** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). **PRYDE, David, Cameron** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). **STOBIE, Alan** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(74) Agents: **RUDDOCK, Keith, S.** et al.; Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/079143 A1

(54) Title: N-PHENPROPYLCYCLOPENTYL-SUBSTITUTED GLUTARAMIDE DERIVATIVES AS NEP INHIBITORS FOR FSAD

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I) for treating for example sexual dysfunction, wherein R^1 is optionally substituted C_{1-6}alkyl, optionally substituted carbocyclyl, optionally substituted heterocyclyl, hydrogen, C_{1-6}alkoxy, $-NR_2R^3$ or $-NR^4SO_2R^5$; X is the linkage $-(CH_2)_n-$ or $-(CH_2)_q-O-$ (wherein Y is attached to the oxygen); wherein one or more hydrogen atoms in linkage X may be replaced independently by C_{1-4}alkoxy; hydroxy; hydroxy(C_{1-3}alkyl); C_{3-7}cycloalkyl; carbocyclyl; heterocyclyl; or by C_{1-4}alkyl optionally substituted by one or more fluoro or phenyl groups; n is 3, 4, 5, 6, or 7; and q is 2, 3, 4, 5 or 6; and Y is phenyl or pyridyl, each of which may be substituted; or two R^8 groups on adjacent carbon atoms together with the interconnecting carbon atoms may form a fused optionally substituted 5- or 6-membered carbocyclic or heterocyclyic ring.

16

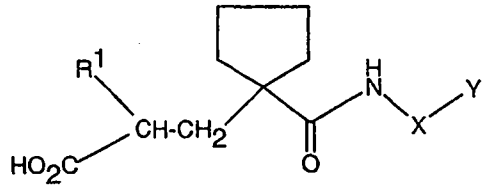
N-Phenpropylcyclopentyl-Substituted Glutaramide Derivatives as NEP Inhibitors for FSAD

The invention relates to inhibitors of neutral endopeptidase enzyme (NEP), uses thereof, processes for the preparation thereof, intermediates used in the preparation thereof and compositions containing said inhibitors. These inhibitors have utility in a variety of therapeutic areas including the treatment of male and female sexual dysfunction, particularly female sexual dysfunction (FSD), especially wherein the FSD is female sexual arousal disorder (FSAD).

NEP inhibitors are disclosed in WO 91/07386 and WO 91/10644.

The use of NEP inhibitors for treating FSD is disclosed in EP1 097 719-A1.

According to a first aspect, the invention provides a compound of formula (I), a pharmaceutically acceptable salt, solvate, polymorph or prodrug thereof;



(I)

wherein

R^1 is C_{1-6}alkyl which may be substituted by one or more substituents, which may be the same or different, selected from the list: halo, hydroxy, C_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, carbocyclyl (preferably C_{3-7}cycloalkyl, C_{3-7}cycloalkenyl or phenyl), carbocyclyloxy (preferably phenoxy), C_{1-4}alkoxycarbocyclyloxy (preferably C_{1-4}alkoxyphenoxy), heterocyclyl, heterocyclyloxy, $-NR^2R^3$, $-NR^4COR^5$, $-NR^4SO_2R^5$, $-CONR^2R^3$, $-S(O)_pR^6$, $-COR^7$ and $-CO_2(C_{1-4}$alkyl); or R^1 is carbocyclyl (preferably C_{3-7}cycloalkyl or phenyl) or heterocyclyl, each of which may be substituted by one or more substituents from said list, which substituents may be the same or different, which list further includes C_{1-6}alkyl; or R^1 is hydrogen, C_{1-6}alkoxy, $-NR^2R^3$ or $-NR^4SO_2R^5$;

wherein

R^2 and R^3, which may be the same or different, are carbocyclyl (preferably C_{3-7}cycloalkyl or phenyl) or heterocyclyl (each of which may be substituted by C_{1-4}alkyl, hydroxy or C_{1-4}alkoxy); or are hydrogen or C_{1-4}alkyl; or R^2 and R^3 together with the nitrogen to which they are attached form a pyrrolidinyl, piperidino, morpholino, piperazinyl or *N*-(C_{1-4}alkyl)piperazinyl group;

R^4 is hydrogen or C_{1-4}alkyl;

R^5 is C_{1-4}alkyl, CF_3, carbocyclyl (preferably phenyl), C_{1-4}alkylcarbocyclyl (preferably C_{1-4} alkylphenyl), C_{1-4}alkoxycarbocyclyl (preferably C_{1-4}alkoxyphenyl), heterocyclyl, C_{1-4}alkoxy or -NR^2R^3;

R^6 is C_{1-4}alkyl, carbocyclyl (preferably phenyl), heterocyclyl or NR^2R^3; and

R^7 is C_{1-4}alkyl, carbocyclyl (preferably C_{3-7}cycloalkyl or phenyl) or heterocyclyl;

p is 0, 1, 2 or 3;

X is the linkage -$(CH_2)_n$- or -$(CH_2)_q$-O- (wherein Y is attached to the oxygen); wherein one or more hydrogen atoms in linkage X may be replaced independently by C_{1-4}alkoxy; hydroxy; hydroxyC_{1-3}alkyl; C_{3-7}cycloalkyl; carbocyclyl; heterocyclyl; or by C_{1-4}alkyl optionally substituted by one or more fluoro or phenyl groups; n is 3, 4, 5, 6 or 7; and q is 2, 3, 4, 5 or 6; and

Y is phenyl or pyridyl, each of which may be substituted by one or more groups R^8 which may be the same or different, wherein R^8 is hydroxy; mercapto; halogen; cyano; acyl; amino; mono(C_{1-4}alkyl)amino; di(C_{1-4}alkyl)amino; carbocyclyl or heterocyclyl (either of which is optionally substituted by C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkylthio or halogen); C_{1-6}alkoxy; phenoxy; C_{1-6}alkylthio; phenylthio; or alkyl optionally substituted by C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkylthio, halogen or phenyl; or

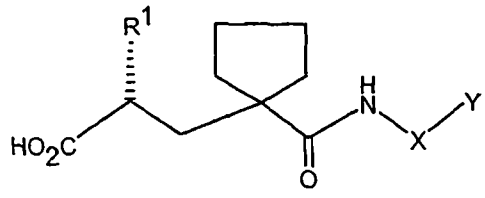
two R^8 groups on adjacent carbon atoms together with the interconnecting carbon atoms may form a fused 5- or 6-membered carbocyclic or heterocyclyic ring, optionally substituted by C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkylthio or halogen.

Preferably R^1 is hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-3}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxyC_{1-3}alkyl or C_{1-6}alkyl substituted by phenyl.

More preferably R^1 is hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-3}alkyl (preferably methoxyC_{1-3}alkyl) or C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxyC_{1-3}alkyl (preferably methoxyethoxymethyl).

More preferably still R^1 is C_{1-4}alkyl (preferably propyl) or C_{1-6}alkoxyC_{1-3}alkyl (preferably methoxyC_{1-3}alkyl, more preferably methoxyethyl).

A preferred group of compounds are of formula Ia:



(Ia)

Preferably n is 3 or 4, more preferably 3.

Preferably q is 2 or 3, more preferably 2.

Preferably X is $-(CH_2)_n-$ wherein one or more hydrogen atoms in linkage X may be replaced by one or more of the groups defined for X in the first aspect.

Preferably R^8 is C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, hydroxy, mercapto, halo, cyano, carbocyclyl or heterocyclyl; or two R^8 groups on adjacent carbon atoms together with the interconnecting carbon atoms may form a fused 5- or 6-membered carbocyclic or heterocyclyic ring, optionally substituted by C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkylthio or halogen.

When R^8 is carbocyclyl, preferred groups are cyclopentyl, cyclopropyl, cyclohexyl or phenyl.

When R^8 is heterocyclyl, preferred groups are pyridyl, oxadiazolyl, pyrazolyl or triazolyl.

When Y is phenyl and two R^8 groups on adjacent carbon atoms together with the interconnecting carbon atoms form a fused 5- or 6-membered carbocyclic or heterocyclyic ring, preferred fused ring systems are naphthyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzisoxazolyl, dihydrobenzofuranyl, benzoxazolyl, indanyl, benzisothiazolyl and benzothiazolyl.

Preferred compounds of the invention are:

(*2R*)-2-{[1-({[3-(4-methoxyphenyl)propyl]amino}carbonyl)cyclopentyl]methyl}pentanoic acid (Example 16),

3-{[1-({[3-(4-methoxyphenyl)propyl]amino}carbonyl)cyclopentyl]propanoic acid (Example 18),

3-{[1-({[3-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)propyl]amino}carbonyl)cyclopentyl]propanoic acid (Example 21),

2-{[1-({[3-(4-chlorophenyl)propyl]amino}carbonyl)cyclopentyl]methyl}-4-methoxybutanoic acid (Example 15),

2-{[1-({[3-(4-fluorophenyl)propyl]amino}carbonyl)cyclopentyl]methyl}-4-methoxybutanoic acid (Example 4),

4-methoxy-2-{[1-({[3-(4-methoxyphenyl)propyl]amino}carbonyl)cyclopentyl]-methyl}butanoic acid (Example 1),

2-{[1-({[3-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)propyl]amino}carbonyl)cyclopentyl]-methyl}-4-methoxybutanoic acid (Example 11),

(*2S*)-2-{[1-({[3-(4-chlorophenyl)propyl]amino}carbonyl)cyclopentyl]methyl}-4-methoxybutanoic acid (Example 22), and

(2S)-2-{[1-({[3-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)propyl]amino}carbonyl)cyclopentyl]-methyl}-4-methoxybutanoic acid (Example 25).

A particularly preferred compound is (*2S*)-2-{[1-({[3-(4-chlorophenyl)propyl]amino} carbonyl)cyclopentyl]methyl}-4-methoxybutanoic acid (Example 22).

Unless otherwise indicated, any alkyl group may be straight or branched and is of 1 to 6 carbon atoms, preferably 1 to 4 and particularly 1 to 3 carbon atoms.

Unless otherwise indicated, any carbocyclyl group contains 3 to 8 ring-atoms, and may be saturated, unsaturated or aromatic. Preferred saturated carbocyclyl groups are cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl. Preferred unsaturated carbocyclyl groups contain up to 3 double bonds. A preferred aromatic carbocyclyl group is phenyl. The term carbocylic should be similarly construed. In addition, the term carbocyclyl includes any fused combination of carbocyclyl groups, for example naphthyl, phenanthryl, indanyl and indenyl.

Unless otherwise indicated, any heterocyclyl group contains 5 to 7 ring-atoms up to 4 of which may be hetero-atoms such as nitrogen, oxygen and sulfur, and may be saturated, unsaturated or aromatic. Examples of heterocyclyl groups are furyl, thienyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, dioxolanyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, pyranyl, pyridyl, piperidinyl, dioxanyl, morpholino, dithianyl, thiomorpholino, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, piperazinyl, sulfolanyl, tetrazolyl, triazinyl, azepinyl, oxazepinyl, thiazepinyl, diazepinyl and thiazolinyl. In addition, the term heterocyclyl includes fused heterocyclyl groups, for example benzimidazolyl, benzoxazolyl, imidazopyridinyl, benzoxazinyl, benzothiazinyl, oxazolopyridinyl, benzofuranyl, quinolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, dihydroquinazolinyl, benzothiazolyl, phthalimido, benzofuranyl, benzodiazepinyl, indolyl and isoindolyl. The term heterocyclic should be similarly construed.

Halo means fluoro, chloro, bromo or iodo.

For the avoidance of doubt, unless otherwise indicated, the term substituted means substituted by one or more defined groups. In the case where groups may be selected from a number of alternatives groups, the selected groups may be the same or different.

For the avoidance of doubt, the term independently means that where more than one substituent is selected from a number of possible substituents, those substituents may be the same or different.

The pharmaceutically or veterinarily acceptable salts of the compounds of formula I which contain a basic centre are, for example, non-toxic acid addition salts formed with inorganic acids such as hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, sulfuric and phosphoric acid, with carboxylic acids or with organo-sulfonic acids. Examples include the HCl, HBr,

HI, sulfate or bisulfate, nitrate, phosphate or hydrogen phosphate, acetate, benzoate, succinate, saccharate, fumarate, maleate, lactate, citrate, tartrate, gluconate, camsylate, methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate and pamoate salts. Compounds of the invention can also provide pharmaceutically or veterinarily acceptable metal salts, in particular non-toxic alkali and alkaline earth metal salts, with bases. Examples include the sodium, potassium, aluminium, calcium, magnesium, zinc, diolamine, olamine, ethylenediamine, tromethamine, chloine, megulamine and diethanolamine salts. For reviews on suitable pharmaceutical salts see Berge *et al*, J. Pharm, Sci., 66, 1-19, 1977; P L Gould, International Journal of Pharmaceutics, 33 (1986), 201-217; and Bighley *et al*, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker Inc, New York 1996, Volume 13, page 453-497.

Hereinafter, the compounds, their pharmaceutically acceptable salts, their solvates and polymorphs, defined in any aspect of the invention or preferred embodiment (except intermediate compounds in chemical processes) are referred to as "compounds of the invention".

The pharmaceutically acceptable solvates of the compounds of the invention include hydrates thereof.

The compounds of the invention and intermediates may possess one or more chiral centres and so exist in a number of stereoisomeric forms. All stereoisomers and mixtures thereof are included in the scope of the present invention.

Individual enantiomers may be obtained by a variety of techniques known to the skilled chemist, such as by high pressure liquid chromatography (HPLC) of the corresponding racemate using a suitable chiral support or by fractional crystallisation of the diastereoisomeric salts formed by reaction of the corresponding racemate with a suitable optically active base, as appropriate. A preferred optically active base is pseudoephedrine (see Preparation 69).

Separation of diastereoisomers may be achieved by conventional techniques, e.g. by fractional crystallisation, chromatography or H.P.L.C.

The compounds of the invention may exist in one or more tautomeric forms. All tautomers and mixtures thereof are included within the scope of the present invention.

For example, a claim to 2-hydroxypyridinyl would also cover its tautomeric form, α-pyridonyl.

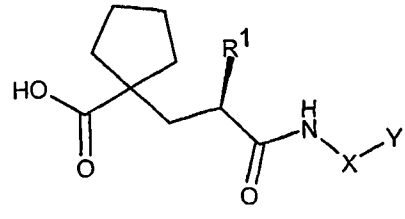
It will be appreciated by those skilled in the art that certain protected derivatives of compounds of the invention, which may be made prior to a final deprotection stage, may not possess pharmacological activity as such, but may, in certain instances, be administered orally or parenterally and thereafter metabolised in the body to form compounds of the invention which are pharmacologically active. Such derivatives may therefore be described as "prodrugs". Further, certain compounds of the invention may act as prodrugs of other compounds of the invention.

All protected derivatives and prodrugs of compounds of the invention are included within the scope of the invention. Examples of suitable pro-drugs for the compounds of the present invention are described in Drugs of Today, Volume 19, Number 9, 1983, pp 499 – 538 and in Topics in Chemistry, Chapter 31, pp 306 – 316 and in "Design of Prodrugs" by H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Chapter 1 (the disclosures in which documents are incorporated herein by reference).

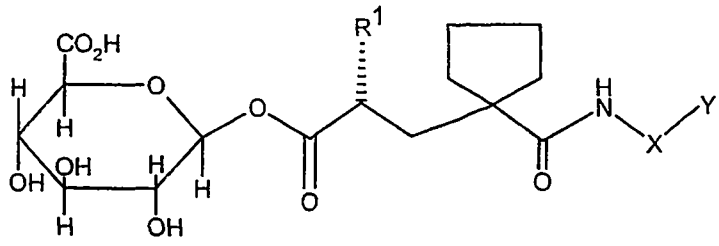
It will further be appreciated by those skilled in the art, that certain moieties, known to those skilled in the art as "pro-moieties", for example as described by H. Bundgaard in "Design of Prodrugs" (the disclosure in which document is incorporated herein by reference) may be placed on appropriate functionalities when such functionalities are present within the compounds of the invention.

Preferred prodrugs for compounds of the invention include: esters, carbonate esters, hemi-esters, phosphate esters, nitro esters, sulfate esters, sulfoxides, amides, carbamates, azo-compounds, phosphamides, glycosides, ethers, acetals and ketals.

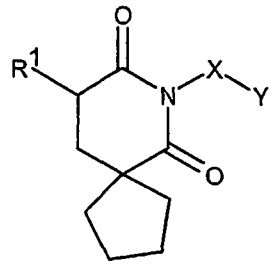
Drug metabolism studies have shown that *in vivo*, compounds of formula I may form the following compounds, which compounds also are inhibitors of NEP



(VIII)



(IX)



(X)

These metabolytes are formed in particular when R^1 is methoxyethyl and -XY is 3-(4-chlorophenyl)propyl.

The invention also includes all suitable isotopic variations of the compounds of the invention. An isotopic variation is defined as one in which at least one atom is replaced by an atom having the same atomic number but an atomic mass different from the atomic mass usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorus, sulphur, fluorine and chlorine such as ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F and ^{36}Cl, respectively. Certain isotopic variations of the invention, for example, those in which a radioactive isotope such as ^{3}H or ^{14}C is incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. Tritiated, i.e. ^{3}H, and carbon-14, i.e. ^{14}C isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with isotopes such as deuterium, i.e. ^{2}H, may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and hence may be preferred in some circumstances. Isotopic variations of the compounds of the invention can generally be prepared by conventional procedures such as by the methods or preparations described in the Examples and Preparations hereafter using appropriate isotopic variations of suitable reagents.

The compounds of the invention are inhibitors of the zinc-dependent, neutral endopeptidase EC.3.4.24.11., and it is proposed that the compounds of the invention will

treat the disease states listed below. This enzyme is involved in the breakdown of several bioactive oligopeptides, cleaving peptide bonds on the amino side of hydrophobic amino acid residues. The peptides metabolised include atrial natriuretic peptides (ANP), bombesin, bradykinin, calcitonin gene-related peptide, endothelins, enkephalins, neurotensin, substance P and vasoactive intestinal peptide. Some of these peptides have potent vasodilatory and neurohormone functions, diuretic and natriuretic activity or mediate behaviour effects.

Thus, the compounds of the invention, by inhibiting the neutral endopeptidase EC.3.4.24.11, can potentiate the biological effects of bioactive peptides. Thus, in particular the compounds have utility in the treatment of a number of disorders, including hypertension, pulmonary hypertension, peripheral vascular disease, heart failure, angina, renal insufficiency, acute renal failure, cyclical oedema, Menières disease, hyperaldosteroneism (primary and secondary) and hypercalciuria. In addition, because of their ability to potentiate the effects of ANF the compounds have utility in the treatment of glaucoma. As a further result of their ability to inhibit the neutral endopeptidase E.C.3.4.24.11 the compounds of the invention may have activity in other therapeutic areas including for example the treatment of menstrual disorders, preterm labour, pre-eclampsia, endometriosis, and reproductive disorders (especially male and female infertility, polycystic ovarian syndrome, implantation failure). Also the compounds of the invention should treat asthma, inflammation, leukemia, pain, epilepsy, affective disorders, dementia and geriatric confusion, obesity and gastrointestinal disorders (especially diarrhoea and irritable bowel syndrome), wound healing (especially diabetic and venous ulcers and pressure sores), septic shock, the modulation of gastric acid secretion, the treatment of hyperreninaemia, cystic fibrosis, restenosis, diabetic complications and athereosclerosis. In a preferred embodiment the compounds of the invention are useful in the treatment of male and female sexual dysfunction.

The compounds of the invention are particularly beneficial for the treatment of FSD (especially FSAD) and male sexual dysfunction (especially male erectile dysfunction (MED)).

In accordance with the invention, FSD can be defined as the difficulty or inability of a woman to find satisfaction in sexual expression. FSD is a collective term for several diverse female sexual disorders (Leiblum, S.R. (1998). Definition and classification of female sexual disorders. *Int. J. Impotence Res.*, 10, S104-S106; , Berman, J.R.,

Berman, L. & Goldstein, I. (1999). Female sexual dysfunction: Incidence, pathophysiology, evaluations and treatment options. *Urology*, 54, 385-391). The woman may have lack of desire, difficulty with arousal or orgasm, pain with intercourse or a combination of these problems. Several types of disease, medications, injuries or psychological problems can cause FSD. Treatments in development are targeted to treat specific subtypes of FSD, predominantly desire and arousal disorders.

The categories of FSD are best defined by contrasting them to the phases of normal female sexual response: desire, arousal and orgasm (Leiblum, S.R. (1998). Definition and classification of female sexual disorders. *Int. J. Impotence Res.*, 10, S104-S106). Desire or libido is the drive for sexual expression. Its manifestations often include sexual thoughts either when in the company of an interested partner or when exposed to other erotic stimuli. Arousal is the vascular response to sexual stimulation, an important component of which is genital engorgement and includes increased vaginal lubrication, elongation of the vagina and increased genital sensation/sensitivity. Orgasm is the release of sexual tension that has culminated during arousal.

Hence, FSD occurs when a woman has an inadequate or unsatisfactory response in any of these phases, usually desire, arousal or orgasm. FSD categories include hypoactive sexual desire disorder, sexual arousal disorder, orgasmic disorders and sexual pain disorders. Although the compounds of the invention will improve the genital response to sexual stimulation (as in female sexual arousal disorder), in doing so it may also improve the associated pain, distress and discomfort associated with intercourse and so treat other female sexual disorders.

Hypoactive sexual desire disorder is present if a woman has no or little desire to be sexual, and has no or few sexual thoughts or fantasies. This type of FSD can be caused by low testosterone levels, due either to natural menopause or to surgical menopause. Other causes include illness, medications, fatigue, depression and anxiety.

Female sexual arousal disorder (FSAD) is characterised by inadequate genital response to sexual stimulation. The genitalia do not undergo the engorgement that characterises normal sexual arousal. The vaginal walls are poorly lubricated, so that intercourse is painful. Orgasms may be impeded. Arousal disorder can be caused by reduced oestrogen at menopause or after childbirth and during lactation, as well as by illnesses, with vascular components such as diabetes and atherosclerosis. Other causes result

from treatment with diuretics, antihistamines, antidepressants (e.g. SSRIs) or antihypertensive agents.

Sexual pain disorders (e.g. dyspareunia and vaginismus) is characterised by pain resulting from penetration and may be caused by medications which reduce lubrication, endometriosis, pelvic inflammatory disease, inflammatory bowel disease or urinary tract problems.

The prevalence of FSD is difficult to gauge because the term covers several types of problem, some of which are difficult to measure, and because the interest in treating FSD is relatively recent. Many women's sexual problems are associated either directly with the female ageing process or with chronic illnesses such as diabetes and hypertension.

Because FSD consists of several subtypes that express symptoms in separate phases of the sexual response cycle, there is not a single therapy. Current treatment of FSD focuses principally on psychological or relationship issues. Treatment of FSD is gradually evolving as more clinical and basic science studies are dedicated to the investigation of this medical problem. Female sexual complaints are not all psychological in pathophysiology, especially for those individuals who may have a component of vasculogenic dysfunction (eg FSAD) contributing to the overall female sexual complaint. There are at present no drugs licensed for the treatment of FSD. Empirical drug therapy includes oestrogen administration (topically or as hormone replacement therapy), androgens or mood-altering drugs such as buspirone or trazodone. These treatment options are often unsatisfactory due to low efficacy or unacceptable side effects.

Since interest is relatively recent in treating FSD pharmacologically, therapy consists of the following:- psychological counselling, over-the-counter sexual lubricants, and investigational candidates, including drugs approved for other conditions. These medications consist of hormonal agents, either testosterone or combinations of oestrogen and testosterone and more recently vascular drugs, that have proved effective in male erectile dysfunction. None of these agents has been demonstrated to be very effective in treating FSD.

The Diagnostic and Statistical Manual (DSM) IV of the American Psychiatric Association defines Female Sexual Arousal Disorder (FSAD) as being: "a persistent or recurrent inability to attain or to maintain until completion of the sexual activity adequate lubrication-swelling response of sexual excitement. The disturbance must cause marked distress or interpersonal difficulty."

The arousal response consists of vasocongestion in the pelvis, vaginal lubrication and expansion and swelling of the external genitalia. The disturbance causes marked distress and/or interpersonal difficulty.

FSAD is a highly prevalent sexual disorder affecting pre-, peri- and post menopausal (± HRT) women. It is associated with concomitant disorders such as depression, cardiovascular diseases, diabetes and UG disorders.

The primary consequences of FSAD are lack of engorgement/swelling, lack of lubrication and lack of pleasurable genital sensation. The secondary consequences of FSAD are reduced sexual desire, pain during intercourse and difficulty in achieving an orgasm.

It has recently been hypothesised that there is a vascular basis for at least a proportion of patients with symptoms of FSAD (Goldstein *et al.*, Int. J. Impot. Res., 10, S84-S90,1998) with animal data supporting this view (Park *et al.*, Int. J. Impot. Res., 9, 27-37, 1997).

Drug candidates for treating FSAD, which are under investigation for efficacy, are primarily erectile dysfunction therapies that promote circulation to the male genitalia. They consist of two types of formulation, oral or sublingual medications (Apomorphine, Phentolamine, phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors e.g. Sildenafil), and prostaglandin (PGE_1) that are injected or administered transurethrally in men, and topically to the genitalia in women.

The compounds of the invention are advantageous by providing a means for restoring a normal sexual arousal response - namely increased genital blood flow leading to vaginal, clitoral and labial engorgement. This will result in increased vaginal lubrication *via* plasma transudation, increased vaginal compliance and increased genital sensitivity.

Hence, the compounds of the invention provide means to restore, or potentiate, the normal sexual arousal response.

Without being bound by theory, we believe that neuropeptides such as vasoactive intestinal peptide (VIP) are major neurotransmitter candidates in the control of the female sexual arousal response, especially in the control of genital blood flow. VIP and other neuropeptides are degraded/ metabolised by NEP EC3.4.24.11. Thus, NEP inhibitors will potentiate the endogenous vasorelaxant effect of VIP released during arousal. This will lead to a treatment of FSAD, such as through enhanced genital blood flow and hence genital engorgement. We have shown that selective inhibitors of NEP EC 3.4.24.11 enhance pelvic nerve-stimulated and VIP-induced increases in vaginal and clitoral blood flow. In addition, selective NEP inhibitors enhance VIP and nerve-mediated relaxations of isolated vagina wall.

Thus the present invention is advantageous as it helps provide a means for restoring a normal sexual arousal response - namely increased genital blood flow leading to vaginal, clitoral and labial engorgement. This will result in increased vaginal lubrication *via* plasma transudation, increased vaginal compliance and increased vaginal sensitivity. Hence, the present invention provides a means to restore, or potentiate the normal sexual arousal response.

Male sexual dysfunction includes male erectile dysfunction, ejaculatory disorders such as premature ejaculation (PE), anorgasmia (inability to achieve orgasm) and desire disorders such as hypoactive sexual desire disorder (lack of interest in sex).

It is to be appreciated that all references herein to treatment include curative, palliative and prophylactic treatment.

The compounds of the invention find application in the following sub-populations of patients with FSD: the young, the elderly, pre-menopausal, peri-menopausal, post-menopausal women with or without hormone replacement therapy.

The compounds of the invention find application in patients with FSD arising from:-

i) Vasculogenic etiologies eg cardiovascular or atherosclerotic diseases, hypercholesterolemia, cigarette smoking, diabetes, hypertension, radiation and perineal trauma, traumatic injury to the iliohypogastric pudendal vacular system.

ii) Neurogenic etiologies such as spinal cord injuries or diseases of the central nervous system including multiple sclerosis, diabetes, Parkinsonism, cerebrovascular accidents, peripheral neuropathies, trauma or radical pelvic surgery.

iii) Hormonal/endocrine etiologies such as dysfunction of the hypothalamic/pituitary/gonadal axis, or dysfunction of the ovaries, dysfunction of the pancreas, surgical or medical castration, androgen deficiency, high circulating levels of prolactin eg hyperprolactinemia, natural menopause, premature ovarian failure, hyper and hypothyroidism.

iv) Psychogenic etiologies such as depression, obsessive compulsive disorder, anxiety disorder, postnatal depression/"Baby Blues", emotional and relational issues, performance anxiety, marital discord, dysfunctional attitudes, sexual phobias, religious inhibition or a traumatic past experiences.

v) Drug-induced sexual dysfunction resulting from therapy with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRis) and other antidepressant therapies (tricyclics and major tranquillizers), anti-hypertensive therapies, sympatholytic drugs, chronic oral contraceptive pill therapy.

Patients with mild to moderate MED should benefit from treatment with a compound of the invention and patients with severe MED may also respond. However, early investigations suggest that the responder rate of patients with mild, moderate and severe MED will be greater in combination with a PDE5 inhibitor. Mild, moderate and severe MED will be terms known to the man skilled in the art, but guidance can be found in *The Journal of Urology*, vol 151, 54-61 (Jan 1994).

The compounds of the invention find application in the following sub-populations of patients with MED: psycogenic, endocrinologic, neurogenic, arteriogenic, drug-induced sexual dysfunction (lactogenic) and sexual dysfunction related to cavernosal factors, particularly venogenic causes. These patient groups are described in more detail in Clinical Andrology vol 23,no.4, p773-782, and chapter 3 of the book by I. Eardley and K. Sethia "Erectile Dysfunction - Current Investigation and Management, published by Mosby-Wolfe.

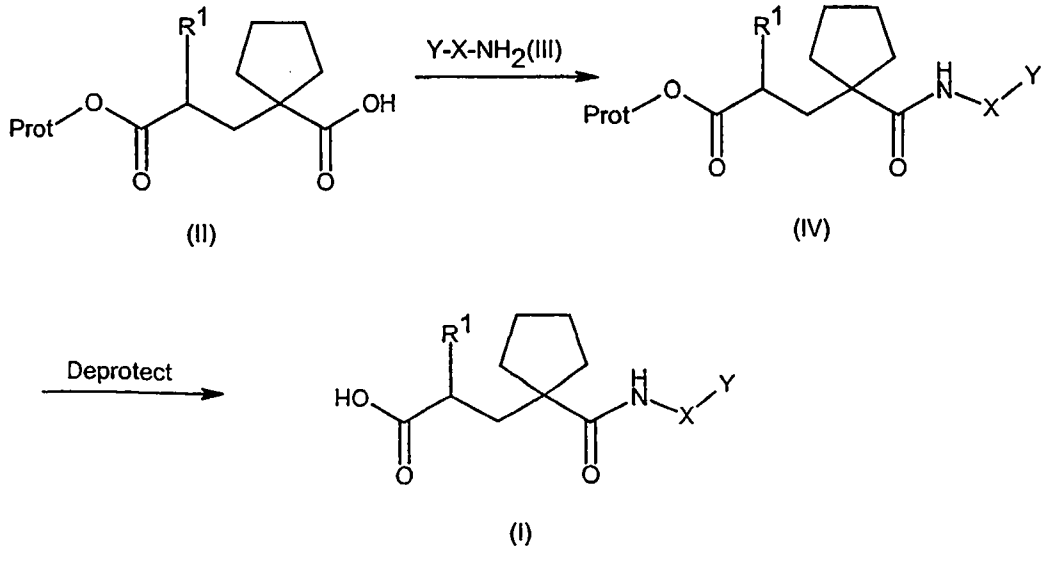
Compounds of the invention may be prepared in known manner in a variety of ways. In the following reaction schemes and hereafter, unless otherwise stated, R^1, n, X and Y are as defined in the first aspect. These processes form further aspects of the invention.

Throughout the specification, general formulae are designated by Roman numerals I, II, III, IV etc. Subsets of these general formulae are defined as Ia, Ib, Ic etc, ... IVa, IVb, IVc etc.

Compounds of general formula I may be prepared by reacting a compound of formula II (where Prot is a suitable protecting group) with an amine of formula III to give compounds of formula IV followed by deprotection (see Scheme 1). Preferred reaction conditions for the acid/amine coupling step comprise reacting II with III (or its amine salt) in the presence of an activating agent, optionally a catalyst, and an excess of an acid acceptor, in a suitable solvent. Particularly preferred reaction conditions comprise reacting II (1-1.5 equivalents), III (or its salt 1-1.5 equivalents), in the presence of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (WSCDI) or N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) (1.1-1.3 equivalents), 1-hydroxybenzotrazole hydrate (HOBT) or dimethylaminopyridine (DMAP) (1.05-1.2 equivalents), *N*-methyl morpholine (NMM) or triethyamine (2.3-3 equivalents), in dimethylformamide or dichloromethane at between room temperature and 90°C for 16-18 hours.

Further particularly preferred reaction conditions comprise reacting II (1-1.5 equivalents) and 1,1'-carbonyldiimidazole (1-1.5 equivalents) in a suitable solvent (such as tetrahydrofuran, isopropylacetate or toluene) followed by addition of III (or its amine salt in which case an organic base such as triethylamine or Hunig's base is present) at a reaction temperature between room temperature and 90°C.

Scheme 1



(II) (IV) (I)

Alternatively, the acid/amine coupling step may be performed via the acid chloride in the presence of an excess of acid acceptor, in a suitable solvent. The acid chloride may be isolated or it may be generated *in situ*. Preferred reaction conditions comprise reacting the acid chloride of II (1-1.1 equivalents), III (or its salt, 1 to 1.5 equivalents), triethyamine or *N*-methyl morpholine (1.4-10 equivalents), in dichloromethane at room temperature for 24 hours. Compounds of formula II can be converted to the acid chloride *in situ* by treatment with oxalyl chloride in dichloromethane in the presence of a catalytic amount of dimethylformamide for 2 hours at room temperature.

Methods for deprotection of an acid group depend on the protecting group. For examples of protection/deprotection methodology see "Protective groups in Organic synthesis", TW Greene and PGM Wutz.

For example, when Prot is a *tert*-butyl, deprotection conditions comprise reacting IV with trifluoroacetic acid/dichloromethane (1:1-2.5 by volume), at room temperature for 2-18 hours, optionally in the presence of a carbocation scavenger, e.g. anisole (10 equivalents). When X or Y contains a hydroxy group, base hydrolysis of the intermediate trifluoroacetic acid ester may be necessary. Alternative methodology for deprotection when Prot is *tert*-butyl comprises treating IV with hydrochloric acid in dichloromethane at room temperature for 3 hours. For the avoidance of doubt, Prot as *tert*-butyl is given by way of example and is not intended to be limited to *tert*-butyl.

The process according to Scheme 1 forms a further aspect of the invention.

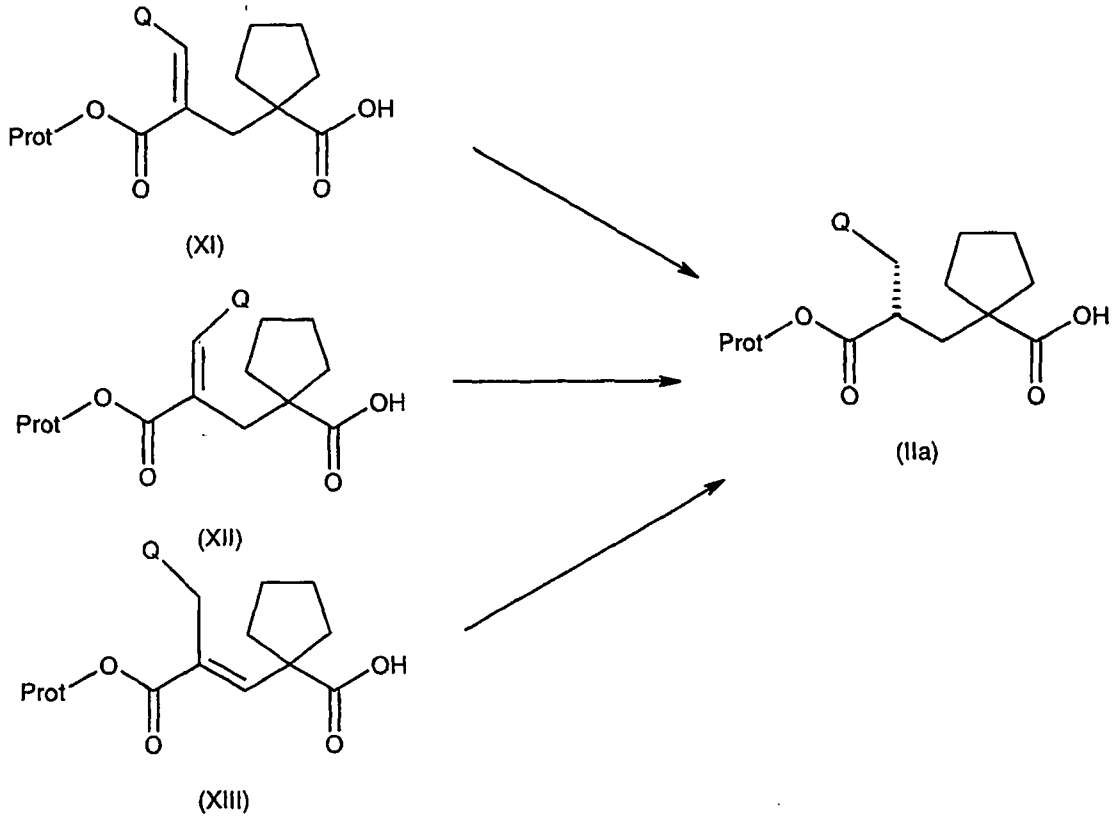
Intermediates of general formula IV are novel. Therefore according to a further aspect, the invention provides a compound of formula IV.

A number of compounds of formula II are known in the art (see EP274234-B1 and WO9113054). Other compounds of formula II can be prepared in analogous fashion.

Compounds of general formula I and II, where R^1 is not hydrogen, possess a chiral centre at the carbon attached to R^1. Individual enantiomers may be obtained by a variety of methods known to the skilled chemists, such as from a corresponding optically pure intermediate or via resolution. A preferred method of resolution is via the (+)-pseudoephadrine salt (see WO9113054, Example 10 therein).

Alternatively compounds of formula IIa, i.e. chiral compounds of formula II where R^1 is optionally substituted C_{1-6}alkyl (where Q is the substituent on the C_{1-6}alkyl group defined for R^1 in the first aspect), may be prepared by asymmetric hydrogenation of compounds of formula XI, XII, or XIII according to reaction scheme 1a.

Scheme 1a



Typical hydrogenating conditions comprise treating compounds of formula XI, XII or XIII [or an organic or inorganic salt (eg sodium salt) thereof] with a suitable asymmetric hydrogenation catalyst under elevated hydrogen pressure in a suitable solvent. Preferred catalysts contain one or more chiral ligands, preferably chiral phosphine ligands, coordinated to a suitable transition metal (for example rhodium, ruthenium, iridium, paladium). Preferred catalysts are:

[(*R*)-(+)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthylchloro(*para*-cymene)] ruthenium chloride (*J. Org. Chem.* 1994, 59, 3064-76);

[(S)-3,3',4,4',5,5'-hexamethyl(6,6'-diphenyl)-2,2'-diyl]bis(diphenylphosphino)ruthenium bis(trifluoroacetate) (see WO 01/94359);

[(*R*)-(-)-4,12-bis(diisopropylphosphino)-[2.2]-paracyclophano-(1,5-cyclooctadiene)] rhodium (I) tetrafluoroborate (*J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 6207-6208);

[bis-((2*S*,5*S*)-2,5-dimethyl-1-phenylphospholano)(1,5-cyclooctadiene)] rhodium (I) tetrafluoroborate (*Tetrahedron: Asymm.*, 1991, 2, 569-92); and [(*R*)-(6,6'-dimethoxybiphenyl-2,2'-diyl)bis(diphenylphosphino)] ruthenium bis (trifluoroacetate) (EP398132).

Preferred reaction conditions comprise a hydrogen pressure of up to 150 psi and a reaction temperature between 0 and 100 °C (preferably 50 to 60 °C). Preferred solvents are protic, such as methanol or ethanol.

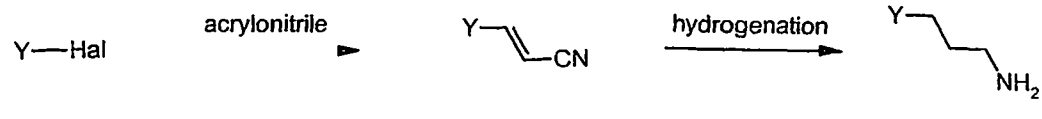
In scheme 1a, compound of formula (XIII) is the preferred starting material.

The process of scheme 1a forms a further aspect of the invention.

Alternatively compounds of formula I and IV may be prepared directly by asymmetric hydrogenation of unsaturated compounds corresponding to XI, XII and XIII.

Compounds of formula IIIa, i.e. compounds of formula III where X is $-(CH_2)_3-$, may be prepared according to reaction Scheme 2. Firstly, compounds of formula V undergo the Heck reaction with acrylonitrile in the presence of a suitable catalyst system such as palladium and excess base such as triethylamine or 4-methylmorpholine to give compounds of formula VI. Typical reaction conditions comprise 1.0-1.5 equivalents of the aryl halide, 3 equivalents of base, 0.1 equivalents of palladium catalyst (preferably palladium (II) acetate), 0.2 equivalents of phosphine ligand (preferably tri-o-tolylphosphine) in 1,4-dioxan, acetonitrile or DMF (preferably acetonitrile) at reflux. Compounds of formula VI are then subjected to catalytic hydrogenation to give compounds of formula IIIa. Typical hydrogenation conditions comprise treating VI with Raney nickel in ethanol or methanol at a pressure of 15 to 150 psig and 25 and 80°C. Preferably in ethanol at 30psig and 25°C.

Scheme 2

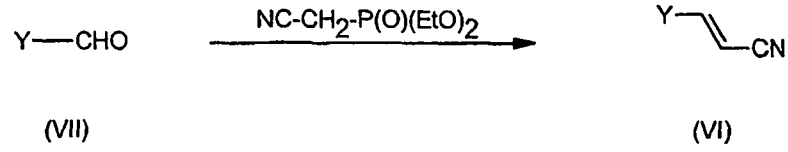


(V) (VI) (IIIa)

Alternatively compounds of formula VI may be prepared according to reaction scheme 3 by reacting compounds of formula VII with diethylcyanomethyl phosphonate. Typical reaction conditions comprise reacting diethylcyanomethyl phosphonate with a suitable

base (for example sodium hydride, lithium chloride/Hunigs base or sodium ethoxide) in a suitable solvent at room temperature (for example dichloromethane, tetrahydrofuran or diethyl ether) followed by addition of compound of formula VII.

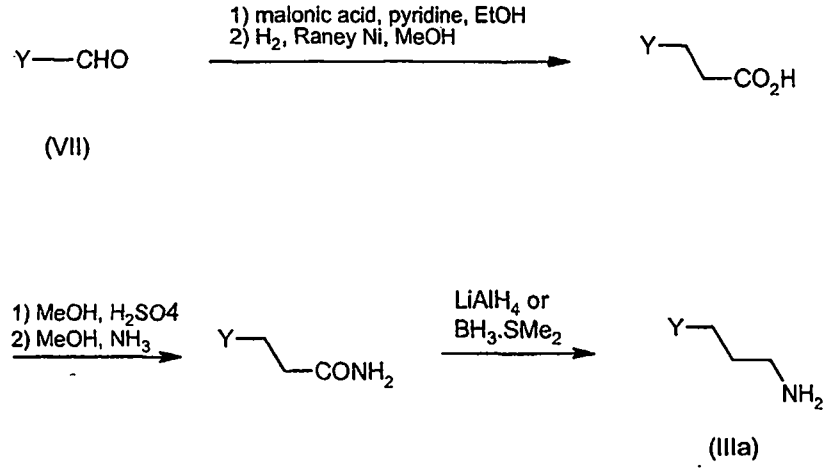
Scheme 3



(VII) (VI)

Alternatively compounds of formula IIIa may be prepared according to Scheme 4.

Scheme 4



(VII) (IIIa)

Other compounds of formula (III), (V), (VI) and (VII) are either available from commercial sources; known in the prior art; or can be prepared from compounds known in the prior art by using methods known in the prior art or by using methods described herein (see Examples and Preparations Sections).

All of the above reactions and the preparations of novel starting materials used in the preceding methods are conventional. Appropriate reagents and reaction conditions for their performance or preparation as well as procedures for isolating the desired products will be well-known to those skilled in the art with reference to literature precedents and the Examples and Preparations hereinbelow.

A pharmaceutically acceptable salt of a compound of the formula (I) may be readily prepared by mixing together solutions of a compound of the formula (I) and the desired acid or base, as appropriate. The salt may precipitate from solution and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent.

The compounds of the invention [particularly *(2S)*-2-{[1-({[3-(4-chlorophenyl)propyl]amino} carbonyl)cyclopentyl]methyl}-4-methoxybutanoic acid (Example 22)] may be combined with one or more further active ingredients selected from the list:

1) One or more naturally occurring or synthetic prostaglandins or esters thereof. Suitable prostaglandins for use herein include compounds such as alprostadil, prostaglandin E_1, prostaglandin E_0, 13, 14 - dihydroprosta glandin E_1, prostaglandin E_2, eprostinol, natural synthetic and semi-synthetic prostaglandins and derivatives thereof including those described in WO-00033825 and/or US 6,037,346 issued on 14th March 2000 all incorporated herein by reference, PGE_0, PGE_1, PGA_1, PGB_1, $PGF_1\alpha$, 19-hydroxy PGA_1, 19-hydroxy - PGB_1, PGE_2, PGB_2, 19-hydroxy-PGA_2, 19-hydroxy-PGB_2, $PGE_3\alpha$, carboprost tromethamine dinoprost, tromethamine, dinoprostone, lipo prost, gemeprost, metenoprost, sulprostune, tiaprost and moxisylate.

2) One or more α - adrenergic receptor antagonist compounds also known as α - adrenoceptors or α-receptors or α-blockers. Suitable compounds for use herein include: the α-adrenergic receptor blockerss as described in PCT application WO99/30697 published on 14th June 1998, the disclosures of which relating to α-adrenergic receptors are incorporated herein by reference and include, selective α_1-adrenoceptor or α_2-adrenoceptor blockers and non-selective adrenoceptor blockers, suitable α_1-adrenoceptor blockers include: phentolamine, phentolamine mesylate, trazodone, alfuzosin, indoramin, naftopidil, tamsulosin, dapiprazole, phenoxybenzamine, idazoxan, efaraxan, yohimbine, rauwolfa alkaloids, Recordati 15/2739, SNAP 1069, SNAP 5089, RS17053, SL 89.0591, doxazosin, terazosin, abanoquil and prazosin; α_2-blocker blockers from US 6,037,346 [14th March 2000] dibenarnine, tolazoline, trimazosin and dibenarnine; α-adrenergic receptors as described in US patents: 4,188,390; 4,026,894; 3,511,836; 4,315,007; 3,527,761; 3,997,666; 2,503,059; 4,703,063; 3,381,009; 4,252,721 and 2,599,000 each of which is incorporated herein by reference; α_2-Adrenoceptor blockers include: clonidine, papaverine, papaverine hydrochloride, optionally in the presence of a cariotonic agent such as pirxamine.

3) One or more NO-donor (NO-agonist) compounds. Suitable NO-donor compounds for use herein include organic nitrates, such as mono- di or tri-nitrates or organic nitrate esters including glyceryl brinitrate (also known as nitroglycerin), isosorbide 5-mononitrate, isosorbide dinitrate, pentaerythritol

tetranitrate, erythrityl tetranitrate, sodium nitroprusside (SNP), 3-morpholinosydnonimine molsidomine, S-nitroso- N-acetyl penicilliamine (SNAP) S-nitroso-N-glutathione (SNO-GLU), N-hydroxy - L-arginine, amylnitrate, linsidomine, linsidomine chlorohydrate, (SIN-1) S-nitroso - N-cysteine, diazenium diolates, (NONOates), 1,5-pentanedinitrate, L-arginene, ginseng, zizphi fructus, molsidomine, Re – 2047, nitrosylated maxisylyte derivatives such as NMI-678-11 and NMI-937 as described in published PCT application WO 0012075.

4) One or more potassium channel openers or modulators. Suitable potassium channel openers/modulators for use herein include nicorandil, cromokalim, levcromakalim, lemakalim, pinacidil, cliazoxide, minoxidil, charybdotoxin, glyburide, 4-amini pyridine, $BaCl_2$.

5) One or more dopaminergic agents, preferably apomorphine or a selective D_2, D_3 or D_2/D_3agonist such as, pramipexole and ropirinol (as claimed in WO-0023056), PNU95666 (as claimed in WO-0040226).

6) One or more vasodilator agents. Suitable vasodilator agents for use herein include nimodepine, pinacidil, cyclandelate, isoxsuprine, chloroprumazine, halo peridol, Rec 15/2739, trazodone.

7) One or more thromboxane A2 agonists.

8) One or more CNS active agents.

9) One or more ergot alkoloids. Suitable ergot alkaloids are described in US patent 6,037,346 issued on 14th March 2000 and include acetergamine, brazergoline, bromerguride, cianergoline, delorgotrile, disulergine, ergonovine maleate, ergotamine tartrate, etisulergine, lergotrile, lysergide, mesulergine, metergoline, metergotamine, nicergoline, pergolide, propisergide, proterguride, terguride.

10) One or more compounds which modulate the action of natruretic factors in particular atrial naturetic factor (also known as atrial naturetic peptide), B type and C type naturetic factors such as inhibitors or neutral endopeptidase.

11) One or more compounds which inhibit angiotensin-converting enzyme such as enapril, and combined inhibitors of angiotensin-converting enzyme and neutral endopeptidase such as omapatrilat.

12) One or more angiotensin receptor antagonists such as losartan.

13) One or more substrates for NO-synthase, such as L-arginine.

14) One or more calcium channel blockers such as amlodipine.

15) One or more antagonists of endothelin receptors and inhibitors or endothelin-converting enzyme.

16) One or more cholesterol lowering agents such as statins (e.g. atorvastatin/ Lipitor- trade mark) and fibrates.

17) One or more antiplatelet and antithrombotic agents, e.g. tPA, uPA, warfarin, hirudin and other thrombin inhibitors, heparin, thromboplastin activating factor inhibitors.

18) One or more insulin sensitising agents such as rezulin and hypoglycaemic agents such as glipizide.

19) L-DOPA or carbidopa.

20) One or more acetylcholinesterase inhibitors such as donezipil.

21) One or more steroidal or non-steroidal anti-inflammatory agents.

22) One or more estrogen receptor modulators and/or estrogen agonists and/or estrogen antagonists, preferably raloxifene, tibolone or lasofoxifene, (-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-2-ol and pharmaceutically acceptable salts thereof the preparation of which is detailed in WO 96/21656.

23) One or more modulators of cannabinoid receptors.

24) One or more of an NPY (neuropeptide Y) inhibitor, more particularly NPY1 or NPY5 inhibitor, preferably NPY1 inhibitor, preferably said NPY inhibitors (including NPY Y1 and NPY Y5) having an IC50 of less than 100nM , more preferably less than 50nM. An assay for identifying NPY inhibitors is presented in WO-A-98/52890 (see page 96, lines 2 to 28).

25) One or more of vasoactive intestinal protein (VIP), VIP mimetic, VIP analogue, more particularly mediated by one or more of the VIP receptor subtypes VPAC1,VPAC or PACAP (pituitory adenylate cyclase activating peptide), one or more of a VIP receptor agonist or a VIP analogue (eg Ro-125-1553) or a VIP fragment, one or more of a α-adrenoceptor antagonist with VIP combination (eg Invicorp, Aviptadil).

26) One or more of a melanocortin receptor agonist or modulator or melanocortin enhancer, such as melanotan II, PT-14, PT-141 or compounds claimed in WO-09964002, WO-00074679, WO-09955679, WO-00105401, WO-00058361, WO-00114879, WO-00113112, WO-09954358.

27) One or more of a serotonin receptor agonist, antagonist or modulator, more particularly agonists, antagonists or modulators for 5HT1A (including VML 670), 5HT2A, 5HT2C, 5HT3 and/or 5HT6 receptors, including those described in WO-09902159, WO-00002550 and/or WO-00028993.

28) one or more of an androgen such as androsterone, dehydro-androsterone, testosterone, androstanedione and a synthetic androgen.

29) one or more of an oestrogen, such as oestradiol, oestrone, oestriol and a synthetic estrogen, such as oestrogen benzoate.

30) One or more of a modulator of transporters for noradrenaline, dopamine and/or serotonin, such as bupropion, GW-320659.

31) One or more of a purinergic receptor agonist and/or modulator.

32) One or more of a neurokinin (NK) receptor antagonist, including those described in WO-09964008.

33) One or more of an opioid receptor agonist, antagonist or modulator, preferably agonists for the ORL-1 receptor.

34) One or more of an agonist or modulator for oxytocin/vasopressin receptors, preferably a selective oxytocin agonist or modulator.

35) One or more of a PDE inhibitor, more particularly a PDE 2, 3, 4, 5, 7 or 8 inhibitor, preferably PDE2 or PDE5 inhibitor and most preferably a PDE5 inhibitor (see hereinafter), said inhibitors preferably having an IC50 against the respective enzyme of less than 100nM. Suitable cGMP PDE5 inhibitors for the use according to the present invention include:

the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-ones disclosed in EP-A-0463756; the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-ones disclosed in EP-A-0526004; the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-ones disclosed in published international patent application WO 93/06104; the isomeric pyrazolo [3,4-d]pyrimidin-4-ones disclosed in published international patent application WO 93/07149; the quinazolin-4-ones disclosed in published international patent application WO 93/12095; the pyrido [3,2-d]pyrimidin-4-ones disclosed in published international patent application WO 94/05661; the purin-6-ones disclosed in published international patent application WO 94/00453; the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-ones disclosed in published international patent application WO 98/49166; the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-ones disclosed in published international patent application WO 99/54333; the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-4-ones disclosed in EP-A-0995751; the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-ones disclosed in published international patent application WO 00/24745; the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-4-ones disclosed in EP-A-0995750; the compounds disclosed in published international application WO95/19978; the compounds disclosed in published international application WO 99/24433 and the compounds disclosed in published international application WO 93/07124. The

pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-ones disclosed in published international application WO 01/27112; the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-ones disclosed in published international application WO 01/27113; the compounds disclosed in EP-A-1092718 and the compounds disclose din EP-A-1092719.

Further suitable PDE5 inhibitors for the use according to the present invention include: 5-[2-ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylsulphonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (sildenafil) also known as 1-[[3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulphonyl]-4-methylpiperazine (see EP-A-0463756); 5-(2-ethoxy-5-morpholinoacetylphenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see EP-A-0526004); 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-n-propoxyphenyl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO98/49166); 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO99/54333); (+)-3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxy-1(R)-methylethoxy)pyridin-3-yl]-2-methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, also known as 3-ethyl-5-{5-[4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl]-2-([(1R)-2-methoxy-1-methylethyl]oxy)pyridin-3-yl}-2-methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d] pyrimidin-7-one (see WO99/54333); 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-methoxyethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, also known as 1-{6-ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulphonyl}-4-ethylpiperazine (see WO 01/27113, Example 8); 5-[2-*iso*-Butoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(1-methylpiperidin-4-yl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO 01/27113, Example 15); 5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-phenyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO 01/27113, Example 66); 5-(5-Acetyl-2-propoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-isopropyl-3-azetidinyl)-2,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-one (see WO 01/27112, Example 124); 5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidinyl)-2,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-one (see WO 01/27112, Example 132); (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-6-(3,4-methylenedioxyphenyl)pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione (IC-351), i.e. the compound of examples 78 and 95 of published international application WO95/19978, as well as the compound of examples 1,

3, 7 and 8; 2-[2-ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-yl-1-sulphonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one (vardenafil) also known as 1-[[3-(3,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-4-ethoxyphenyl]sulphonyl]-4-ethylpiperazine, i.e. the compound of examples 20, 19, 337 and 336 of published international application WO99/24433; and the compound of example 11 of published international application WO93/07124 (EISAI); and compounds 3 and 14 from Rotella D P, *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 1257.

Still other suitable PDE5 inhibitors include:4-bromo-5-(pyridylmethylamino)-6-[3-(4-chlorophenyl)-propoxy]-3(2H)pyridazinone; 1-[4-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)amiono]-6-chloro-2-quinozolinyl]-4-piperidine-carboxylic acid, monosodium salt; (+)-cis-5,6a,7,9,9,9a-hexahydro-2-[4-(trifluoromethyl)-phenylmethyl-5-methyl-cyclopent-4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)one; furazlocillin; cis-2-hexyl-5-methyl-3,4,5,6a,7,8,9,9a- octahydrocyclopent[4,5]-imidazo[2,1-b]purin-4-one; 3-acetyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-propylindole-6- carboxylate; 3-acetyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-propylindole-6-carboxylate; 4-bromo-5-(3-pyridylmethylamino)-6-(3-(4-chlorophenyl) propoxy)-3- (2H)pyridazinone; l-methyl-5(5-morpholinoacetyl-2-n-propoxyphenyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro- 7H-pyrazolo(4,3-d)pyrimidin-7-one; 1-[4-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)arnino]-6-chloro-2- quinazolinyl]-4-piperidinecarboxylic acid, monosodium salt; Pharmaprojects No. 4516 (Glaxo Wellcome); Pharmaprojects No. 5051 (Bayer); Pharmaprojects No. 5064 (Kyowa Hakko; see WO 96/26940); Pharmaprojects No. 5069 (Schering Plough); GF-196960 (Glaxo Wellcome); E-8010 and E-4010 (Eisai); Bay-38-3045 & 38-9456 (Bayer) and Sch-51866.

For treating FSD, the compounds of the invention [particularly *(2S)*-2-{[1-({[3-(4-chlorophenyl)propyl]amino} carbonyl)cyclopentyl]methyl}-4-methoxybutanoic acid (Example 22)] may preferably be combined with one or more active ingredients selected from the list:

a) a PDE5 inhibitor, more preferably 5-[2-ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylsulphonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (sildenafil); (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-6-(3,4-methylenedioxyphenyl) -pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione (IC-351); 2-[2-ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-yl-1-sulphonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one (vardenafil); 5-[2-ethoxy-5-(4-

ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-methoxyethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one; and 5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidinyl)-2,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-one and pharmaceutically acceptable salts thereof;

b) an NPY Y1 inhibitor;

c) a dopamine agonist such as apomorphine or a selective D_2, D_3 or D_2/D_3agonist such as, pramipexole and ropirinol;

d) a melanocortin receptor agonist or modulator or melanocortin enhancer, preferably melanotan II, PT-14, PT-141;

e) an agonist, antagonist or modulator for 5HT2C;

f) an estrogen receptor modulator, estrogen agonists and/or estrogen antagonists, preferably raloxifene, tibolone or lasofoxifene;

g) an androgen such as androsterone, dehydro-androsterone, testosterone, androstanedione and a synthetic androgen; and

h) an oestrogen, such as oestradiol, oestrone, oestriol and a synthetic estrogen, such as oestrogen benzoate.

For treating MED, the compounds of the invention [particularly *(2S)*-2-{[1-({[3-(4-chlorophenyl)propyl]amino} carbonyl)cyclopentyl]methyl}-4-methoxybutanoic acid (Example 22)] may preferably be combined with one or more active ingredients selected from the list:

a) a PDE5 inhibitor, more preferably 5-[2-ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylsulphonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (sildenafil); (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-6-(3,4-methylenedioxyphenyl) -pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione (IC-351); 2-[2-ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-yl-1-sulphonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one (vardenafil); 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-methoxyethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one; and 5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidinyl)-2,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-one and pharmaceutically acceptable salts thereof;

b) an NPY Y1 inhibitor;

c) a dopamine agonist (preferably apomorphine) or a selective D_2, D_3 or D_2/D_3agonist such as, pramipexole and ropirinol;

d) a melanocortin receptor agonist or modulator or melanocortin enhancer, preferably melanotan II, PT-14, PT-141; and

e) an agonist, antagonist or modulator for 5HT2C;

Particularly preferred combinations for treating FSD are *(2S)*-2-{[1-({[3-(4-chlorophenyl)propyl]amino} carbonyl)cyclopentyl]methyl}-4-methoxybutanoic acid (Example 22) and one or more active ingredients selected from the list:
5-[2-ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylsulphonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (sildenafil);
(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-6-(3,4-methylenedioxyphenyl) - pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione (IC-351);
2-[2-ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-yl-1-sulphonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one (vardenafil);
5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-methoxyethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one;
5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidinyl)-2,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-one;
apomorphine;
melanotan II;
PT-141;
lasofoxifene;
raloxifene;
tibolone;
an androgen such as androsterone, dehydro-androsterone, testosterone, androstanedione and a synthetic androgen; and
an oestrogen, such as oestradiol, oestrone, oestriol and a synthetic estrogen, such as oestrogen benzoate.

Particularly preferred combinations for treating MED are *(2S)*-2-{[1-({[3-(4-chlorophenyl)propyl]amino} carbonyl)cyclopentyl]methyl}-4-methoxybutanoic acid (Example 22) and one or more active ingredients selected from the list:
5-[2-ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylsulphonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (sildenafil);
(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-6-(3,4-methylenedioxyphenyl) - pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione (IC-351);
2-[2-ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-yl-1-sulphonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one (vardenafil);

5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-methoxyethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one;
5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidinyl)-2,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-one;
apomorphine;
melanotan II; and
PT-141.

If a combination of active agents are administered, then they may be administered simultaneously, separately or sequentially.

The compounds of the invention can be administered alone but, in human therapy will generally be administered in admixture with a suitable pharmaceutical excipient diluent or carrier selected with regard to the intended route of administration and standard pharmaceutical practice.

For example, the compounds of the invention, can be administered orally, buccally or sublingually in the form of tablets, capsules (including soft gel capsules), ovules, elixirs, solutions or suspensions, which may contain flavouring or colouring agents, for immediate-, delayed-, modified-, sustained-, dual-, controlled-release or pulsatile delivery applications. The compounds of the invention may also be administered via fast dispersing or fast dissolving dosage forms.

Modified release and pulsatile release dosage forms may contain excipients such as those detailed for immediate release dosage forms together with additional excipients that act as release rate modifiers, these being coated on and/or included in the body of the device. Release rate modifiers include, but are not exclusively limited to, hydroxypropylmethyl cellulose, methyl cellulose, sodium carboxymethylcellulose, ethyl cellulose, cellulose acetate, polyethylene oxide, Xanthan gum, Carbomer, ammonio methacrylate copolymer, hydrogenated castor oil, carnauba wax, paraffin wax, cellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, methacrylic acid copolymer and mixtures thereof. Modified release and pulsatile release dosage forms may contain one or a combination of release rate modifying excipients. Release rate modifying excipients may be present both within the dosage form i.e. within the matrix, and/or on the dosage form, i.e. upon the surface or coating.

Fast dispersing or dissolving dosage formulations (FDDFs) may contain the following ingredients: aspartame, acesulfame potassium, citric acid, croscarmellose sodium, crospovidone, diascorbic acid, ethyl acrylate, ethyl cellulose, gelatin, hydroxypropylmethyl cellulose, magnesium stearate, mannitol, methyl methacrylate, mint flavouring, polyethylene glycol, fumed silica, silicon dioxide, sodium starch glycolate, sodium stearyl fumarate, sorbitol, xylitol. The terms dispersing or dissolving as used herein to describe FDDFs are dependent upon the solubility of the drug substance used, i.e. where the drug substance is insoluble a fast dispersing dosage form can be prepared and where the drug substance is soluble a fast dissolving dosage form can be prepared.

The compositions of the invention may be administered by direct injection. The composition may be formulated for parenteral, mucosal, intramuscular, intravenous, subcutaneous, ocular, intraocular or transdermal administration. Depending upon the need, the agent may be administered at a dose of from 0.01 to 30 mg/kg body weight, such as from 0.1 to 10 mg/kg, more preferably from 0.1 to 1 mg/kg body weight.

The term "administered" includes delivery by viral or non-viral techniques. Viral delivery mechanisms include but are not limited to adenoviral vectors, adeno-associated viral (AAV) vectos, herpes viral vectors, retroviral vectors, lentiviral vectors, and baculoviral vectors. Non-viral delivery mechanisms include lipid mediated transfection, liposomes, immunoliposomes, lipofectin, cationic facial amphiphiles (CFAs) and combinations thereof. The routes for such delivery mechanisms include but are not limited to mucosal, nasal, oral, parenteral, gastrointestinal, topical, or sublingual routes.

In addition or in the alternative the compositions (or component parts thereof) of the present invention may be administered by direct injection. In addition or in the alternative the compositions (or component parts thereof) of the present invention may be administered topically (preferably to the genitalia). In addition or in the alternative the compositions (or component parts thereof) of the present invention may be administered by inhalation. In addition or in the alternative the compositions (or component parts thereof) of the present invention may also be administered by one or more of: a mucosal route, for example, as a nasal spray or aerosol for inhalation or as an ingestable solution such as by an oral route, or by a parenteral route where delivery is by an injectable form, such as, for example, by a rectal, ophthalmic (including intravitreal or intracameral), nasal, topical (including buccal and sublingual), intrauterine, vaginal or parenteral

(including subcutaneous, intraperitoneal, intramuscular, intravenous, intradermal, intracranial, intratracheal, and epidural) transdermal, intraperitoneal, intracranial, intracerebroventricular, intracerebral, intravaginal, intrauterine, or parenteral (e.g., intravenous, intraspinal, subcutaneous, transdermal or intramuscular) route.

By way of example, the pharmaceutical compositions of the invention may be administered in accordance with a regimen of 1 to 10 times per day, such as once or twice per day. The specific dose level and frequency of dosage for any particular patient may be varied and will depend upon a variety of factors including the activity of the specific compound employed, the metabolic stability and length of action of that compound, the age, body weight, general health, sex, diet, mode and time of administration, rate of excretion, drug combination, the severity of the particular condition, and the individual undergoing therapy.

Hence, the term "administered" includes but is not limited to delivery by a mucosal route, for example, as a nasal spray or aerosol for inhalation or as an ingestable solution; a parenteral route where delivery is by an injectable form, such as, for example, an intravenous, intramuscular or subcutaneous route.

Such tablets may contain excipients such as microcrystalline cellulose, lactose, sodium citrate, calcium carbonate, dibasic calcium phosphate and glycine, disintegrants such as starch (preferably corn, potato or tapioca starch), sodium starch glycollate, croscarmellose sodium and certain complex silicates, and granulation binders such as polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC), hydroxypropylcellulose (HPC), sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, stearic acid, glyceryl behenate and talc may be included.

Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin capsules. Preferred excipients in this regard include lactose, starch, a cellulose, milk sugar or high molecular weight polyethylene glycols. For aqueous suspensions and/or elixirs, the compounds of the invention may be combined with various sweetening or flavouring agents, colouring matter or dyes, with emulsifying and/or suspending agents and with diluents such as water, ethanol, propylene glycol and glycerin, and combinations thereof.

The compounds of the invention can also be administered parenterally, for example, intravenously, intra-arterially, intraperitoneally, intrathecally, intraventricularly,

intraurethrally intrasternally, intracranially, intramuscularly or subcutaneously, or they may be administered by infusion techniques. In addition, they may be administered in the form of an implant. For such parenteral administration they are best used in the form of a sterile aqueous solution which may contain other substances, for example, enough salts or glucose to make the solution isotonic with blood. The aqueous solutions should be suitably buffered (preferably to a pH of from 3 to 9), if necessary. The preparation of suitable parenteral formulations under sterile conditions is readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well-known to those skilled in the art. Parenteral formulations may be formulated for immediate-, delayed-, modified-, sustained-, dual-, controlled-release or pulsatile delivery.

The following dosage levels and other dosage levels herein are for the average human subject having a weight range of about 65 to 70 kg. The skilled person will readily be able to determine the dosage levels required for a subject whose weight falls outside this range, such as children and the elderly.

For oral and parenteral administration to human patients, the daily dosage level of the compounds of the invention or salts or solvates thereof will usually be from 10 to 1000 mg (in single or divided doses).

Thus, for example, tablets or capsules of the compounds of the invention or salts or solvates thereof may contain from 5 to 1000 mg, such as 5 to 500 mg of active compound for administration singly or two or more at a time, as appropriate. The physician in any event will determine the actual dosage which will be most suitable for any individual patient and it will vary with the age, weight and response of the particular patient. The above dosages are exemplary of the average case. There can, of course, be individual instances where higher or lower dosage ranges are merited and such are within the scope of this invention. The skilled person will also appreciate that, in the treatment of certain conditions (including FSD and MED), compounds of the invention may be taken as a single dose on an "as required" basis (i.e. as needed or desired).

The compounds of the invention can also be administered intranasally or by inhalation and are conveniently delivered in the form of a dry powder inhaler or an aerosol spray presentation from a pressurised container, pump, spray or nebuliser with the use of a suitable propellant, e.g. dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, a hydrofluoroalkane such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFA

134A [trade mark] or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane (HFA 227EA [trade mark]), carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurised aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. The pressurised container, pump, spray or nebuliser may contain a solution or suspension of the active compound, e.g. using a mixture of ethanol and the propellant as the solvent, which may additionally contain a lubricant, e.g. sorbitan trioleate. Capsules and cartridges (made, for example, from gelatin) for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of a compound of the invention and a suitable powder base such as lactose or starch.

Aerosol or dry powder formulations are preferably arranged so that each metered dose or "puff" contains from 1 to 50 mg of a compound of the invention for delivery to the patient. The overall daily dose with an aerosol will be in the range of from 1 to 50 mg which may be administered in a single dose or, more usually, in divided doses throughout the day.

Alternatively, compounds of the invention can be administered in the form of a suppository or pessary, or they may be applied topically (preferably to the genitalia) in the form of a gel, hydrogel, lotion, solution, cream, ointment or dusting powder. The compounds of the invention may also be dermally administered. The compounds of the invention may also be transdermally administered, for example, by the use of a skin patch. They may also be administered by the ocular, pulmonary or rectal routes.

For ophthalmic use, compounds can be formulated as micronised suspensions in isotonic, pH adjusted, sterile saline, or, preferably, as solutions in isotonic, pH adjusted, sterile saline, optionally in combination with a preservative such as a benzylalkonium chloride. Alternatively, they may be formulated in an ointment such as petrolatum.

For application topically to the skin (preferably to the genitalia), compounds of the invention can be formulated as a suitable ointment containing the active compound suspended or dissolved in, for example, a mixture with one or more of the following: mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, propylene glycol, polyoxyethylene polyoxypropylene compound, emulsifying wax and water. Alternatively, they can be formulated as a suitable lotion or cream, suspended or dissolved in, for example, a mixture of one or more of the following: mineral oil, sorbitan monostearate, a

polyethylene glycol, liquid paraffin, polysorbate 60, cetyl esters wax, cetearyl alcohol, 2-octyldodecanol, benzyl alcohol and water.

The compounds of the invention may also be used in combination with a cyclodextrin. Cyclodextrins are known to form inclusion and non-inclusion complexes with drug molecules. Formation of a drug-cyclodextrin complex may modify the solubility, dissolution rate, bioavailability and/or stability property of a drug molecule. Drug-cyclodextrin complexes are generally useful for most dosage forms and administration routes. As an alternative to direct complexation with the drug the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, e.g. as a carrier, diluent or solubiliser. Alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins are most commonly used and suitable examples are described in WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 and WO-A-98/55148.

In a preferred embodiment, the compounds of the invention are delivered systemically (such as orally, buccally and sublingually), more preferably orally. Preferably such systemic (most preferably oral) administration is used to treat female sexual dysfunction, preferably FSAD.

Thus in a particularly preferred embodiment, there is provided the use of the compounds of the invention in the manufacture of a systemically delivered (preferably orally delivered) medicament for the treatment or prophylaxis of FSD, more preferably FSAD.

A preferred oral formulation uses immediate release tablets; or fast dispersing or dissolving dosage formulations (FDDFs).

In a further preferred embodiment, the compounds of the invention are administered topically, preferably directly to the female genitalia, especially the vagina.

Since NEP is present throughout the body, it is very unexpected that the compounds of the invention can be administered systemically and achieve a therapeutic response in the female genitalia without provoking intolerable (adverse) side effects. In EP 1 097 719-A1 and the animal model hereinafter, we have shown that NEP inhibitors administered to a rabbit model (*in vivo)* systemically increased genital blood flow, upon sexual arousal (mimiced by pelvic nerve stimulation) without adversely affecting cardiovascular parameters, such as causing a significant hypotensive or hypertensive.

Preferably the compounds of the invention are administered for the treatment of FSD in the sexually stimulated patient (by sexual stimulation we mean to include visual, auditory or tactile stimulation). The stimulation can be before, after or during said administration.

Thus the compounds of the invention enhance the pathways/mechanisms that underlie sexual arousal in the female gentialia restoring or improving the sexual arousal response to sexual stimulation.

Thus a preferred embodiment provides the use of a compound of the invention in the preparation of a medicament for the treatment or prophyaxis of FSD in the stimulated patient.

For veterinary use, a compound of the invention, is administered as a suitably acceptable formulation in accordance with normal veterinary practice and the veterinary surgeon will determine the dosing regimen and route of administration which will be most appropriate for a particular animal.

The following formulation examples are illustrative only and are not intended to limit the scope of the invention . "Active ingredient" means a compound of the invention.

Formulation 1: A tablet is prepared using the following ingredients:

	weight/mg
Active ingredient	250
Cellulose, microcrystalline	400
Silicon dioxide, fumed	10
Stearic acid	5
Total	665

the components are blended and compressed to form tablets.

Formulation 2: An intravenous formulation may be prepared as follows:

Active ingredient	100mg
Isotonic saline	1,000ml

Typical formulations useful for administering the compounds of the invention topically to the genitalia are as follows:

Formualtion 3: A spray

Active ingredient (1.0%) in isopropanol (30%) and water.

Formulation 4: A foam

Active ingredient, acetic acid glacial, benzoic acid, cetyl alcohol, methyl parahydroxybenzoate, phosphoric acid, polyvinyl alcohol, propylene glycol, sodium carboxymethylcellulose, stearic acid, diethyl stearamide, van Dyke perfume No. 6301, purified water and isobutane.

Formulation 5: A gel

Active ingredient, docusate sodium BP, isopropyl alcohol BP, propylene glycol, sodium hydroxide, carbomer 934P, benzoic acid and purified water.

Formulation 6: A Cream

Active ingredient, benzoic acid, cetyl alcohol, lavender, compound 13091, methylparaben, propylparaben, propylene glycol, sodium carboxymethylcellulose, sodium lauryl sulfate, stearic acid, triethanolmine, acetic acid glacial, castor oil, potassium hydroxide, sorbic acid and purified water.

Formulation 7: A pessary

Active ingredient, cetomacrogol 1000 BP, citric acid, PEG 1500 and 1000 and purified water.

The invention additionally includes:

(i) A pharmaceutical composition including a compound of the invention, together with a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier.

(ii) A compound of the invention for use as a medicament.

(iii) The use of a compound of the invention as a medicament for treating or preventing a condition for which a beneficial therapeutic response can be obtained by the inhibition of neutral endopeptidase.

(iv) The use of a compound of the invention as a medicament for treating or preventing hypoactive sexual desire disorder, sexual arousal disorder, orgasmic disorder or sexual pain disorder, preferably sexual arousal disorder, orgasmic disorder or sexual pain disorder, more preferably sexual arousal disorder.

(v) A method of treating FSD or MED in a mammal including treating said mammal with an effective amount of a compound of the invention.

(vi) An FSD or MED treating pharmaceutical composition comprising a compound of the invention together with a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier.

(vii) A compound of the invention for use in treating FSD or MED.

(viii) The use of a compound of the invention in the manufacture of a medicament for treating or preventing FSD or MED.

The invention is illustrated by the following non-limiting examples in which the following abbreviations and definitions are used:

Arbacel®	filter agent
br	broad
Boc	*tert*-butoxycarbonyl
CDI	carbonyldiimidazole
δ	chemical shift
d	doublet
Δ	heat
DCCI	dicyclohexylcarbodiimide
DCM	dichloromethane
DMA	dimethylacetamide
DMF	*N,N*-dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
ES^+	electrospray ionisation positive scan
ES^-	electrospray ionisation negative scan
Ex	Example
h	hours
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
HPLC	high pressure liquid chromatography
m/z	mass spectrum peak
min	minutes
MS	mass spectrum
NMR	nuclear magnetic resonance
Prec	precursor
Prep	preparation
q	quartet
s	singlet

t	triplet
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
TS^+	thermospray ionisation positive scan
WSCDI	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride

^1H Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were in all cases consistent with the proposed structures. Characteristic chemical shifts (δ) are given in parts-per-million downfield from tetramethylsilane using conventional abbreviations for designation of major peaks: e.g. s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broad. The following abbreviations have been used for common solvents: $CDCl_3$, deuterochloroform; DMSO, dimethylsulphoxide. The abbreviation psi means pounds per square inch and LRMS means low resolution mass spectrometry. Where thin layer chromatography (TLC) has been used it refers to silica gel TLC using silica gel 60 F_{254} plates, R_f is the distance travelled by a compound divided by the distance travelled by the solvent front on a TLC plate. Melting points were determined using a Perkin Elmer DSC7 at a heating rate of 20°C/minute).

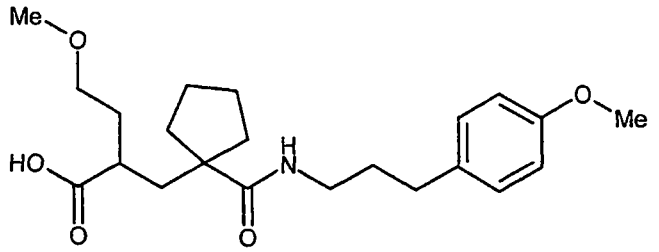
The powder X-ray diffraction (PXRD) pattern was determined using a SIEMENS D5000 powder X-ray diffractometer fitted with an automatic sample changer, a theta-theta goniometer, automatic beam divergence slits, a secondary monochromator and a scintillation counter. The sample was prepared for analysis by packing the powder on to a silicon wafer specimen mount. The specimen was rotated whilst being irradiated with copper K-alpha$_1$ X-rays (wavelength = 1.5406 Ångstroms) with the X-ray tube operated at 40kV/40mA. The analysis was performed with the goniometer running in step-scan mode set for a 5 second count per 0.02° step over a two theta range of 3° to 40°. In the results tables "Angle 2-Theta" is related to the interplanar spacing of the crystal, and the intensity is given as a percentage of the greatest peak (I/I_1).

The skilled crystallographer will appreciate that the relative intensities of the peaks may vary due to a number of factors such as orientation effects of crystals in the X-ray beam or the purity of the material being analysed or the degree of crystallinity of the sample. The peak positions may vary in sample height but the peak positions will remain substantially as tabulated. In addition, measurements using a different wavelength may result variation in the shift according to the Bragg equation - $n\lambda = 2d \sin\theta$. These

variations generated by use of alternative wavelengths are within the scope of the present invention.

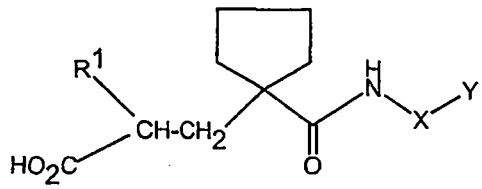
EXAMPLE 1

4-Methoxy-2-{[1-({[3-(4-methoxyphenyl)propyl]amino}carbonyl)cyclopentyl]-methyl}butanoic acid



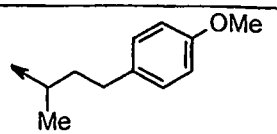
Hydrogen chloride gas was passed through a solution of the *tert*-butyl ester from preparation 1 (302mg, 0.72mmol) in dichloromethane (5 mL) at 0°C for 30 minutes. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue azeotroped with dichloromethane to give the title compound as a yellow oil, (233mg, 0.6mmol, 82%); ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.4-1.55 (m, 2H), 1.6-1.75 (m, 6H), 1.75-1.85 (m, 2H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.2-3.3 (m, 2H), 3.4 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 5.9 (t, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.1 (d, 2H); LRMS: m/z 390 ($M-H^+$); and HRMS m/z 392.2430 ($C_{22}H_{33}NO_5$ requires 392.2432).

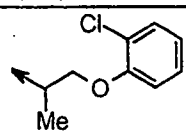
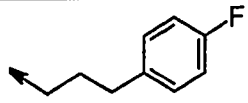
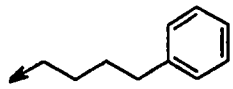
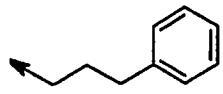
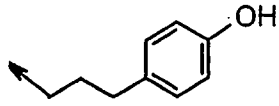
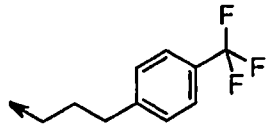
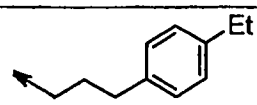
The following compounds of formula I (see Table 1) may be prepared by methods analogous to those of Example 1 from the tert-butyl ester precursor indicated.

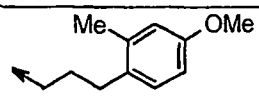
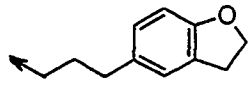
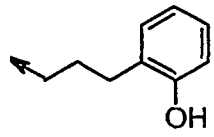
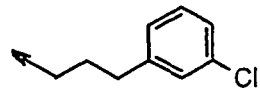
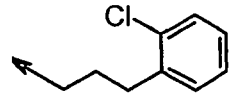


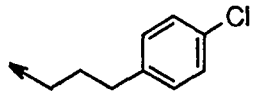
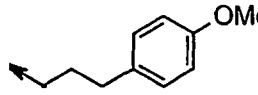
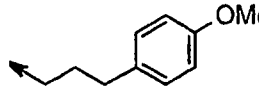
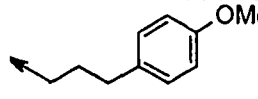
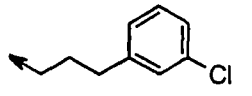
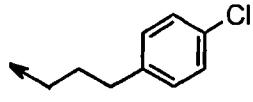
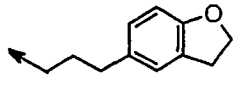
(I)

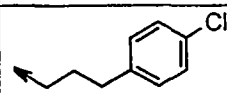
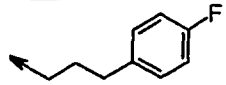
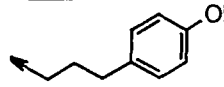
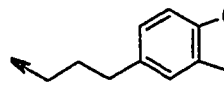
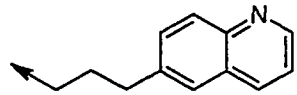
Table 1

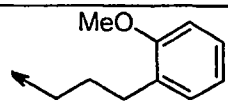
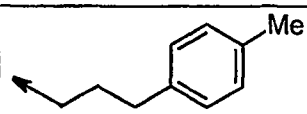
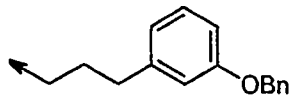
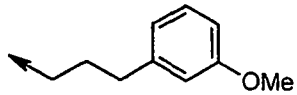
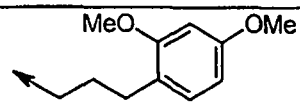
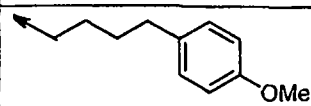
Ex	Prec	R^1	-X-Y	Data
2	Prep 2	methoxy ethyl		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.1 (t, 3H), 1.5 (m, 8H), 1.9 (m, 4H), 2.0 (m, 2H), 2.5 (m, 3H), 3.2 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 3.8 (t, 8H), 4.0 (s, 1H), 5.6 (d, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.1 (d, 2H). LRMS: m/z 404 ($M-H^+$).

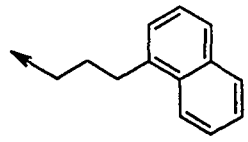
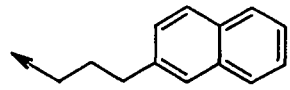
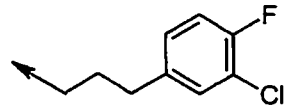
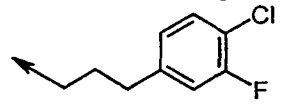
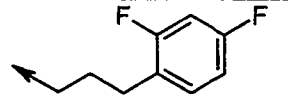
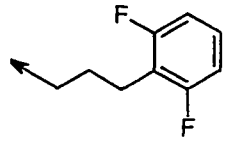
Ex	Prec	R^1	-X-Y	Data
3	Prep 3	methoxy ethyl		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.4 (d, 3H), 1.6 (m, 8H), 2.0 (m, 4H), 2.1 (dd, 1H), 2.5 (m, 1H), 3.2 (d, 3H), 3.4 (m, 2H), 4.0 (q, 2H), 4.4 (bs, 1H), 6.2 (m, 1H), 6.9 d, 2H), 7.2 (t, 1H), 7.4 (d, 1H). LRMS: m/z 410 ($M-H^+$). HRMS m/z 412.1885 ($C_{21}H_{30}NO_5Cl$ requires 412.1813)
4	Prep 4	methoxy ethyl		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.5 (m, 2H), 1.6 (m, 4H), 1.8 (t, 2H), 1.9 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 3.2 (s, 4H), 3.3 (t, 2H), 6.0 (bs, 1H), 6.9 (t, 2H), 7.1 (t, 2H), 10.4 (bs, 1H). LRMS: m/z 379 ($M-H^+$).
5	Prep 5	methoxy ethyl		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.4-1.6 (m, 10H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.4 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.2 (s, 4H), 3.3 (t, 2H), 3.3 (t, 2H), 5.9 (bs, 1H), 7.1 (m, 3H), 7.2 (t, 2H), 10.4 (bs, 1H). LRMS: m/z 374 ($M-H^+$).
6	Prep 6	methoxy ethyl		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.5-1.6 (m, 10H), 1.8 (m, 3H), 1.9 (m, 1H), 2.0 (q, 1H), 2.5 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.2 (m, 4H), 3.4 (q, 2H), 5.9 (bs, 1H), 7.1 (d, 3H), 7.3 (m, 2H). LRMS: m/z 362 ($M+H^+$).
7	Prep 7	methoxy ethyl		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.6 (m, 8H), 1.8 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.5 (m, 6H), 3.2 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 5.7 (bs, 1H), 6.7 (d, 2H), 7.0 (d, 2H). LRMS: m/z 376 ($M-H^+$). HRMS m/z 378.2288 ($C_{21}H_{31}NO_5$ requires 378.2275)
8	Prep 8	methoxy ethyl		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.5-2.1 (m, 14H), 2.5 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 3.2 (s, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 6.8 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.5 (d, 2H). LRMS: m/z 428 ($M-H^+$). HRMS m/z 430.2206 ($C_{22}H_{30}NO_4F_3$ requires 430.2200)
9	Prep 9	methoxy ethyl		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.2 (m, 3H), 1.6 (m, 8H), 1.9 (m, 4H), 2.0 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.6 (m, 4H), 3.2 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 5.9 (bs, 1H), 7.0 (d, 4H). LRMS: m/z 388 ($M-H^+$). HRMS m/z 390.2639 ($C_{23}H_{35}NO_4$ requires 390.2643)

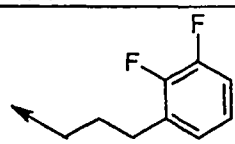
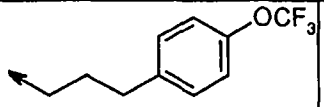
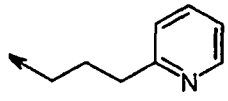
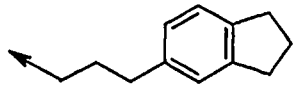
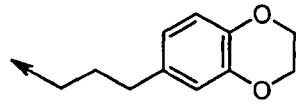
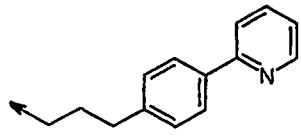
Ex	Prec	R^1	-X-Y	Data
10	Prep 10	methoxy ethyl		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.5-1.85 (m, 11H), 2.0-2.2 (m, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.5 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.25 (s, 1H), 3.3 (s, 3H), 3.35-3.5 (m, 3H), 3.8 (s, 3H), 6.7-6.8 (m, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.6 (s, 1H). MP 148-150°C LRMS: m/z 406 ($M+H^+$). HRMS m/z 406.2597 ($C_{23}H_{35}NO_5$ requires 406.2588). Anal. Found C, 67.71; H, 8.74; N, 3.41. $C_{23}H_{34}NO_5 \cdot 0.15H_2O$ requires C, 67.67; H, 8.72; N, 3.43%
11	Prep 11	methoxy ethyl		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 0.9 (t, 2H), 1.3 (m, 2H), 1.6 (m, 8H), 1.8 (m, 3H), 1.9 (m, 1H), 2.0 (dd, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.2 (t, 2H), 3.3 (m, 5H), 3.4 (m, 1H), 4.5 (t, 2H), 5.9 (bs, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.0 (bs, 1H). LRMS: m/z 404 ($M+H^+$). HRMS m/z 404.2434 ($C_{23}H_{34}NO_5$ requires 404.2431)
12	Prep 12	methoxy ethyl		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.5-1.6 (m, 3H), 1.6-1.7 (m, 6H), 1.7-1.85 (m, 3H), 1.9-2.05 (m, 4H), 2.5-2.6 (m, 1H), 2.7 (t, 2H), 3.1-3.2 (m, 1H), 3.2-3.3 (t, 1H), 3.3 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 2H), 6.6 (bs, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.8 (t, 1H), 7.0-7.1 (m, 2H). LRMS: m/z 376 ($M+H^+$).
13	Prep 13	methoxy ethyl		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.5-1.75 (m, 9H), 1.8-2.0 (m, 5H), 2.1 (dd, 1H), 2.5-2.6 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.25-3.3 (m, 2H), 3.35-3.4 (m, 2H), 5.9 (bs, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.15-7.25 (m, 3H). LRMS: m/z 396 ($M+H^+$). HRMS m/z 396.1949 ($C_{21}H_{31}NO_4Cl$ requires 396.1936)
14	Prep 14	methoxy ethyl		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.5-1.75 (m, 9H), 1.75-2.0 (m, 5H), 2.1 (dd, 1H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.75 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.20-3.3 (m, 2H), 3.35-3.4 (m, 2H), 6.1 (bs, 1H), 7.1-7.25 (m, 4H). LRMS: m/z 396 ($M+H^+$). HRMS m/z 396.1946 ($C_{21}H_{31}NO_4Cl$ requires 396.1936)

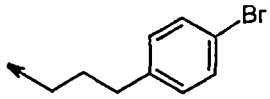
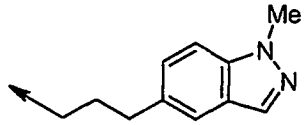
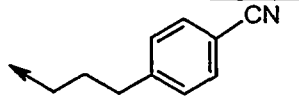
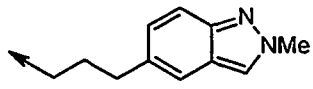
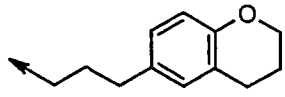
Ex	Prec	R^1	-X-Y	Data
15	Prep 15	methoxy ethyl		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.5-1.75 (m, 9H), 1.8-1.95 (m, 5H), 2.05 (dd, 1H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.20-3.3 (m, 2H), 3.35-3.4 (m, 2H), 6.1 (bs, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.2 (d, 2H). LRMS: m/z 396 ($M+H^+$). HRMS m/z 396.1943 ($C_{21}H_{31}NO_4Cl$ requires 396.1936)
16	Prep 16	(R)-Pr		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 0.8 (t, 3H), 1.2-1.95 (m, 16H), 2.3 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 5.7 (s, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.1 (d, 2H). LRMS: m/z 374 ($M-H^-$). HRMS m/z 376.2485 ($C_{22}H_{35}NO_4$ requires 376.2482)
17	Prep 17	(R)-Me		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.18 (d, 3H), 1.45-1.96 (m, 11H), 2.08 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.59 (t, 2H), 3.3 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 5.67 (m, 1H), 6.82 (d, 2H), 7.08 (d, 2H). LRMS: m/z 348 ($M+H^+$).
18	Prep 18	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.47 (m, 2H), 1.73 (m, 4H), 1.77-2.00 (m, 6H), 2.31 (m, 2H), 2.60 (t, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 5.57 (m, 1H), 6.82 (d, 2H), 7.11 (d, 2H). LRMS: m/z 334 ($M+H^+$).
19	Prep 19	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.47 (m, 2H), 1.73 (m, 4H), 1.77-2.00 (m, 6H), 2.31 (m, 2H), 2.60 (t, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 5.57 (m, 1H), 6.82 (d, 2H), 7.11 (d, 2H). LRMS: m/z 338 ($M+H^+$).
20	Prep 20	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.40-1.98 (m, 12H), 2.37 (t, 2H), 2.58 (t, 2H), 3.23 (q, 2H), 5.57 (m, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.20 (d, 2H). LRMS: m/z 338 ($M+H^+$).
21	Prep 21	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.46 (m, 2H), 1.66 (m, 4H), 1.73-1.98 (m, 6H), 2.29 (t, 2H), 2.58 (t, 2H), 3.17 (t, 2H), 3.26 (q, 2H), 4.53 (t, 2H), 6.59 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.01 (s, 1H). MP 94.5-97.0°C. LRMS: m/z 346 ($M+H^+$). Anal. Found C, 68.50; H, 7.78; N, 4.01. $C_{20}H_{27}NO_4 \cdot 0.25H_2O$ requires C, 68.65; H, 7.92; N, 4.00%

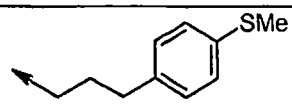
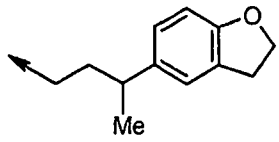
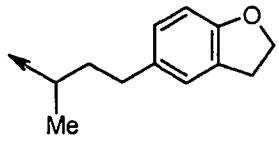
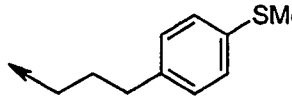
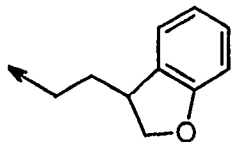
Ex	Prec	R^1	-X-Y	Data
22	Prep 22	(S)-methoxy-ethyl		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.5-1.7 (m, 9H), 1.75-1.95 (m, 5H), 2.05 (dd, 1H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.20-3.3 (m, 2H), 3.35-3.4 (m, 2H), 6.1 (bs, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.2 (d, 2H). MP 75-77°C. LRMS: m/z 394 (M-H$^-$).
23	Prep 23	(S)-methoxy-ethyl		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.4-2.1 (m, 14H), 2.45 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 5.9 (bs, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 10.4 (bs, 1H). LRMS: m/z 378 (M-H$^+$). $[\alpha]_D$ +0.4 (EtOH, c 1). HRMS m/z 380.2232 ($C_{22}H_{33}NO_5$ requires 380.2225). Anal. Found C, 63.73; H, 7.92; N, 4.11. $C_{21}H_{30}NO_4F \cdot 0.67H_2O$ requires C, 63.62; H, 8.04; N, 3.82%
24	Prep 24	(S)-methoxy-ethyl		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.4-1.70 (m, 8H), 1.80-2.05 (m, 6H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.2-3.3 (m, 2H), 3.4 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 5.8 (bs, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.1 (d, 2H). LRMS: m/z 390 (M-H$^-$). $[\alpha]_D$ -0.01 (EtOH, c 1.87). HRMS m/z 392.2425 ($C_{22}H_{33}NO_5$ requires 392.2432)
25	Prep 25	(S)-methoxy-ethyl		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.41-2.06 (m, 14H), 2.43-2.60 (m, 2H), 3 2.57 (t, 2H), 3.18 (t, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.24-3.4 (m, 4H), 4.53 (t, 2H), 5.80 (bs, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.0 (s, 1H). LRMS: m/z 402 (M-H$^-$). $[\alpha]_D$ 0.00 (EtOH, c 0.93). Anal. Found C, 66.85; H, 8.24; N, 3.35. $C_{25}H_{35}NO_5 \cdot 0.5H_2O$ requires C, 66.97; H, 8.31; N, 3.40%
26	Prep 26	H		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ:1.13-1.98 (m, 10H), 2.16-2.28 (m, 4H), 2.70-3.03 (m, 4H), 5.60 (brs, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.86 (d, 1H). LRMS: ES$^-$ m/z 353 (M-H).

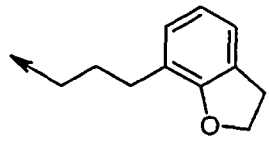
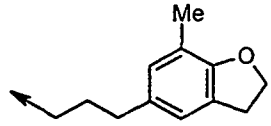
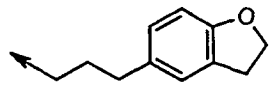
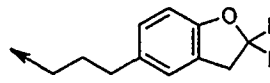
Ex	Prec	R^1	-X-Y	Data
27	Prep 27	methoxy ethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.20 (m, 2H), 1.60 (m, 8H), 1.80 (t, 2H), 1.90 (m, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.0 (t, 2H), 3.20 (m, 5H), 3.40 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.00 (brs, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.20 (d, 2H). LRMS: ES+ m/z 392 (M+H). HRMS: m/z 392.2431 ($C_{22}H_{33}NO_5$ requires 392.2422)
28	Prep 28	methoxy ethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.30 (m, 2H), 1.40-1.70 (m, 6H), 1.80 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 2.60 (t,2H), 3.20(s, 3H), 3.30 (m,2H), 3.40 (m, 2H), 5.85 (brs, 1H), 7.15 (brs, 4H). LRMS: ES+ m/z 376 (M+H). HRMS m/z 376.2484 ($C_{22}H_{33}NO_4$ requires 376.2483).
29	Prep 29	methoxy ethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ:1.60 (m, 8H), 1.90(m,4H), 2.00 (m, 2H), 2.50 (m,1H), 2.60 (t, 2H), 3.20 (m, 5H), 3.30 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.80 (brs, 1H), 6.90 (m, 3H), 7.20 (t, 2H), 7.40 (m, 5H). LRMS: ES+ 468 (M+H).
30	Prep 30	methoxy ethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ:1.43-1.76 (m, 10H), 1.80- 2.15 (m, 4H), 2.50 (m,1H), 2.60 (t,2H), 3.25 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.78 (d, 2H), 4.01 (t, 1H), 5.75- 5.95 (brm, 1H), 6.10- 6.45 (brm, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.18 (m, 1H). LRMS: ES+ 392.2 (M+H).
31	Prep 31	methoxy ethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) 1.50-1.70 (m, 8H), 2.00 (m, 3H), 2.10 (dd, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.60 (t, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.30(s, 3H), 3.40 (q, 2H), 3.8 (d, 6H), 6.10 (brs, 1H), 6.30 (brd, 2H), 7.00 (d, 1H). LRMS: ES+ 422.3 (M+H). Anal. Found C 65.16; H 8.46; N 3.17 %. ($C_{23}H_{35}NO_6$ Requires: C 65.53; H 8.36; N 3.32 %)
32	Prep 32	(S)-methoxy ethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 300MHz) 1.50-1.78 (m, 12H), 1.91-2.13 (m, 4H), 1.48-1.62 (m, 3H), 3.20-3.47 (m.7H), 3.80 (s, 3H), 5.82 (t, 1H), 6.83 (d, 2H), 7.10 (d, 2H). LRMS: TS^+ m/z 406 (M+H).

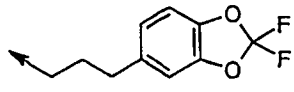
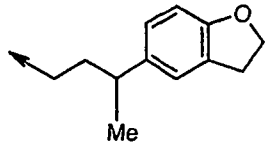
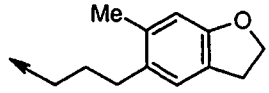
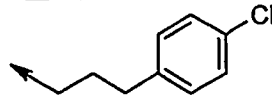
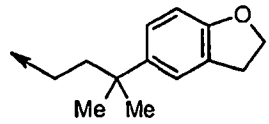
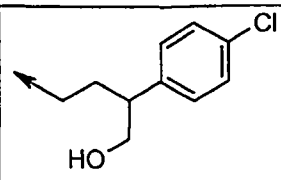
Ex	Prec	R^1	-X-Y	Data
33	Prep 33	H		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ:1.40 (m, 2H), 1.55 (m, 4H), 1.80 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 3.1 (t, 2H), 3.3 (q, 2H), 5.60 (brs, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.95 (d, 1H). LRMS: ES^- m/z 352 (M-H), 705 (2M-H).
34	Prep 34	H		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ:1.40 (m, 2H), 1.50 (m, 4H), 1.70-1.90 (m, 6H), 2.20 (m, 2H), 2.80 (t, 2H), 3.30 (q, 2H), 5.60 (brs, 1H), 7.25(d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.70 (m, 3H). LRMS: ES^- m/z 352 (M-H), 705 (2M-H).
35	Prep 35	(S)-methoxy ethyl		^{1}HNMR (CD_3OD, 300MHz) δ:1.45-1.88 (m, 8H), 2.0-2.12 (m, 3H), 2.45 (c, 1H), 2.65 (t, 2H), 3.20 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.35 (t, 2H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.35 (d, 1H). LRMS: ES^- m/z 412 (M-H). CHN: 0.15 CH_2Cl_2
36	Prep 36	(S)-methoxy ethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ:1.45-1.70 (m, 10H), 1.75-1.83 (m, 1H), 1.85-1.96 (m, 3H), 2.05-2.15 (m, 2H), 2.43-2.52 (m, 1H), 2.57 (t, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.35 (bs, 2H), 5.80 (bs, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.23-7.30 (m, 1H). LRMS: ES^+ m/z 436 (M+Na). Found: C, 59.36, 59.17; H, 7.30, 7.27; N, 2.68, 2.69. Requires: C, 58.96; H, 7.46; N, 3.03 (M + 0.29 pentane + 0.11 TFA + 0.80 water)
37	Prep 37	(S)-methoxy ethyl		^{1}HNMR (CD_3OD, 400MHz) δ:1.25 (m, 1H), 1.40-1.82 (m, 11H), 2.0 (m, 3H), 2.38 (c, 1H), 2.60 (t, 2H), 3.08-3.18 (m, 7H), 5.46 (brs, 1H), 6.80 (d, 2H), 7.25 (s, 1H). LRMS: ES^- m/z 396 (M-H). CHN: 0.36 CH_2Cl_2 0.6 H_2O
38	Prep 38	H		^{1}HNMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.23 (d, 2H), 1.32-1.45 (m, 4H), 1.72 (t, 2H), 1.81 (t, 2H), 1.93 (m, 2H), 2.16 (t, 2H), 2.60 (t, 2H), 3.15 (t, 2H), 6.77 (m, 2H), 7.08 (t, 1H). LRMS: ES^- m/z 338 (M-H). CHN: 0.51 CH_2Cl_2

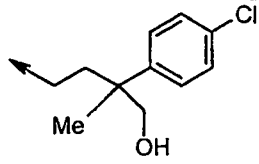
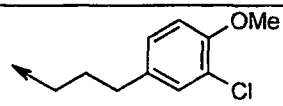
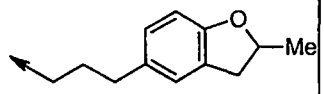
Ex	Prec	R^1	-X-Y	Data
39	Prep 39	H		^{1}HNMR (CD_3OD, 400MHz) δ:1.45 (m, 2H), 1.51-1.65 (m, 4H), 1.75 (t, 2H), 1.80 (t, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.15 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 3.18 (t, 2H), 6.85-7.95 (m, 3H). LRMS: ES^- m/z 338 (M-H). CHN: 0.08 H_2O
40	Prep 40	H		^{1}HNMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.47 (m, 2H), 1.52-1.69 (m, 4H), 1.75 (t, 2H), 1.88 (t, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.17 (t, 2H), 2.60 (t, 2H), 3.18 (t, 2H), 7.1 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.68 (brs, 1H). LRMS: ES^- m/z 386 (M-H). CHN: 0.1 H_2O
41	Prep 41	(S)-methoxy ethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ:1.40-2.80 (m, 12H), 2.16-2.43 (m, 2H), 2.90-3.08 (m, 2H), 3.18-3.50 (m, 7H), 6.18 (s, 1H), 7.20-7.31 (m, 2H), 7.77 (t, 1H), 8.50 (d, 1H).
42	Prep 42	H		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ:1.35-1.43 (m, 2H), 1.55-1.65 (m, 4H), 1.66-1.90 (m, 6H), 1.97-2.05 (m, 2H), 2.20-2.29 (m, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.80-2.90 (m, 4H), 3.24-3.30 (m, 2H), 5.49 (bs, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.10 (d, 1H). LRMS: ES^- m/z 342 (M-H). Found: C, 73.71, 73.77; H, 9.08, 9.18; N, 3.36, 3.36. Requires: C, 73.81; H, 9.06; N, 3.75 (M + 0.06 EtOAc + 0.34 pentane)
43	Prep 43	(S)-methoxy ethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ:1.50-2.12 (m,14H), 2.48-2.62 (m,3H), 3.23-3.47 (m, 7H), 4.25 (s, 3H), 5.77 (t, 1H), 6.65-6.75 (m, 2H), 6.81 (d, 2H). LRMS: TS^+ m/z 420 (M+H).
44	Prep 44	(S)-methoxy ethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ:1.37-2.02 (m, 14 H), 2.40-2.51 (m, 1H), 2.68-2.83 (q, 2H), 3.23-3.50 (m, 7H), 5.61 (s, 1H), 7.22-7.38 (m, 3H), 7.67-7.90 (m, 3H), 8.72 (d, 1H). LRMS: TS^+ m/z 439 (M+H).

Ex	Prec	R^1	-X-Y	Data
45	Prep 45	H		^{1}HNMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.42-1.51 (m, 2H), 1.55-1.68 (m, 4H), 1.72-1.79 (m, 2H), 1.83-1.90 (m, 2H), 1.98-2.05 (m, 2H), 2.17 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 3.17 (t, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.35 (d, 2H). LRMS: ES^- m/z 380 (M-H). Found: C, 57.52, 57.59; H, 6.65, 6.66; N, 3.37, 3.35. Requires: C, 57.19; H, 6.58; N, 3.58 (M + 0.13 pentane)
46	Prep 46	H		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.41-1.55 (m, 2H), 1.57-1.73 (m, 4H), 1.82-2.00 (m, 6H), 2.33 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 3.33 (q, 2H), 4.07 (s, 3H), 5.59 (t, 1H), 7.22-7.36 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.91 (s, 1H).
47	Prep 67	H		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.45-1.52 (m, 2H), 1.58-1.65 (m, 4H), 1.75-1.90 (m, 4H), 1.93-1.95 (m, 2H), 2.25-2.29 (m, 2H), 2.66 (t, 2H), 3.22-3.30 (m, 2H), 5.67 (bs, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.51 (d, 2H). ES^- m/z 327 (M-H). Found: C, 58.78, 58.89; H, 6.96, 6.96; N, 6.40,6.41. Requires: C, 58.57; H, 6.58; N, 6.80 (M + 1.17 water + 0.55 TFA).
48	Prep 47	H		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ:1.49 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.90 (m, 6H), 2.30 (t, 2H), 2.77 (t, 2H), 3.35 (q, 2H), 4.27 (s, 3H), 5.63 (brs, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.87 (s, 1H). LRMS: m/z 358 (M+H), TS.
49	Prep 48	H		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.40-1.53 (m, 2H), 1.74-2.03 (m, 12H), 2.28 (t, 2H), 2.56 (t, 2H), 2.77 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 4.14 (t, 2H), 5.56 (brs, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.88 (d, 1H). LRMS: m/z 358 (M-H), ES^-. Anal. Found C, 69.81; H, 8.09; N, 3.88%. $C_{21}H_{29}NO_4$ requires C, 70.17; H, 8.13; N, 3.90%.

Ex	Prec	R^1	-X-Y	Data
50	Prep 49	H		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.37-1.45 (m, 2H), 1.56-1.59 (m, 4H), 1.73-1.90 (m, 6H), 2.23 (t, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.55 (t, 2H), 3.24 (dt, 2H), 5.60 (brs, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.14 (d, 2H).). LRMS: m/z 348 (M-H), ES^-. Anal. Found C, 63.68; H, 7.66; N, 3.67%. $C_{19}H_{27}NO_3S$.0.09 TFA requires C, 64.04; H, 7.59; N, 3.89%.
51	Prep 50	H		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.20 (d, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.50-1.90 (m, 10H), 2.20 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.15 (t, 2H), 3.25 (m, 1H), 4.50 (t, 2H), 5.50 (brs, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.0 (s, 1H). LRMS: m/z 358 (M-H), ES^-.
52	Prep 51	H		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.10 (d, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.60 (m, 6H), 1.90 (m, 4H), 2.30 (m, 2H), 2.50 (t, 2H), 3.10 (t, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.50 (t, 2H), 5.40 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.95 (s, 1H). LRMS: m/z 358 (M-H), ES^-.
53	Prep 52	(*S*)-methoxy ethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.45-1.64 (m, 8H), 1.78-1.94 (m, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.45-2.50 (m, 1H), 2.58 (t, 2H), 3.22-3.27 (m, 5H), 3.32-3.37 (m, 2H), 5.72 (brs, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.15 (d, 2H). LRMS: m/z 406 (M-H), ES^-. Anal. Found C, 65.02; H, 8.54; N, 2.87%. $C_{22}H_{33}NO_4S$.0.26 EtOAc requires C, 64.84; H, 8.46; N, 3.16%.
54	Prep 53	H		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.43-1.53 (m, 3H), 1.58-1.69 (m, 8H), 1.70-1.82 (m, 1H), 1.83-2.01 (m, 4H), 2.28 (t, 2H), 3.33 (t, 2H), 3.42 (m, 1H), 4.23 (t, 1H), 4.60 (t, 1H), 5.70 (brs, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.88 (t, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.18 (dd, 1H). LRMS: m/z 330 (M-H) ES^- 332 MH^+ 354 MNa^+ ES^+. Anal. Found C, 69.81; H, 8.09; N, 3.88%. $C_{21}H_{29}NO_4$ requires C, 70.17; H, 8.13; N, 3.90%.

Ex	Prec	R^1	-X-Y	Data
55	Prep 54	(*S*)-methoxy ethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.47-1.70 (m, 8H), 1.73-1.79 (m, 2H), 1.94-2.06 (m, 5H), 2.45-2.51 (m, 1H), 2.55 (t, 2H), 3.15-3.18 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.33-3.36 (m, 2H), 4.53 (t, 2H), 6.26 (brs, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.02 (d, 1H). LRMS: m/z 402 (M-H), ES^-. Anal. Found C, 66.36; H, 8.20; N, 3.29%. $C_{23}H_{33}NO_5$.0.14 TFA requires C, 66.66; H, 7.96; N, 3.34%.
56	Prep 55	(*S*)-methoxy ethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.50-1.70 (m, 6H), 1.80 (t, 2H), 1.90-2.05 (m, 5H), 2.20 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.55 (t, 2H), 3.15 (t, 2H), 3.30 (m, 5H), 3.40 (m, 2H), 4.50 (t, 2H), 5.80 (brs, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.85 (s, 1H). LRMS: m/z 432 (M-H), ES^-.
57	Prep 56	(*S*)-methoxy ethoxy methyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.43-2.06 (m, 12H), 2.57 (t, 2H), 2.63 (brm, 1H), 3.18 (t, 2H), 3.27 (q, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.44-3.53 (m, 3H), 3.58 (t, 2H), 3.64 (brt, 1H), 4.53 (t, 2H), 5.90 (brs, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.00 (s, 1H). LRMS: m/z 432 (M-H), ES^-. Anal. Found C, 64.90; H, 8.16; N, 2.99%. $C_{24}H_{35}NO_6$.0.5H_2O requires C, 65.14; H, 8.20; N, 3.16%.
58	Prep 57	(*S*)-methoxy-ethoxy methyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ:1.42 (s, 6H), 1.47-1.67 (m, 7H), 1.76-1.86 (m, 4H), 2.04 (dd, 1H), 2.55 (t, 2H), 2.59-2.65 (m, 1H), 2.94 (s, 2H), 3.23-3.28 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.46-3.50 (m, 3H), 3.55-3.62 (m, 3H), 6.00 (brs, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.92 (s, 1H). LRMS: m/z 460 (M-H), ES^-. Anal. Found C, 56.62; H, 6.93; N, 2.41%. $C_{26}H_{39}NO_6$.1.2 TFA requires C, 57.00; H, 6.77; N, 2.34%.

Ex	Prec	R^1	-X-Y	Data
59	Prep 58	(*R*)-methyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.08 (s, 3H), 1.42-1.76 (m, 7H), 1.80 (t, 2H), 1.88-2.0 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.60 (t, 2H), 3.28 (m, 2H), 5.80 (brs, 1H), 6.82-6.92 (m, 2H), 6.95 (dd, 1H). LRMS: m/z 396 (M-H) ES^- 398 MH^+ 420 MNa^+ ES^+. Anal. Found C, 55.84; H, 6.20; N, 3.01%. $C_{20}H_{25}F_2NO_5.1H_2O.0.21CH_2Cl_2$ requires C, 56.03; H, 6.38; N, 3.23%.
60	Prep 59	(*S*)-methoxy ethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 1.20 (d, 3H), 1.40-1.85 (m, 12H), 1.95 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.15 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.30 (m, 3H), 4.50 (t, 2H), 5.60 (brs, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.00 (s, 1H). LRMS: m/z 416 (M-H), ES^-.
61	Prep 60	(*S*)-methoxy ethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 1.50-1.70 (m, 8H), 1.75 (t, 2H), 1.90-2.10 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.60 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 5.80 (brs, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.95 (s, 1H). LRMS: m/z 416 (M-H), ES^-.
62	Prep 61	(*S*)-methoxy ethoxy methyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 1.50 (m, 2H), 1.60-2.00 (m, 10H), 2.60 (m, 3H), 3.20 (t, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.45 (m, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 6.0 (brs, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.19 (d, 2H). LRMS: m/z 424 (M-H), ES^-.
63	Prep 62	(*S*)-methoxy ethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.3 (s, 6H), 1.4-1.79 (m, 10H), 1.8 (t, 2H), 1.93 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 3.17 (m, 4H), 3.3 (s, 3H), 3.38 (m, 2H), 4.55 (t, 2H), 5.5 (brs., 1H), 6.7 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (s, 1H). LRMS: M-H, 430. (ES^-)
64	Prep 63	(*S*)-methoxy ethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 1.40-2.23 (m, 15H), 2.43-2.63 (m, 1H), 2.80-2.95 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.03-3.57 (m, 3H), 3.60-3.83 (m, 2H), 5.99 (br.s, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.30 (d, 2H). LRMS: M+H, 426. (TS^+)

Ex	Prec	R^1	-X-Y	Data
65	Prep 64	(*S*)-methoxy ethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 1.17-2.17 (m, 17H), 2.40-2.58 (m, 1H), 2.98-3.57 (m, 7H), 3.61-3.77 (m, 2H), 5.93 (br.s, 1H), 7.20-7.43 (m, 4H). LRMS: M+H, 440. (TS^+)
66	Prep 65	(*S*)-methoxy ethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 1.40-2.18 (m, 16H), 2.43-2.68 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.26-3.48 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 5.83 (brs, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.20 (s, 1H). Anal. Found C, 60.01; H, 7.60; N, 3.00%. $C_{22}H_{32}ClNO_5.0.75H_2O$ requires C, 60.13; H, 7.68; N, 3.19%.
67	Prep 66	(*S*)-methoxy ethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.42 (d, 3H), 1.45-1.66 (8H), 1.74-1.80 (m, 2H), 1.82-1.95 (m, 3H), 1.97-2.02 (1H), 2.42-2.55 (m, 3H), 2.75 (dd, 1H), 3.20-3.27 (m, 6H), 3.31-3.36 (m, 2H), 4.80-4.87 (m, 1H), 5.77 (brs, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.93 (s, 1H). LRMS: M+Na, 440. (ES^+).

Alternatively Example 22 may be prepared as follows:

(2S)-2-{[1-({[3-(4-Chlorophenyl)propyl]amino} carbonyl)cyclopentyl]methyl}-4-methoxybutanoic acid

To a solution of the product from Preparation 22 (9.6 g, 21.2 mmol) in dichloromethane (52 ml) was added trifluoroacetic acid (16.3 ml, 212 mmol) and the resultant solution was stirred at room temperature for 3.75 hours under an atmosphere of N_2. To the reaction was then added aqueous sodium carbonate solution (95 ml of a 10% w/v solution) with stirring until the pH of the aqueous layer was between pH 2 and 3. The layers were then separated and the organic layer was extracted with aqueous sodium carbonate solution (2 x 20 ml of a 10% w/v solution). The aqueous layers were combined and saturated brine (80 ml) was then added, followed by 2-butanone (40 ml). The layers were separated and the aqueous layer was extracted again with 2-butanone (2 x 50 ml). The combined organic layers were then dried by azeotropic distillation at atmospheric pressure to a volume of 70 ml whereupon crystallisation occurred and the mixture was diluted with 2-butanone (70 ml). The product was then collected by filtration and dried at 50 °C for 65 hours under vacuum to give the crude sodium salt of the title compound as a white solid (5.76 g) that was then purified by recrystallisation as follows. To the crude product was added ethyl acetate (87 ml) and ethanol (13 ml) and the remaining insoluble material was removed by filtration. The ethanol was then removed by azeotropic

distillation at atmospheric pressure (to remove 110 ml of solvent) and replaced with ethyl acetate (145 ml) whereupon crystallisation occurred. The resultant crystallised product was then collected by filtration under vacuum to give the pure sodium salt of the title product as a white crystalline solid (4.51 g, 10.8 mmol, 51 %); m.p. (ethyl acetate) 214-216 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) δ: 1.26-1.58 (m, 8 H), 1.62-1.74 (m, 3 H), 1.74-1.86 (m, 1 H), 1.91-2.07 (m, 3 H), 2.57 (t, 2 H), 3.03 (q, 2 H), 3.10 (s, 3 H), 3.13-3.27 (m, 2 H), 7.22 (d, 2 H), 7.29 (d, 2 H), 9.16 (t, br, 1 H); LRMS (ES negative); 789 $[2M-H]^-$ (^{35}Cl), 394 $[M-H]^-$ (^{35}Cl). For analytical purposes the title product (i.e. the free acid) was obtained by dissolving this sodium salt in water, acidified with 5 M hydrochloric acid and extracted with dichloromethane. Removal of the solvent by blowing a stream of nitrogen over the sample gave the title product; ^{1}H NMR (DMSO-d_6 300MHz) δ: 1.22-1.80 (m, 11 H), 1.81-1.96 (m, 2 H), 1.96-2.08 (m, 1 H), 2.93-2.27 (m, 1 H), 2.53 (t, 2 H), 3.03 (q, 2 H), 3.11 (s, 3 H), 3.16-3.25 (m, 2 H), 7.20 (d, 2 H), 7.30 (d, 2 H), 7.51 (t, 1 H); LRMS (ES negative); 789 $[2M-H]^-$ (^{35}Cl), 394 $[M-H]^-$ (^{35}Cl); HPLC (column: ChiralPak AS (25 x 0.46 cm); mobile phase: hexane/IPA/acetic acid (95/5/0.5 v/v/v); flow rate: 1.0 ml/min; temperature: ambient; injection volume: 20 µl; detection: UV@ 220 nm; Sample concentration: 1.0 mg/ml prepared in mobile phase) Retention Time: minor enantiomer 11.4 min (5.7%), major enantiomer 14.3 min (94.3%).

Sodium Salts of Example 22

a) Mono-hydrate

To the sodium salt of Example 22 (200 mg) was added to 1 ml of a 3.9% water in isopropanol solution. The resulting slurry was stirred for 12 days whereupon it was isolated by filtration. The product gave the following PXRD pattern.

Angle 2-Theta °	Intensity % %	Angle 2-Theta °	Intensity % %	Angle 2-Theta °	Intensity % %	Angle 2-Theta °	Intensity % %
3.552	30.8	17.708	13.5	22.881	35	30.672	15
7.154	8	17.93	29	23.141	23.2	30.952	17.5
9.526	3.1	18.313	12	23.478	15.1	31.437	15.7
10.359	15.7	18.545	23.9	24.088	13.9	31.788	13.9
10.608	14.3	18.811	14	24.313	12.6	32.114	24.6
11.03	5	19.7	34.2	24.588	22.7	32.998	13.3
12.369	3.7	19.978	100	25.013	25.8	33.375	18.8
12.939	13.2	20.273	90.6	25.514	29.9	33.815	14
13.233	12.3	20.627	51.9	25.987	25.5	34.266	14.4
13.835	14.2	20.829	29.4	27.107	18.2	35.705	15.7
14.345	37.9	20.926	28.4	27.395	30.6	35.989	14.1
14.887	16	21.443	52.7	27.869	19.2	36.514	16.7
15.16	16.8	21.611	41.6	28.716	21	38.151	14.6

16.372	24.9	21.881	21.2	28.788	19	38.925	17
16.813	6.9	22.174	24.3	28.989	27.2	39.091	19
17.203	22.1	22.472	47.1	30.232	13.4	39.961	13
17.408	32.7						

Differential scanning calorimetry (DSC) was performed using a Perkin Elmer DSC-7 instrument fitted with an automatic sample changer. Approximately 3mg of the sample was accurately weighed into a 50 microlitre aluminium pan and crimp sealed with a perforated lid. The samples were heated at 20°C/minute over the range 40°C to 300°C with a nitrogen gas purge. Dehydration events occurred at between 50 and 150 °C and a main melt between 212 and 225 °C. The skilled person will appreciate that the melting point may vary outside this range as a result of sample impurity.

b) Anhydrous salt

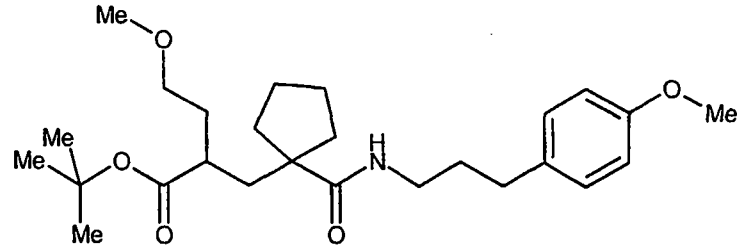
The sodium salt of Example 22 gave the following PXRD pattern.

Angle 2-Theta °	Intensity % %	Angle 2-Theta °	Intensity % %	Angle 2-Theta °	Intensity % %	Angle 2-Theta °	Intensity % %
5.463	12.2	17.714	95.6	22.735	30	28.926	23.8
6.654	100	18.083	31.7	23.36	56.5	29.802	23.5
7.546	66	18.64	28.8	24.126	31.9	30.454	30.7
9.336	31.3	18.902	82.4	24.388	45.2	30.885	29.2
10.953	9.7	19.696	40.1	24.72	25.8	31.48	21
11.571	55.9	20.406	33.9	25.298	26.7	32.66	16.8
12.56	10.9	20.502	31.8	25.579	20.4	34.027	23.1
13.287	22.9	20.683	45.4	26.718	17.6	34.494	17.6
15.125	33.6	20.942	31.5	27.151	24.2	36.011	19
15.667	60.3	21.559	92.6	27.46	22.7	36.997	17.4
16.403	17.2	21.898	66.2	27.737	20.2	38.704	21.2
17.024	62.2	22.274	36.6	28.56	27.1	39.961	18.7

PREPARATIONS

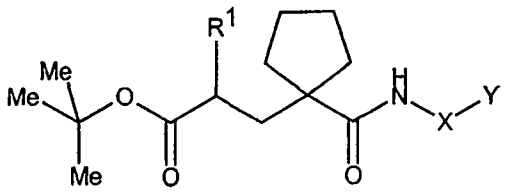
PREPARATION 1

tert-Butyl 4-methoxy-2-{[1-({[3-(4-methoxyphenyl)propyl]amino}carbonyl)-cyclopentyl]methyl}butanoate



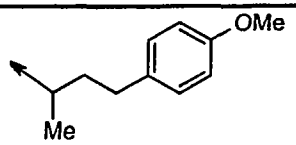
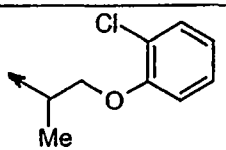
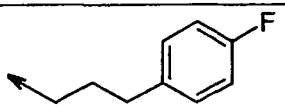
The product from Preparation 68 (325mg, 1.08mmol), the product of Preparation 73 (178mg, 1.08mmol), HOBt (146mg, 1.08mmol), WSCDI (207mg, 1.08mmol) and triethylamine (0.3ml, 2.16mmol) were stirred together in dichloromethane (5ml) at room temperature for 14 hours. The reaction mixture was diluted with dichloromethane (10ml) and washed with water (2x20ml). The organic layer was dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo*. The product was purified by column chromatography using dichloromethane, then 99:1 dichloromethane:methanol, then 98:2 dichloromethane:methanol (R_f 0.2) to give the product as a yellow oil (267mg, 0.6mmol); ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.4 (s, 9H), 1.6 (m, 5H), 1.8 (m, 4H), 2.0 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 5.7 (t, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.0 (d, 2H); LRMS: m/z 448 ($M-H^+$).

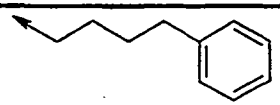
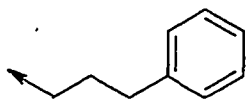
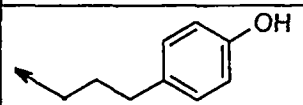
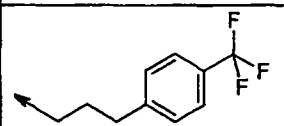
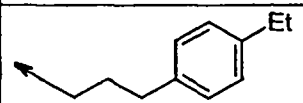
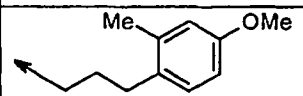
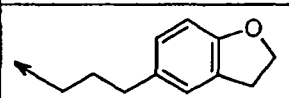
The following Examples of formula (IVa), i.e. compounds of general formula IV where prot is *tert*-butyl, were prepared by methods similar to Preparation 1, from the precursors indicated (see Table 2).

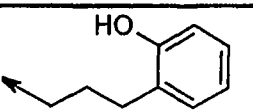
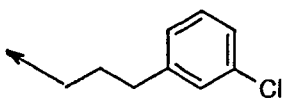
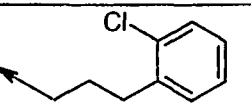
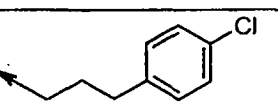
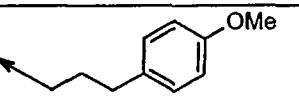
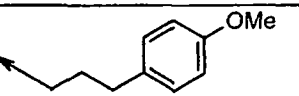
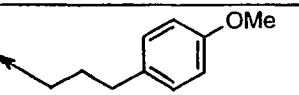


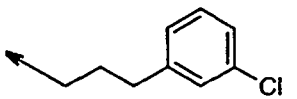
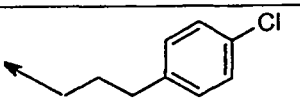
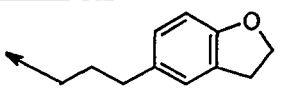
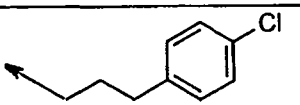
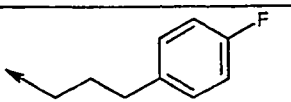
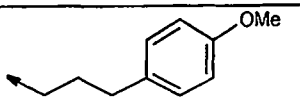
(IVa)

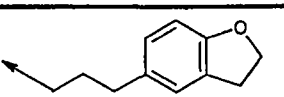
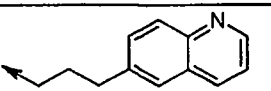
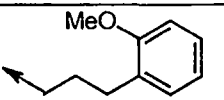
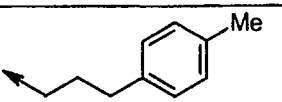
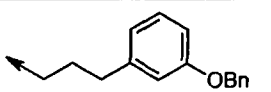
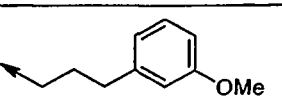
Table 2

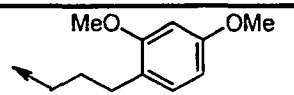
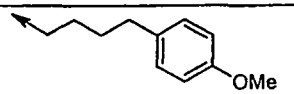
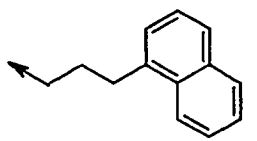
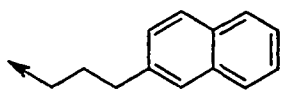
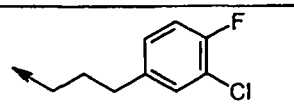
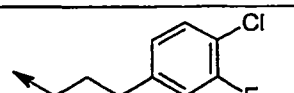
Prep	Prec. acid	Prec. amine	R^1	-X-Y	Analytical Data
2	Prep 68	Commercially available from ICN Biomedicals Inc	methoxyethyl		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.4 (s, 9H), 1.6-2.0 (m, 16H), 2.3 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.2 (d, 3H), 3.3 (m, 3H), 3.7 (s, 3H), 4.0 (m, 1H), 5.5 (bs, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.1 (d, 2H). LRMS: m/z 462 ($M-H^+$).
3	Prep 68	Prep 120	methoxyethyl		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.4-1.45 (m, 10H), 1.5-1.7 (m, 6H), 1.7-1.8 (m, 2H), 1.9-2.1 (m, 4H), 2.3-2.4 (m, 1H), 3.1 (d, 3H), 3.1-3.35 (m, 3H), 3.9-4.0 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 6.1-6.2 (m, 1H), 6.8-6.9 (s, 2H), 7.2 (t, 1H), 7.3 (d, 1H).
4	Prep 68	US 4533655, Example 7A	methoxyethyl		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.4 (s, 9H), 1.5 (m, 2H), 1.6 (m, 4H), 1.7 (dd, 3H), 1.8 (m, 2H), 1.9 (m, 3H), 2.3 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.1 (m, 1H), 3.2 (s, 3H), 3.3 (t, 2H), 5.9 (m, 1H), 6.9 (t, 2H), 7.1 (t, 2H). LRMS: m/z 436 ($M-H^+$).

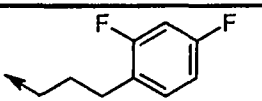
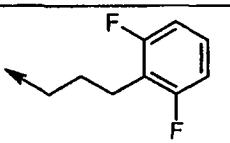
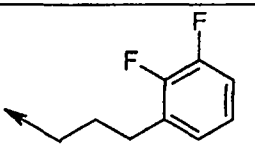
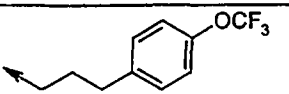
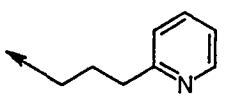
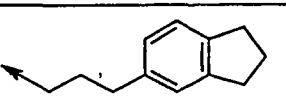
Prep	Prec. acid	Prec. amine	R^1	-X-Y	Analytical Data
5	Prep 68	Commercially available from Aldrich Chemical Company	methoxyethyl		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.4 (s, 9H), 1.5-1.6 (m, 10H), 1.7 (m, 2H), 2.0 (m, 4H), 2.3 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.2 (s, 5H), 3.3 (t, 2H), 5.9 (bs, 1H), 7.1 (m, 3H), 7.2 (t, 2H), 10.4 (bs, 1H). LRMS: m/z 432 ($M-H^+$).
6	Prep 68	Commercially available from Aldrich Chemical Company	methoxyethyl		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.4 (s, 9H), 1.45 (m, 2H), 1.6 (m, 8H), 1.8 (m, 4H), 2.3 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.3 (m, 4H), 3.8 (bs, 1H), 7.1 (d, 3H), 7.2 (d, 2H). LRMS: m/z 418 ($M-H^+$).
7	Prep 68	Bioorg. Med. Chem., 1997, 5, 1675-83	methoxyethyl		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.4 (s, 10H), 1.6 (m, 10H), 1.8 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.3 (m, 4H), 5.7 (bs, 1H), 6.7 (d, 2H), 7.0 (d, 2H). LRMS: m/z 434 ($M-H^+$).
8	Prep 68	Bioorg. Med. Chem., 1997, 5, 1675-83	methoxyethyl		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.5 (s, 9H), 1.5-2.4 (m, 15H), 2.7 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.3 (m, 4H), 5.9 (s, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.3 (m, 2H). LRMS: m/z 486 ($M-H^+$).
9	Prep 68	Prep 74	methoxyethyl		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.2 (t, 3H), 1.4 (s, 11H), 1.6 (m, 9H), 1.8 (m, 3H), 1.9 (m, 2H), 2.3 (q, 1H), 2.6 (q, 4H), 3.2 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 3.35 (t, 2H), 5.8 (bs, 1H), 7.1 (s, 4H). LRMS: m/z 446 ($M-H^+$).
10	Prep 68	Prep 75	methoxyethyl		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.4 (s, 9H), 1.45 (m, 2H), 1.5-2.03 (m, 12H), 2.28 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.59 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.33 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 5.79 (s, 1H), 6.7 (m, 2H), 7.03 (d, 1H). LRMS: m/z 462 ($M+H^+$).
11	Prep 68	Prep 76	methoxyethyl		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.40 (s, 9H), 1.6 (m, 10H), 1.8 (m, 3H), 1.9 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.1 (t, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.3 (q, 2H), 4.5 (t, 2H), 5.7 (m, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.0 (s, 1H). LRMS: m/z 460 ($M-H^-$).

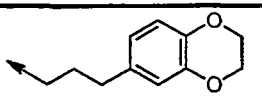
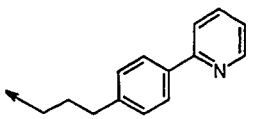
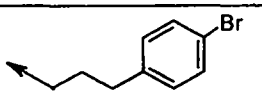
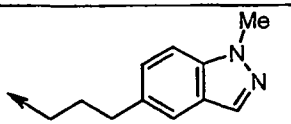
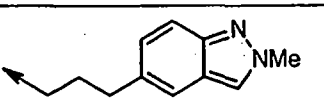
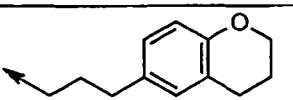
Prep	Prec. acid	Prec. amine	R^1	-X-Y	Analytical Data
12	Prep 68	Commercially available from Xenobiotica	methoxyethyl		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.4 (s, 10H), 1.5-1.7 (m, 6H), 1.7-1.85 (m, 4H), 1.9-2.0 (m, 3H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.6-2.7 (m, 2H), 3.2 (d, 2H), 3.3 (s, 3H), 3.3-3.4 (m, 2H), 6.3 (bs, 1H), 6.9 (t, 2H), 7.0.5 (dd, 2H). LRMS: m/z 434 ($M+H^+$).
13	Prep 68	J. Med. Chem., 1996, 39(20), 4017	methoxyethyl		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.4 (s, 10H), 1.5-2.0 (m, 14H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.4-3.5 (m, 2H), 5.8 (bs, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.1-7.2 (m, 3H). LRMS: m/z 452 ($M+H^+$).
14	Prep 68	Tet. Lett., 1999, 40, 2033-4	methoxyethyl		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.4-1.45 (m, 10H), 1.5-2.0 (m, 13H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.7 (t, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.25-3.35 (m, 4H), 5.8 (bs, 1H), 7.05-7.3 (m, 4H). LRMS: m/z 452 ($M+H^+$).
15	Prep 68	J. Med. Chem., 1996, 39, 4942-51	methoxyethyl		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.4 (s, 10H), 1.5-2.05 (m, 13H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.20-3.35 (m, 4H), 5.8 (bs, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.2 (d, 2H). LRMS: m/z 452 ($M+H^+$).
16	Prep 71	Prep 73	(R)-propyl		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 0.8 (t, 3H), 1.2 (m, 6H), 1.4 (s, 9H), 1.4-1.9 (m, 10H), 2.2 (m, 1H), 2.5 (t, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 5.6 (s, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.1 (d, 2H). LRMS: m/z 432 ($M-H^-$).
17	Prep 70	Prep 73	(R)-methyl		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.11 (t, 3H), 1.38-2.10 (m, 21H), 2.03 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.62 (t, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.73 (m, 1H), 6.83 (d, 2H), 7.12 (d, 2H).
18	EP274234B1, Example 35	Prep 73	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.43 (m, 9H), 1.48 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.83 (m, 4H), 1.99 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.61 (t, 2H), 3.29 (q, 2H), 3.8 (s, 3H), 5.59 (m, 1H), 6.84 (d, 2H), 7.11 (d, 2H).

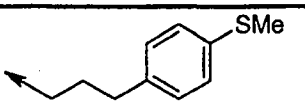
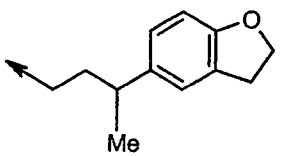
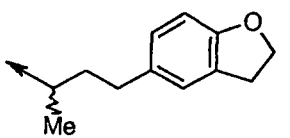
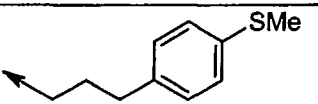
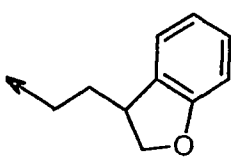
Prep	Prec. acid	Prec. amine	R^1	-X-Y	Analytical Data
19	EP274234B1, Example 35	J. Med. Chem., 1996, 39(20), 4017	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.36-1.50 (m, 11H), 1.62 (m, 4H), 1.80 (m, 4H), 1.94 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 3.25 (q, 2H), 5.61 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.15 (m, 3H).
20	EP274234B1, Example 35	J. Med. Chem., 1996, 39, 4942-51	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.61-1.78 (m, 11H), 1.66 (m, 4H), 1.85 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.63 (t, 2H), 3.29 (q, 2H), 5.64 (m, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.26 (d, 2H).
21	EP274234B1, Example 35	Prep 76	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.35-1.45 (m, 11H), 1.61 (m, 4H), 1.78 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 2.14 (t, 2H), 2.53 (t, 2H), 3.14 (t, 2H), 3.24 (q, 2H), 4.50 (t, 2H), 5.53 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.98 (s, 1H).
22	Prep 69	J. Med. Chem., 1996, 39, 4942-51	(S)-methoxyethyl		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.4 (s, 10H), 1.5-2.05 (m, 13H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.20-3.35 (m, 4H), 5.8 (bs, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.2 (d, 2H). LRMS: m/z 452 ($M-H^-$). $[\alpha]_D$ +0.0 (MeOH, c 0.35). Anal. Found C, 65.95; H, 8.66; N, 3.25. $C_{25}H_{38}NO_4Cl\cdot0.18H_2O$ requires C, 65.95; H, 8.49; N, 3.08%
23	Prep 69	US 4533655, Example 7A	(S)-methoxyethyl		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.4 (s, 9H), 1.5-2.0 (m, 14H), 2.2 (m, 1H), 2.5 (m, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.2-3.3 (m, 4H), 5.8 (bs, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.1 (m, 2H). LRMS: m/z 436 ($M-H^+$).
24	Prep 69	Prep 73	(S)-methoxyethyl		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.4 (s, 9H), 1.5-2.0 (m, 15H), 2.3 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.3 (t, 2H), 3.7 (s, 3H), 5.7 (bs, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.0 (d, 2H). LRMS: m/z 448 ($M-H^+$). HRMS m/z 448.3048 ($C_{26}H_{41}NO_5$ requires 448.3058)

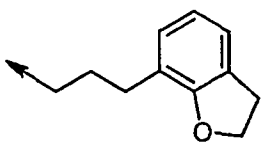
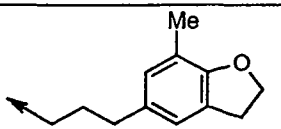
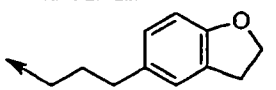
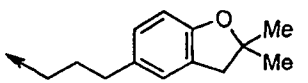
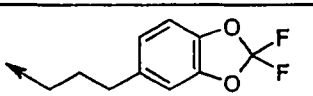
Prep	Prec. acid	Prec. amine	R^1	-X-Y	Analytical Data
25	Prep 69	Prep 76	(S)-methoxyethyl		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.40 (s, 9H), 1.50-2.03 (m, 16H), 2.30-2.39 (m, 1H), 2.57 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.32 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 5.78 (bs, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.0 (s, 1H). LRMS: m/z 460 ($M-H^-$). HRMS m/z 460.3064 ($C_{27}H_{42}NO_5$ requires 460.3057).
26	EP274234B1, Example 35	Prep 99	H		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ:1.41 (s, 9H), 1.23-1.78 (m, 5H), 1.80-2.03 (m, 4H), 2.07-2.28 (m, 4H), 2.83 (dt, 2H), 3.00 (brs, 2H), 3.33 (q, 1H), 5.63 (brs, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 8.03 (dd, 2H), 8.84 (d, 1H). LRMS: ES^+ m/z 411 (M+H).
27	Prep 68	Prep 82	methoxyethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.40 (s,10H), 1.60 (m, 6H), 1.80 (m, 2H), 2.01 (m, 4H), 2.45 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 5.86(brs,1H), 6.90 (brm,2H), 7.10 (m, 2H). LRMS: ES^+m/z 448.8 (M+H)
28	Prep 68	Prep 83	methoxyethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.40 (s, 9H), 1.60 (m,4H), 1.80 (m, 4H), 2.10 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.60 (t, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.40 (m, 4H), 5.81 (brs, 1H), 7.10 (s, 4H).
29	Prep 68	Prep 84	methoxyethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.61 (m, 10H), 1.90 (m, 4H), 2.01 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.60 (t, 3H), 3.20 (m, 5H), 3.30 (q, 2H), 5.01 (s, 2H), 5.80 (brs, 1H), 6.90 (m, 3H), 7.21 (t, 1H), 7.40 (m, 5H). LRMS: ES^+ m/z 468 (M+H).
30	Prep 68	Prep 85	methoxyethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.40 (m, 10H), 1.60 (m, 6H), 1.80 (m, 4H), 2.01 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 3.80 (d, 3H), 5.91 (brs, 1H), 6.21-6.39 (dd, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.11 (q, 1H). LRMS: ES^+ m/z 448 (M+H).

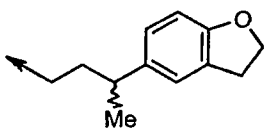
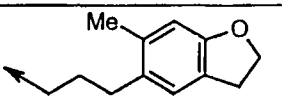
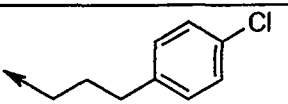
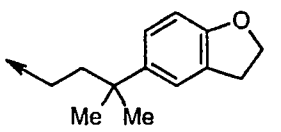
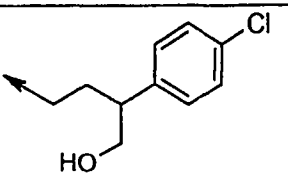
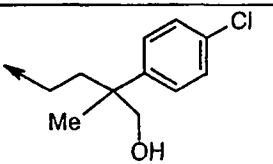
Prep	Prec. acid	Prec. amine	R^1	-X-Y	Analytical Data
31	Prep 68	Prep 86	methoxyethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.39 (s, 10H), 1.55-1.61 (m, 4H), 1.63-1.81 (m, 6H), 1.95 (m, 2H), 2.05 (dd, 2H), 2.55 (t, 2H), 3.20 (q, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 3.78 (d, 6H), 5.88 (brt, 1H), 6.40 (m, 2H), 6.95 (d, 1H). LRMS: ES^+ m/z 478 (M+H).
32	Prep 69	Prep 107	(S)-methoxyethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 1.39-2.08 (25H, m), 2.34 (1H, m), 2.57 (2H, t), 3.20-3.28 (5H, m), 3.33(2H, t), 3.78 (3H, s), 5.74 (1H, m), 6.81 (2H, d), 7.07 (2H, d).
33	EP274234B1, Example 35	Prep 79	H		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.20 (s, 9H), 1.60 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 6H), 2.10 (m, 2H), 3.05 (t, 2H), 3.30 (m, 2H), 5.60 (brs, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.95 (d, 1H). LRMS: ES^+ m/z 410.2 (M+H).
34	EP274234B1, Example 35	Prep 78	H		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.40 (s, 9H), 4.42 (m, 2H), 1.60 m, 4H), 1.80 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 2.80 (t, 2H), 3.30 ,(q, 2H), 5.60 (brs, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.60 (s, 1h), 7.75 (m, 3H). LRMS: ES^+ m/z 410.2 (M+H).
35	Prep 69	Prep 95	(S)-methoxyethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.4 (s, 9H), 1.55-1.81 (m, 11H), 1.8-2.0 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.55 (t, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.22 (t, 2H), 3.30 (t, 2H), 5.82 (brs, 1H), 7.0 (dd, 2H), 7.18 (d, 1H). LRMS: ES^+ m/z 471 (M+H).
36	Prep 69	Prep 94	(S)-methoxyethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.41 (s, 9H), 1.55-2.06 (m, 13H), 2.15-2.21 (m, 1H), 2.32-2.38 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.25-3.35 (m, 4H), 5.81 (brs, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.22-7.24 (m, 1H). LRMS: TSP^+ m/z 470 (M+H).

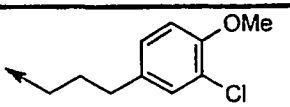
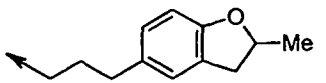
Prep	Prec. acid	Prec. amine	R^1	-X-Y	Analytical Data
37	Prep 69	Prep 77	(S)-methoxyethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.4 (s, 9H), 1.55-1.80 (m, 11H), 1.85-2.05 (m, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.60 (t, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.25 (t, 2H), 3.30 (t, 2H), 5.85 (brs, 1H), 6.75 (q, 2H), 7.10 (q, 1H). LRMS: ES^+ m/z 454 (M+H).
38	EP274234B1, Example 35	Prep 97	H		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 1.41 (s, 9H), 1.50 (m, 2H), 1.67 (m, 4H), 1.75-1.90 (m, 4H), 2.0 (m, 2H), 2.20 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 3.28 (q, 2H), 5.80 (brs, 1H), 6.85 (t, 2H), 7.16 (m, 1H). LRMS: ES^+ m/z 396 (M+H).
39	EP274234B1, Example 35	Prep 96	H		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 1.42 (s, 9H), 1.50 (m, 2H), 1.67 (m, 4H), 1.78-1.90 (m, 4H), 2.0 (m, 2H), 2.20 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 3.30 (q, 2H), 5.85 (brs, 1H), 6.92-7.05 (m, 3H). LRMS: ES^+ m/z 396 (M+H).
40	EP274234B1, Example 35	Prep 98	H		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 1.41 (s, 9H), 1.48 (m, 2H), 1.53 (m, 4H), 1.75-1.90 (m, 4H), 2.0 (m, 2H), 2.18 (t, 2H), 2.63 (t, 2H), 3.28 (q, 2H), 5.71 (brs, 1H), 7.10 (dd, 2H), 7.20 (dd, 2H). LRMS: ES^+ m/z 444 (M+H).
41	Prep 69	Prep 108	(S)-methoxyethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ: 1.38-2.10 (23H, m), 2.38 (1H, m), 2.88 (2H, t), 3.27-3.38 (7H, m), 6.45 (1H, m), 7.10-7.22 (2H, m), 7.61 (1H, m), 8.54 (1H, d).
42	EP274234B1, Example 35	Prep 117	H		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.41 (s, 9H), 1.58 (bs, 4H), 1.72-1.82 (m, 4H), 1.86-1.92 (m, 2H), 1.96-2.05 (m, 2H), 2.10 (t, 2H), 2.54 (t, 2H), 2.83 (brs, 4H), 3.20-3.30 (m, 2H), 5.52 (brs, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.07 (d, 1H). LRMS: TSP^+ m/z 400 (M+H).

Prep	Prec. acid	Prec. amine	R^1	-X-Y	Analytical Data
43	Prep 69	Prep 81	(S)-methoxyethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ: 1.39-2.08(23H, m),2.38 (1H, m), 2.58 (2H, t), 3.23-3.39 (7H, m), 4.23 (3H, s), 5.78 (1H, m), 6.63-6.72 (2H, m), 6.79 (1H, d).
44	Prep 69	Prep 80	(S)-methoxyethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ: 1.38-2.10 (23H, m), 2.39 (1H, m), 2.73 (2H, t), 3.06-3.41 (7H, m), 5.83 (1H, m), 7.19-7.35 (3H, m), 7.69-7.78 (2H, m), 7.94 (2H, d), 8.68 (1H, d).
45	EP274234B1, Example 35	Prep 119	H		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.40 (s, 9H), 1.42-1.44 (m, 2H), 1.58-1.63 (m, 4H), 1.72-1.81 (m, 4H), 1.95-1.98 m, 2H), 2.15 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 3.20-3.26 (m, 2H), 5.57 (brs, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.35 (d, 2H). LRMS: ES^+ m/z 461 (M+Na).
46	EP274234B1, Example 35	Prep 113	H		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.39-1.52 (11H, m), 1.63 (4H, m), 1.79-2.01 (6H, m), 2.18 (2H, t), 2.78 (2H, t), 3.32 (2H, q), 4.06 (3H, s), 5.61 (1H, m), 7.23 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.52 (1H, s), 7.90 (1H, s).
47	EP274234B1, Example 35	Prep 90	H		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.35-1.50 (m, 11H), 1.62 (m, 4H), 1.72-2.02 (m, 6H), 2.18 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 3.31 (q, 2H), 4.21 (s, 3H), 5.60 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.80 (s, 1H).
48	EP274234B1, Example 35	Prep 88	H		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.83 (t, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.18-1.49 (m, 4H), 1.70-1.84 (m, 4H), 1.85-2.01 (m, 4H), 2.03-2.18 (m, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 3.22 (q, 2H), 4.11 (t, 2H), 5.60 (brs., 1H), 6.65 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.84 (d, 1H). LRMS: M+H, 416 (ES^+).

Prep	Prec. acid	Prec. amine	R^1	-X-Y	Analytical Data
49	EP274234B1, Example 35	Prep 100	H		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.39 (s, 9H), 1.40-1.45 (m, 2H), 1.58-1.63 (m, 4H), 1.76-1.80 (m, 4H), 1.89-1.95 (m, 2H), 2.05-2.12 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.66 (t, 2H), 3.25 (dt, 2H), 5.56 (brs, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.15 (d, 2H). LRMS: M+Na, 428 (ES^+).
50	EP274234B1, Example 35	Prep 133	H		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.20 (d, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.50-1.80 (m, 12H), 2.10 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.1 (t, 2H), 3.20 (m, 1H), 4.50 (t, 2H), 5.40 brs., 1H), 6.65 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.0 (s, 1H). LRMS: M+H, 415.8 (TS^+).
51	EP274234B1, Example 35	Prep 141	H		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.10 (d, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.45 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.65 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.50 (t, 2H), 3.10 (t, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.50 (t, 2H), 5.40 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.95 (s, 1H). LRMS: M+H, 415.8 (TS^+).
52	Prep 69	Prep 100	(*S*)-methoxy ethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.40 (s, 9H), 1.41-1.43 (m, 2H), 1.56-2.00 (m, 12H), 2.26-2.36 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.58 (t, 2H), 3.21-3.28 (m, 5H), 3.30 (t, 2H), 5.73 (brs, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.15 (d, 2H). LRMS: M+Na, 486 (ES^+).
53	EP274234B1, Example 35	Prep 131	H		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.42 (s, 9H), 1.44-1.55 (m, 2H), 1.58-1.70 (m, 3H), 1.75-1.88 (m, 4H), 1.90-2.01 (m, 4H), 2.18 (t, 2H), 3.35 (m, 2H), 4.27 (t, 1H), 4.62 (t, 1H), 5.72 (brs, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.88 (t, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.18 (dd, 1H). LRMS: MNa^+, 410 (ES^+).

Prep	Prec. acid	Prec. amine	R^1	-X-Y	Analytical Data
54	Prep 69	Prep 100	(*S*)-methoxy ethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.40 (s, 9H), 1.42-1.48 (m, 2H), 1.54-1.80 (m, 9H), 1.88-2.03 (m, 4H), 2.29-2.35 (m, 1H), 2.57-2.60 (m, 2H), 3.15-3.21 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 4.53 (t, 2H), 6.11 (brs, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.01 (d, 1H). LRMS: M+Na, 482 (ES^+).
55	Prep 69	Prep 90a	(*S*)-methoxy ethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.40 (s, 9H), 1.50-2.00 (m, 14H), 2.10 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.50 (t, 2H), 3.10 (t, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.30 (m, 4H), 4.50 (t, 2H), 5.70 (brs., 1H), 6.70 (s, 1H), 6.80 (s, 1H). LRMS: M+H, 474.6 (TS^+).
56	EP0342850, see also *Tet. Letts.*, 1999, 40, 2187.	Prep 76	(*S*)-methoxy ethoxy methyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.41 (s, 9H), 1.57-2.03 (m, 16H), 2.58 (t, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.11-3.57 (m, 8H), 4.53 (t, 2H), 5.98 (brs., 1H), 6.68 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.01 (s, 1H). LRMS: M+H, 490 (ES^+).
57	EP0342850, see also *Tet. Letts.*, 1999, 40, 2187.	Prep 87	(*S*)-methoxy-ethoxy methyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.36 (s, 9H), 1.40 (s, 6H), 1.56-1.62 (m, 4H), 1.67-1.79 (m, 3H), 1.86-1.99 (m, 3H), 2.50-2.56 (m, 3H), 2.94 (s, 2H), 3.19-3.27(m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.38 (dd, 1H), 3.43-3.45 (m, 2H), 3.50-3.54 (m, 3H), 5.92 (brs, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.85 (d, 2H), 6.91 (s, 1H). LRMS: M+Na, 540 (ES^+).
58	Prep 70	Prep 89	(*R*)-methyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 1.10 (d, 3H), 1.35-1.52 (m, 13H), 1.53-1.63 (m, 5H), 1.65-1.95 (m, 3H), 1.96-2.15 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 5.85 (brs, 1H), 6.82-6.98 (m, 3H). LRMS: M+H (454) MNa^+ (476) ES^+.

Prep	Prec. acid	Prec. amine	R^1	-X-Y	Analytical Data
59	Prep 69	Prep 133	(*S*)-methoxy ethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.20 (d, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.50-1.90 (m, 14H), 2.30 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.15 (t, 2H), 3.20(m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 4,50 (t, 2H), 5.65 (brs. 1H), 6.70 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.0 (s, 1H). LRMS: M+H, 474.3 (TS^+).
60	Prep 69	Prep 91	(*S*)-methoxy ethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.40 (s, 9H), 1.50-2.00 (m, 14H), 2.20 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.55 (t, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.30 (m, 7H), 4.50 (t, 2H), 5.80 (brs., 1H), 6.60 (s, 1H), 6.90 (s, 1H). LRMS: M+H, 474.4 (TS^+).
61	EP0342850, see also *Tet. Letts.*, 1999, 40, 2187.	*J. Med. Chem.*, 1996, 39, 4942-4951.	(*S*)-methoxy ethoxy methyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 1.40 (s, 9H), 1.42 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.70 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 2.50 (m, 1H), 2.55 (t, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.50 (m, 3H), 6.05 (brs., 1H), 7.05 (d, 2H), 7.17 (d, 2H). LRMS: M+H, 483.8 (TS^+).
62	Prep 69	Prep 146	(*S*)-methoxy ethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.35 (s, 6H), 1.4 (s, 9H), 1.5-1.65 (m, 8H), 1.7-1.9 (m, 6H), 2.3 (m, 1H), 3.1 (q, 2H), 3.2 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.35 (t, 2H), 4.53 (t, 2H), 5.45 (brs., 1H), 6.7 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (s, 1H).
63	Prep 69	Prep 148	(*S*)-methoxy ethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.30-2.20 (m, 23H), 2.38 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.11-3.39 (m, 7H), 3.72 (m, 2H), 5.90 (m, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.26 (d, 2H).
64	Prep 69	Prep 152	(*S*)-methoxy ethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.41 (s, 9H), 1.26-2.02 (m, 17H), 2.26-2.38 (m, 1H), 3.00-3.11 (m, 1H), 3.12-3.22 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.27-3.39 (m, 2H), 3.65-3.73 (m, 2H), 5.97 (br.s, 1H), 7.26-7.37 (m, 4H).

Prep	Prec. acid	Prec. amine	R^1	-X-Y	Analytical Data
65	Prep 69	Prep 123	(*S*)-methoxy ethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.20-2.00 (m, 23H), 2.34 (brm, 1H), 2.57 (t, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.24-3.37 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 5.80 (brs., 1H), 6.81 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.18 (s, 1H).
66	Prep 69	Prep 92	(*S*)-methoxy ethyl		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.39-1.46 (m, 14H), 1.56-2.02 (m, 12H), 2.30-2.46 (m, 1H), 2.55 (dd, 2H), 2.76 (dd, 1H), 3.23-3.32 (m, 8H), 4.83-4.93 (m, 1H), 5.76 (brs, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.97 (s,1H). LRMS: M+Na, 496 (ES^+).

Alternatively Preparation 22 was prepared as follows:

To a solution of 1,1'-carbonyl diimidazole (73.9 g, 0.45 mol) in azeotropically dried isopropyl acetate (339 ml) was added the isopropyl acetate solution of the product from Preparation 69 with stirring at 60 °C under an atmosphere of N_2 over a period of 1.5 hours. The transfer lines were then washed with dry isopropyl acetate (50 ml). The resultant solution was then stirred at 60 °C for a further 4.5 hours and then the reaction mixture was allowed to cool to room temperature and stirred for 15 hours. To the resultant solution was then added triethylamine (46.1 g, 0.46 mol), followed by 3-(4-chlorophenyl)propylamine hydrochloride (J.Med.Chem., 1996, 39, 4942-51)(94.3 g, 0.46 mol). The resultant mixture was then heated to 60 °C for 7 hours before cooling to room temperature. Deionised water (100 ml) was then added to the reaction mixture with stirring, followed by aqueous hydrochloric acid (190 ml of a 5 M solution) until the pH of the aqueous layer was between pH 2 and 3. The aqueous layer was then separated, and the organic layer was washed with aqueous potassium carbonate (50 ml of a 0.5 M solution). The aqueous phase was separated and organic phase was washed with saturated brine solution (100 ml). The aqueous layer was then separated and the organic phase was concentrated by distillation under vacuum to give the title compound as a yellow oil (200.3 g, 443 mmol, 98% yield); ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 300MHz) δ: 1.45 (s, 9 H), 1.45-1.56 (m, 1 H), 1.56-1.74 (m, 6 H), 1.74-2.11 (m, 7 H), 2.32-2.43 (m, 1 H), 2.64 (t, 2 H), 3.22-3.30 (m, 2 H), 3.27 (s, 3 H), 3.30-3.38 (m, 2 H), 5.75-5.85 (m, br, 1 H), 7.13 (d, 2 H), 7.26 (d, 2 H); LRMS (ES positive): m/z 452 $[M+H]^+$ (^{35}Cl).

Alternatively 3-(4-chlorophenyl)propylamine was prepared as follows:

To a stirred solution of the staring material from stage b) below (11.3g, 62mmol) in tetrahydrofuran (500ml) was added borane dimethylsulphide complex (30ml) and the whole was refluxed for 12h. The reaction mixture was quenched with methanol (100ml), concentrated *in vacuo* and refluxed for 4h in 3M HCl (200ml). The aqueous layer was concentrated to 50ml *in vacuo*, the precipitate was filtered off and dried under reduced pressure to give the title product as a white powder (10.1g, 59.7mmol, 96%); ^{1}HNMR (400MHz, MeOD) δ: 1.9 (quin, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.9 (t, 2H), 7.2 (d, 2H), 7.25 (d, 2H).

Preparation of Starting Materials

a) Methyl 3-(4-chlorophenyl)propanoate

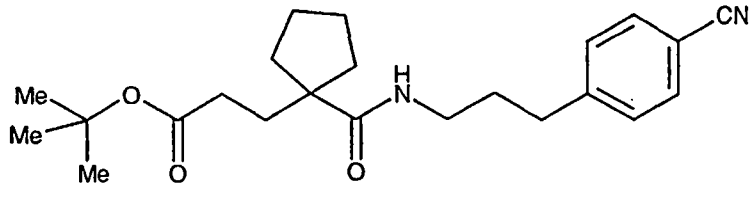
To a stirred solution of 3-(4-chlorophenyl)propanoic acid (commercially available from Maybridge) (14.5g, 77.1mmol) in methanol (400ml) was added acetyl chloride (50ml) and the reaction mixture was refluxed for 20h. After this time the reaction mixture was left to cool before being concentrated under reduced pressure. The residue was then dissolved in DCM (200ml) and washed with 1M sodium hydroxide solution (100ml). The organic layer was dried with magnesium sulphate and concentrated *in vacuo* to give the title product as a brown oil (15.7g, 77mmol, 100%); ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 2.55 (t, 2H), 2.9 (t, 2H), 3.6 (s, 3H), 7.1 (d, 2H), 7.2 (d, 2H).

b) 3-(4-chlorophenyl)propanamide

The product from stage a) above (15g, 75.7mmol) was dissolved in methanol (400ml) before being cooled to 0°C. Ammonia gas was then bubbled through the reaction mixture for 4 hours and the reaction was left to stir for 3 days. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was triturated with hot pentane. The remaining solid was dried *in vacuo* to give the title product as a white powder (11.32g, 61.8mmol, 82%); ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 2.45 (t, 2H), 2.9 (t, 2H), 5.3 (bs, 1H), 5.5 (bs, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.2 (d, 2H).

PREPARATION 67

tert-Butyl-[1-({[3-(4-cyanophenyl)propyl]amino}carbonyl)cyclopentyl]acetate

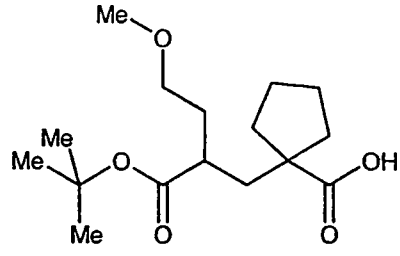


The product from Preparation 45 (44mg, 0.1mmol) and Cu(I)CN (13.4mg, 0.15mmol) were taken up in DMF (0.5ml) under nitrogen and stirred at *ca.* 130°C for 16h. After this time, a further 13mg of Cu(I)CN were added and the temperature raised to 145°C for 16h. After this time, a final 26mg of Cu(I)CN were added to the solution and the whole heated at 160°C for 24h. The reaction was quenched by the addition of water and the organics extracted with EtOAc (50ml), washed with brine and dried ($MgSO_4$) and evaporated to a yellow oil. This oil was subjected to preparative TLC purification using 7:3 pentane:EtOAc as eluant to give the title product, 6mg (16%); ^{1}HNMR (400MHz,

$CDCl_3$) δ: 1.40 (s, 9H), 1.45-1.49 (m, 2H), 1.62-1.64 (m, 4H), 1.79-1.83 (m, 4H), 1.94-2.00 (m, 2H), 2.12-2.17 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 3.22-3.35 (m, 2H), 5.65 (brs, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.54 (d, 2H); LRMS: m/z (ES^+) 407 (M+Na).

PREPARATION 68

1-[2-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-methoxybutyl]cyclopentanecarboxylic acid



A solution of *tert*-butyl 3-(1-carboxycyclopentyl)propanoate (12g, 49.5mmol) (see EP274234B1, Example 35) in dry tetrahydrofuran (100ml) was added to a stirred solution of lithium diisopropylamide (130ml) in a mixture of hexane (52ml) and tetrahydrofuran (200ml) at –78°C under nitrogen. After 1 hour a solution of 2-bromoethyl methyl ether in tetrahydrofuran (100ml) was added maintaining the temperature at -78°C. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature overnight. The mixture was quenched with water (100ml) and acidified to pH 1 with 2M hydrochloric acid, and extracted with ethyl acetate (2x 150ml). The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to give the crude acid which was chromatographed on silica. Elution with increasing proportions of methanol in dichloromethane (neat dichloromethane to 1:50) gave an oil (7.7g, 25.6mmol, 52%); Rf 0.3 methanol, dichloromethane 1:20; ^1H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.4 (s, 9H), 1.4-1.7 (m, 7H), 1.75-1.95 (m, 2H), 2.0-2.15 (m, 3H), 2.3-2.4 (m, 1H), 3.3 (s, 3H), 3.3-3.4 (m, 2H); LRMS: m/z 299 ($M-H^+$).

Alternatively the compound of Preparation 68 was prepared as follows:

To a mixture of heptane (41.2 L) and water (30.9 L) was added the product from stage b) below (5.15 kg, 12.9 mol). Dilute aqueous hydrochloric acid (2.6 L of a 5 M solution) was then added with stirring until the pH of the aqueous layer was between pH 2 and 3. The layers were separated and the aqueous phase was then extracted with heptane (20.6 L). The combined organic layers were then washed with saturated brine solution (15.5 L) and were then concentrated by distillation at atmospheric pressure to give the title compound (3.90 kg, 13.0 mol, 100% yield) as a solution in heptane (total solution weight 44.0 kg). An aliquot can be taken and the solvent removed under vacuum to give

an analytical sample; 1H NMR (CDCl3 300MHz) δ: 1.42 (s, 9 H), 1.45-1.58 (m, 2 H), 1.58-1.70 (m, 5 H), 1.70-1.90 (m, 2 H), 2.03-2.18 (m, 3 H), 2.32-2.46 (m, 1 H), 3.27 (s, 3 H), 3.35 (t, 2 H); LRMS (EI): m/z 244 [M-C4H8]+, 227 [M-C4H9O]+, 199 [M-C4H9O2C]+; GC (injector program: initial temp. 0 °C, rate 150 °C/min, final temp. 230 °C; oven program: initial temp. 100 °C, rate 10 °C/min, final temp. 230 °C, final time 10 min; column, BP-21 25 m x 0.25mm ID x 0.25um FT; detector FID) RT 16.1 min.

Preparation of Starting Materials

a) Crude 1-[2-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-methoxybutyl]cyclopentanecarboxylic acid

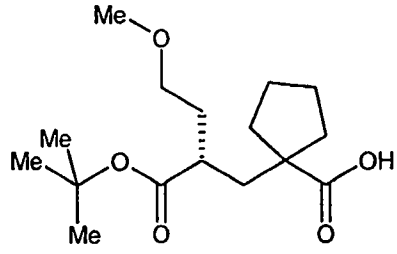
To a solution of commercially supplied lithium diisopropylamide (9.63 kg of a 2M solution in tetrahydrofuran/n-heptane/ethylbenzene, 23.7 mol) in 1,2-dimethoxyethane (25 L) at -10 °C under an atmosphere of N_2 was added a solution of 1-(3-tert-butoxy-3-oxopropyl)cyclopentane carboxylic acid (EP274234B1 - see Example 35) (2.5 kg, 10.3 mol) in 1,2-dimethoxyethane (12.5 L) with stirring over a period of 4 hours whilst maintaining the reaction temperature at -10 °C. The header tank was washed with 1,2-dimethoxyethane (2.5 L) and this was added to the reaction. The reaction mixture was then allowed to stir at -10 °C for 1.75 hours. To the resultant solution was added a solution of 2-iodoethyl methyl ether (2.73 kg, 14.4 mol) in 1,2-dimethoxyethane (10 L) over a period of 1.75 hours. The reaction was then stirred at this temperature for 4 hours before warming to 20 °C over a period of 4 hours. After stirring at this temperature for 8 hours the reaction was quenched by the addition of aqueous ammonium chloride (25 L of a 2.8 M solution), ethyl acetate (12.5 L) was then added. Aqueous hydrochloric acid (10 L of 5 M solution) was then added with stirring to adjust the pH to between 2 and 3. The two phases were mixed and then separated. The organic phase was then extracted three times with aqueous potassium carbonate solution (0.3 M solution; 37.5 L, 12.5 L and then 6.25 L). To the combined aqueous phases was then added n-heptane (15.6 L), and aqueous hydrochloric acid (14.5 L of a 5 M solution) with stirring until the pH of the aqueous layer was between 2 and 3. The layers were then separated and the aqueous phase was extracted with n-heptane (15.6 L). The combined organic phases were then washed with saturated brine (3.1 L) and were then concentrated under vacuum to give the crude title compound (2.50 kg, 8.32 mol, 81% yield) as a solution in n-heptane (21.8 kg total solution weight).

b) Cyclohexanaminium 1-[2-(tert-butoxycarbonyl)-4-methoxybutyl] cyclopentane carboxylate

A solution of the crude product from stage a) above in n-heptane (5.51 kg, 18.3 mol in a total solution weight of 41.4 kg) was concentrated by distillation at atmospheric pressure to remove 20 L of n-heptane To the resultant solution was added cyclohexylamine (1.82 kg, 18.4 mol) as a solution in n-heptane (9.9 L) over a period of 0.5 hours. The transfer lines were then washed with n-heptane (1.1 L) and this was added to the reaction. The resultant slurry was then granulated with agitation at 22 °C for a period of 19.5 hours. The product was collected by filtration and washed with n-heptane (2 x 11.0 L) and the resultant solid was dried under vacuum at 50 °C for 20 hours. The resultant off-white solid (6.2 kg, 15.5 mol) was suspended in isopropyl acetate (37.2 L) and the resultant suspension was heated to 80 °C until a clear solution was obtained. The resultant solution was then cooled to 50 °C and a sample of authentic crystallised title compound (1.0 g) was added to seed the crystallisation. The crystallising slurry was then cooled to 20 °C over 4 hours and was then granulated at this temperature for 0.5 hours. The product was then collected by filtration and was washed with n-heptane (2 x 6.2 L) before being dried under vacuum at 45 °C for 11 hours. The resultant white solid (5.5 kg, 13.8 mol) was then suspended in isopropyl acetate (55.0 L) and was heated to 80 °C until a clear solution was obtained. The resultant solution was then cooled to 50 °C and a sample of authentic crystallised title compound (1.0 g) was added to seed the crystallisation. The crystallising slurry was then cooled to 20 °C over 4 hours and then granulated at this temperature for 22.5 hours. The product was then collected by filtration and was washed with n-heptane (2 x 5.5 L) before being dried under vacuum at 45 °C for 16.5 hours to give the title product (5.15 kg, 12.9 mol, 94% yield); m.p. (heptane) 121 °C; 1H-NMR (CDCl3, 300 MHz), δ: 1.06-1.37 (m, 7 H), 1.42 (s, 9 H), 1.50-1.67 (m, 5 H), 1.67-1.86 (m, 5 H), 1.86-2.18 (m, 5 H), 2.30-2.58 (m, 1 H), 2.80-2.93 (m, 1 H), 3.29 (s, 3 H), 3.35 (q, 2 H), 7.29 (s, br, 3 H); Anal. found C, 66.20; H, 10.26; N, 3.50; C22H41NO5 requires C, 66.13; H, 10.34; N, 3.51%.

PREPARATION 69

1-[(2*S*)-2-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-methoxybutyl]cyclopentanecarboxylic acid



The product from Preparation 68 and (+)-pseudoephedrine were recrystallised nine times from hexane to give a white crystaline solid. The salt was dissolved in ethyl acetate washed with 0.5M hydrochloric acid dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo* the (S)-acid was obtained in 31% yield as a pale yellow oil in >90%ee by NMR analysis of the δ 3.3 peak of the (+)-pseudoephedrine salt; ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.4 (s, 9H), 1.4-1.7 (m, 7H), 1.75-1.9 (m, 2H), 2.0-2.15 (m, 3H), 2.35-2.45 (m, 1H), 3.3 (s, 3H), 3.3-3.4 (m, 2H); $[\alpha]_D$ –5.2 (EtOH, c 1.2).

Alternatively Preparation 69 was prepared as follows:

To a solution of the product from Preparation 68 (3.90 kg, 13.0 mol) in heptane (58.5 L, total solution weight 44.0 kg) was added (1*S*, 2*S*)-(+)-pseudoephedrine (2.13 kg, 12.9 mol) under an atmosphere of nitrogen at 20 °C. The suspension was then heated to 70 °C with stirring until a clear solution was obtained. The solution was then cooled to 40 °C and a sample of authentic crystallised title compound (0.8 g) was added to seed the crystallisation. The temperature of the mixture was maintained at 40 °C for 2 hours and then the slurry was cooled to 20 °C over 6 hours. The product was then collected by filtration and was washed with heptane (2 x 2.3 L) then dried under vacuum for 22 hours at 50 °C to give (1*S*, 2*S*)-1-hydroxy-*N*-methyl-1-phenyl-2-propanaminium 1-[(2*S*)-2-(*tert*-butoxy carbonyl)-4-methoxybutyl]cyclopentane carboxylate (3.20 kg, 6.87 mol, 53% yield as an 86:14 mixture of diastereoisomeric salts as measured by ^{1}H NMR). The product (3.20 kg, 6.87 mol) was then suspended in heptane (30 L) and heated to 70 °C until a clear solution was obtained. The resultant solution was then cooled to 58 °C and a sample of authentic crystallised title compound (1.0 g) was added to seed the crystallisation. The solution was then held at 58 °C for 1 hour and was then cooled to 20 °C over 6 hours. The slurry was then granulated at 20 °C for 12 hours. The product was then collected by filtration and was washed with heptane (2 x 2 L). Drying in a vacuum oven at 50 °C for 22.5 hours gave (1*S*, 2*S*)-1-hydroxy-*N*-methyl-1-phenyl-2-propanaminium 1-[(2*S*)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-methoxybutyl]cyclopentane carboxylate

as a white crystalline solid (2.35 kg, 5.0 mol, 73% yield). m.p. (heptane); 95 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz), δ: 1.08 (d, 3 H), 1.48 (s, 10 H), 1.56-1.74 (m, 4 H), 1.74-1.90 (m, 2 H), 1.90-2.03 (m, 2 H), 2.03-2.27 (m, 2 H), 2.4-2.53 (m, 1 H), 2.66 (s, 3 H), 3.08 (dq, 1 H), 3.24 (s, 3 H), 3.38 (q, 2 H), 4.58 (d, 1 H), 7.27-7.45 (m, 5 H), 7.70 (s, br, 3 H); Anal. found C, 67.06; H, 9.35; N, 3.04; $C_{26}H_{43}NO_6$ requires C, 67.07; H, 9.31; N, 3.01%. The title compound was obtained by breaking the salt as follows. To a stirred suspension of (1*S*, 2*S*)-1-hydroxy-*N*-methyl-1-phenyl-2-propanaminium 1-[(2*S*)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-methoxybutyl]cyclopentane carboxylate (210 g, 0.45 mol) in deionised water (1.26 L) and isopropyl acetate (1.47 L) was added aqueous hydrochloric acid (99.5 ml of a 5 M solution, 0.50 mol) until the pH of the aqueous layer was between pH 2 and 3. The layers were then separated, and the aqueous phase was extracted with isopropyl acetate (630 ml). The organic extracts were then combined and washed with saturated brine solution (420 ml). The organic phase was then concentrated by distillation at atmospheric pressure (to remove 1.4 L of isopropyl acetate) to give the title compound as a solution in isopropyl acetate which was used directly in the next step. An aliquot can be taken and the solvent removed to give an analytical sample; ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 300MHz) δ: 1.44 (s, 9 H), 1.48-1.59 (m, 2 H), 1.59-1.72 (m, 5 H), 1.72-1.93 (m, 2 H), 2.03-2.18 (m, 3 H), 2.35-2.46 (m, 1 H), 3.31 (s, 3 H), 3.38 (t, 2 H); LRMS (EI): m/z 244 $[M-C_4H_8]^+$, 227 $[M-C_4H_9O]^+$, 199 $[M-C_4H_9O_2C]^+$; GC (injector program: initial temp. 0 °C, rate 150 °C/min, final temp. 230 °C; oven program: initial temp. 100 °C, rate 10 °C/min, final temp. 230 °C, final time 20 min; column, BP-21 25 m x 0.25mm ID x 0.25um FT; detection FID) Retention Time 16.0 min; HPLC (column: ChiralPak AD (25 x 0.46 cm); mobile phase: hexane/IPA/acetic acid (98/2/0.1 v/v/v); Rinsing mobile phase: hexane/IPA/DEA (80/20/.5 v/v/v); flow rate: 1.0 ml/min; temperature: ambient; injection volume: 20 µl; detection: ELSD) Run time: 20 mins followed by 10 mins rinse with hexane/IPA/acetic acid (98/2/0.1 v/v/v), followed by 10 mins rinse with hexane/IPA/acetic acid (98/2/0.1 v/v/v); Retention Time: minor enantiomer 15.5 min (3.3%), major enantiomer 17.5 min (96.7%).

Alternatively the product from Preparation 69 was prepared by asymmetric hydrogenation using a number of catalysts and conditions as follows.

i) Hydrogenation 1

The starting material from stage c) below (62 mg, 0.21 mmol) and [(*R*)-(+)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthylchloro(*para*-cymene)] ruthenium chloride (*J. Org. Chem.* 1994, 59, 3064-76) (2.0 mg, 0.0021 mmol) were charged to the pressure vessel.

The vessel was purged with nitrogen by pressurising to 10 bar and then venting. This purging procedure was then repeated a further 4 times. Degassed methanol (2 ml) was then added. The vessel was pressurised with hydrogen (10 bar), then vented and pressurised again with hydrogen (10 bar). The mixture was stirred at 65°C (oil bath temperature) for 18h. After cooling to room temperature, the pressure was released and the solvent was removed under reduced pressure to give the title compound as an oil, HPLC (column: ChiralPak AD (25 x 0.46 cm); mobile phase: hexane/IPA/acetic acid (98/2/0.1 v/v/v); rinsing mobile phase: hexane/IPA/DEA (80/20/.5 v/v/v); flow rate: 1.0 ml/min; temperature: ambient; injection volume: 20 µl; detection: ELSD) Run time: 20 mins followed by 10 mins rinse with hexane/IPA/acetic acid (98/2/0.1 v/v/v), followed by 10 mins rinse with hexane/IPA/acetic acid (98/2/0.1 v/v/v); retention Time: *R* enantiomer 15.5 min, *S* enantiomer 17.5 min; 91% conversion, *S*-enantiomer, ee 97%.

ii) Hydrogenation 2

The starting material from stage c) below (82 mg, 0.27 mmol), sodium *tert*-butoxide (25 mg, 0.26 mmol) and [(S)-3,3',4,4',5,5'-hexamethyl(6,6'-diphenyl)-2,2'-diyl]bis(diphenylphosphino)ruthenium bis(trifluoroacetate) (see WO01/94359) (2.5 mg, 0.0027 mmol) were charged to the pressure vessel. The vessel was purged with nitrogen by pressurising to 10 bar and then venting. This purging procedure was then repeated a further 4 times. Degassed methanol (2 ml) was then added. The vessel was pressurised with hydrogen (10 bar), then vented and pressurised again with hydrogen (10 bar). The mixture was then stirred at 65°C for 18h. The vessel was then allowed to cool to room temperature and the pressure was then released. To the reaction mixture was then added ethyl acetate/heptane (1:1, 10 ml) and hydrochloric acid (1M, 5 ml). The organic phase was separated and dried over magnesium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure to give the title compound as an oil, HPLC (column: ChiralPak AD (25 x 0.46 cm); mobile phase: hexane/IPA/acetic acid (98/2/0.1 v/v/v); Rinsing mobile phase: hexane/IPA/DEA (80/20/.5 v/v/v); flow rate: 1.0 ml/min; temperature: ambient; injection volume: 20 µl; detection: ELSD) Run time: 20 mins followed by 10 mins rinse with hexane/IPA/acetic acid (98/2/0.1 v/v/v), followed by 10 mins rinse with hexane/IPA/acetic acid (98/2/0.1 v/v/v); Retention Time: *R* enantiomer 15.5 min, *S* enantiomer 17.5 min; >98%conversion, *R*-enantiomer, ee 91%.

iii) Hydrogenation 3

Using the same method as described for Hydrogenation 2 above but using [(*R*)-(6,6'-dimethoxybiphenyl-2,2'-diyl)bis(diphenylphosphino)] ruthenium bis (trifluoroacetate)

(EP398132) as the pre-catalyst gave the title compound as an oil, HPLC (column: ChiralPak AD (25 x 0.46 cm); mobile phase: hexane/IPA/acetic acid (98/2/0.1 v/v/v); Rinsing mobile phase: hexane/IPA/DEA (80/20/.5 v/v/v); flow rate: 1.0 ml/min; temperature: ambient; injection volume: 20 µl; detection: ELSD) Run time: 20 mins followed by 10 mins rinse with hexane/IPA/acetic acid (98/2/0.1 v/v/v), followed by 10 mins rinse with hexane/IPA/acetic acid (98/2/0.1 v/v/v); Retention Time: *R* enantiomer 15.5 min, *S*-enantiomer 17.5 min; 57% conversion, *S*-enantiomer, ee >98%.

iv) Hydrogenation 4

The starting material from stage i) below (80 mg, 0.25 mmol) and [(*R*)-(-)-4,12-bis(diisopropylphosphino)-[2.2]-paracyclophano-(1,5-cyclooctadiene)] rhodium (I) tetrafluoroborate (*J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 6207-6208) (1.8 mg, 0.0025 mmol) were charged to a pressure vessel. The vessel was then purged with nitrogen by pressurising to 10.5 bar and then venting. This purging procedure was then repeated a further 4 times. Degassed methanol (2 ml) was then added. The vessel was pressurised with hydrogen (10.5 bar), then vented and pressurised again with hydrogen (10.5 bar). The mixture was then stirred at room temperature for 18h and the pressure was then released. To the reaction mixture was added *tert*-butyl methyl ether and 2M hydrochloric acid and the phases were mixed. The organic phase was separated, dried over magnesium sulfate, and the solvent was removed under reduced pressure to give the title compound as an oil, HPLC (column: ChiralPak AD (25 x 0.46 cm); mobile phase: hexane/IPA/acetic acid (98/2/0.1 v/v/v); Rinsing mobile phase: hexane/IPA/DEA (80/20/.5 v/v/v); flow rate: 1.0 ml/min; temperature: ambient; injection volume: 20 µl; detection: ELSD) Run time: 20 mins followed by 10 mins rinse with hexane/IPA/acetic acid (98/2/0.1 v/v/v), followed by 10 mins rinse with hexane/IPA/acetic acid (98/2/0.1 v/v/v); Retention Time: *R* enantiomer 15.5 min, *S* enantiomer 17.5 min; >98% conversion, *R*-enantiomer, ee 91%.

v) Hydrogenation 5

The starting material from stage i) below (80 mg, 0.25 mmol) and [(S)-3,3',4,4',5,5'-hexamethyl(6,6'-diphenyl)-2,2'-diyl]bis(diphenylphosphino)ruthenium bis(trifluoroacetate) (see WO 01/94359) (2.3 mg, 0.0025 mmol) were charged to the pressure vessel. The vessel was purged with nitrogen by pressurising to 10.5 bar and then venting. This purging procedure was then repeated a further 4 times. Degassed methanol (2 ml) was then added. The vessel was pressurised with hydrogen (10.5 bar), then vented and pressurised again with hydrogen (10.5 bar). The mixture was stirred at 45°C for 18h and

then allowed to cool to room temperature. The pressure was then released and to the reaction mixture was added *tert*-butyl methyl ether and 2M hydrochloric acid and the phases were mixed. The organic phase was separated and dried over magnesium sulfate, and the solvent was then removed under reduced pressure to give the title compound as an oil, HPLC (column: ChiralPak AD (25 x 0.46 cm); mobile phase: hexane/IPA/acetic acid (98/2/0.1 v/v/v); Rinsing mobile phase: hexane/IPA/DEA (80/20/.5 v/v/v); flow rate: 1.0 ml/min; temperature: ambient; injection volume: 20 µl; detection: ELSD) Run time: 20 mins followed by 10 mins rinse with hexane/IPA/acetic acid (98/2/0.1 v/v/v), followed by 10 mins rinse with hexane/IPA/acetic acid (98/2/0.1 v/v/v); Retention Time: *R* enantiomer 15.5 min, *S* enantiomer 17.5 min; >98% conversion, *R*-enantiomer, ee 97%.

vi) Hydrogenation 6

The starting material from stage i) below (80 mg, 0.25 mmol) and [(*R*)-(+)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl] ruthenium bis(trifluoroacetate)] (2.4 mg, 0.0025 mmol) or [(*R*)-(+)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthylchloro(*para*-cymene)] ruthenium chloride (*J. Org. Chem.* 1994, 59, 3064-76) (2.4 mg, 0.0025 mmol) were charged to the pressure vessel. Using the same procedure as described in preparation 6 gave the title compound as an oil; HPLC (column: ChiralPak AD (25 x 0.46 cm); mobile phase: hexane/IPA/acetic acid (98/2/0.1 v/v/v); Rinsing mobile phase: hexane/IPA/DEA (80/20/.5 v/v/v); flow rate: 1.0 ml/min; temperature: ambient; injection volume: 20 µl; detection: ELSD) Run time: 20 mins followed by 10 mins rinse with hexane/IPA/acetic acid (98/2/0.1 v/v/v), followed by 10 mins rinse with hexane/IPA/acetic acid (98/2/0.1 v/v/v); Retention Time: *R* enantiomer 15.5 min, *S* enantiomer 17.5 min; >98% conversion, *S*-enantiomer, ee >98%.

vii) Hydrogenation 7

The starting material from stage i) below (80 mg, 0.25 mmol) and [(*R*)-(6,6'-dimethoxybiphenyl-2,2'-diyl)bis(diphenylphosphino)] ruthenium bis (trifluoroacetate) (EP398132) (2.3 mg, 0.0025 mmol) were charged to the pressure vessel. Using the same procedure as described in hydrogenation 6 gave the title compound as an oil HPLC (column: ChiralPak AD (25 x 0.46 cm); mobile phase: hexane/IPA/acetic acid (98/2/0.1 v/v/v); Rinsing mobile phase: hexane/IPA/DEA (80/20/.5 v/v/v); flow rate: 1.0 ml/min; temperature: ambient; injection volume: 20 µl; detection: ELSD) Run time: 20 mins followed by 10 mins rinse with hexane/IPA/acetic acid (98/2/0.1 v/v/v), followed by

10 mins rinse with hexane/IPA/acetic acid (98/2/0.1 v/v/v); Retention Time: *R* enantiomer 15.5 min, *S* enantiomer 17.5 min; >98% conversion, *S*-enantiomer, ee >98%.

Preparation of starting materials

a) 1-(2-*tert*-Butoxycarbonyl-4-methoxy-3-oxo-butyl)-cyclopentane carboxylic acid

A solution of diisopropylamine (35.0 ml, 250 mmol) in THF (70 ml) was cooled to -15°C under nitrogen. n-Butyllithium (2.5 M, 100 ml, 250 mmol) was then added dropwise, whilst maintaining the temperature below –10 °C. To the resultant solution was added a solution of 1-(3-*tert*-butoxy-3-oxopropyl)cyclopentane carboxylic acid (see EP274234B1, example 35) (27.52 g, 113.6 mmol) in THF (50 ml) and the reaction was then stirred at -10 to –15 °C for 1h. To the reaction mixture was then added a solution of methyl methoxyacetate (18.0 ml) in THF (20 ml), and the resultant mixture was then allowed to warm to room temperature and then stirred for 19 hours. To the reaction mixture was added *tert*-butyl methyl ether (300 ml) and deionised water (300 ml), and the aqueous phase was then acidified with 2M hydrochloric acid to pH 3 with stirring. The phases were separated and the aqueous phase was then extracted with *tert*-butyl methyl ether (250 ml). The combined organic phases were then washed with water (250 ml) and then brine (250 ml), dried over magnesium sulfate, and the solvent was then removed under reduced pressure. The crude title compound was then purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate/ heptane (1:2 to 1:1) as the eluent to give the title compound (17.35 g, 55.2 mmol, 49% yield); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.43 (s, 9 H), 1.69-1.47 (m, 6 H), 2.17-2.05 (m, 2 H), 2.18 (dd, 1 H), 2.32 (dd, 1 H), 3.42 (s, 3 H), 3.59 (t, 1 H), 4.17 (q, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 24.7, 27.8, 34.9, 35.8, 36.7, 53.2, 53.3, 59.2, 82.3, 168.3, 183.4, 203.2.

b) 8-Methoxymethyl-6-oxo-7-oxa-spiro[4.5]decane-9-carboxylic acid *tert*-butyl ester

A solution of the product from stage a) above (10.50 g, 33.4 mmol) in methanol (100 ml) was cooled to 0 to -5°C under nitrogen. To the resultant solution was then added sodium borohydride (2.02 g, 53.4 mmol) in portions, keeping the temperature below 0 °C. The reaction was then stirred for 1 hour. Ethyl acetate (150 ml) and water (150 ml) were then added, and the aqueous phase was acidified by adding hydrochloric acid (50 ml of a 2 M solution) with stirring. The phases were then separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (100 ml). The combined organic phases were then washed with water (50 ml) and then brine (50 ml). The combined aqueous washings were then

extracted with ethyl acetate (100 ml). The combined ethyl acetate extracts were then dried over magnesium sulfate and the solvent was then removed under reduced pressure to give a pale yellow oil (11.29 g), that was used in the next step without further purification. A portion of this oil (10.89 g, 34.4 mmol) was dissolved in THF (100 ml) under nitrogen, and to the resultant solution was added dicyclohexylcarbodiimide (7.10 g, 34.4 mmol). The mixture was then stirred at room temperature for 19 hours. To the reaction was then added methanol (5 ml) and acetic acid (2 ml) and the mixture was then stirred for 30 minutes. The solvent was then removed under reduced pressure. The crude product was then suspended in ethyl acetate (50 ml) and the reaction by-products were removed by filtration. The filter cake was washed with ethyl acetate (50 ml) and the filtrate was then concentrated under reduced pressure. The crude title compound was then purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate/heptane (1:3 to 2:3) as the eluent to give the title compound as a 2:1 mixture of diastereoisomers (8.19 g, 27.4 mmol, 80%); For analytical purposes a sample was purified by flash chromatography on silica gel using EtOAc/heptane (1:2) as the eluent; i) Higher rf spot (single diastereoisomer); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.47 (s, 9 H), 1.50-2.15 (m, 9 H), 2.30 (m, 1 H), 2.90 (td, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.58 (d, 2 H), 4.62 (dt, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 25.5, 25.8, 28.0, 36.9, 38.3, 39.6, 40.4, 47.8, 59.5, 73.1, 79.5, 81.8, 171.3, 176.5; ii) Lower rf spot (not completely separated, 3.5:1 mixture of diastereoisomers); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: (major isomer) 1.47 (s, 9 H), 1.49-2.10 (m, 8 H), 2.18 (dd, 1 H), 2.43 (m, 1 H), 3.03 (m, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.60-3.67 (m, 2 H), 4.72 (q, 1 H).

c) 1-(2-*tert*-Butoxycarbonyl-4-methoxy-but-2*E*-enyl)-cyclopentane carboxylic acid

To a solution of the product from stage b) above (6.11 g, 20.49 mmol) in toluene (50 ml) was added 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (3.7 ml, 24.58 mmol), and the resultant solution was then heated at reflux under nitrogen for 5 h. The solution was then cooled to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. To the resultant residue was then added deionised water (100 ml) and the mixture was then extracted with *tert*-butyl methyl ether (30 ml). The phases were then separated and the aqueous phase was acidified to pH 2 with hydrochloric acid (15 ml of a 2 M solution) and then extracted with *tert*-butyl methyl ether (2 x 30 ml). The combined organic extracts were then washed with water (30 ml) and then brine (30 ml) and dried over magnesium sulfate. The solvent was then removed under reduced pressure to give the crude title

compound (6.29 g), which was then crystallised from heptane (15 ml) at 0 °C. The resultant solid was collected by filtration was then washed with ice-cold heptane (2 × 5 ml) to give the title compound as a white solid (1.79 g, 6.0 mmol, 29%, *E*-isomer assigned on basis of chemical shifts); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.47 (s, 9 H), 1.45-1.70 (m, 6 H), 2.05-2.10 (m, 2 H), 2.74 (s, 2 H), 3.36 (s, 3 H), 4.09 (d, 2 H), 6.75 (t, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 23.9, 28.0, 34.1, 35.0, 55.0, 58.6, 69.2, 80.8, 132.7, 139.1, 167.1, 183.3.

The filtration liquors were concentrated to give a yellow oil (4.02 g). This mixture was purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate/ heptane (1:2 + 0.5% acetic acid) as the eluent to give more of the title compound and a colourless oil (2.43 g, 1.1:1 *E/Z* ratio); 1-(2-*tert*-Butoxycarbonyl-4-methoxy-but-2*Z*-enyl)-cyclopentane carboxylic acid: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: (key signals) 1.48 (s, 9 H), 2.65 (s, 2 H) 3.33 (s, 3 H), 4.29 (d, 2 H), 5.99 (t, 1 H).

A sample of the vinyl ether 1-[(3*E*)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-methoxy-3-butenyl]cyclopentanecarboxylic acid was also isolated by flash chromatography (*E* geometry assigned on basis of coupling constant): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.42 (s, 9 H), 1.40-1.70 (m, 6 H) 2.03 (d, 2 H), 2.06 (m, 1 H), 2.17 (m, 1 H), 2.83 (s, 1 H), 3.49 (s, 3 H), 4.66 (dd, 1 H), 6.35 (d, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 24.9, 25.2, 28.4, 34.7, 38.8, 41.7, 44.3, 53.5, 56.1, 80.9, 101.9, 149.2, 174.5, 184.5.

d) 1-Benzyl 3-*tert*-butyl 2-(2-methoxyethyl)malonate

To a stirred suspension of sodium hydride (14.4 g of a 60% dispersion in mineral oil, 360 mmol) in THF (300 ml) was cooled to 0 °C under nitrogen. To the resultant slurry was added, over a period of 45 minutes, a solution of benzyl-*tert*-butyl malonate (90.0 g, 360 mmol) in THF (500 ml). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and was then stirred for 1 hour. The reaction mixture was then cooled to 0 °C again, and a solution of 2-bromoethyl methyl ether (50.0 g, 360 mmol) in THF (100 ml) was then added over a period of 0.5 hours. The reaction was then allowed to warm to room temperature and left to stir for 19 hours. The reaction was then brought to reflux for 24 hours before cooling to room temperature. To the reaction mixture was added deionised water (500 ml) and the product was then extracted with ethyl acetate (3 x 500 ml). The organic phases were combined, dried over magnesium sulfate and were then

concentrated by distillation under reduced pressure to give the product as a crude oil (100 g). The product was then purified by column chromatography on silica gel using 10% diethyl ether in heptane then 20% diethyl ether in heptane as the eluent, to give the title compound as an oil (37.1 g, 120 mmol, 33% yield); TLC (diethyl ether/heptane 3:7, visualised with Dragendorff's dip) R_f 0.25; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.4 (s, 9 H), 2.13 (dt, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 3.43 (t, 2 H), 3.51 (t, 1 H), 5.20 (d, 2 H), 7.29-7.40 (m, 5 H).

e) 2-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-methoxybutanoic acid

To a solution of the product from stage d) above (37.1 g, 120 mmol) in dioxane (740 ml) and water (111 ml) was added potassium hydroxide (6.73 g, 120 mmol) with stirring. The resultant solution was then stirred at room temperature for 19 hours. The solvent was then removed by distillation under reduced pressure and the resulting concentrate was diluted with deionised water (300 ml). The aqueous solution was then washed with diethyl ether (3 x 400 ml). To the aqueous phase was then added 1 M hydrochloric acid until the pH was 2. The acidified solution was then extracted with ethyl acetate (3 x 400 ml) and the combined organic layers were then dried over magnesium sulfate. The solvent was removed by distillation under reduced pressure to give the title compound as an oil (14.7 g, 67.4 mmol, 56% yield); TLC (diethyl ether/heptane 3:7, visualised with Dragendorff's dip) R_f 0.20; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.48 (s, 9 H), 2.16 (dt, 2 H), 3.16 (s, 3 H), 3.27-3.51 (m, 3 H).

f) *tert*-Butyl 2-(2-methoxyethyl)acrylate

To a solution of the product from stage e) above (20.8 g, 95.3 mmol) in pyridine (170 ml) was added piperidine (1.70 ml, 19.1 mmol), followed by paraformaldehyde (3.89g, 130 mmol). The resultant mixture was then heated at 63 °C for 3.5 hours. The reaction mixture was then allowed to cool to room temperature and stirred for 19 hours. The solvent was then removed by distillation under reduced pressure. To the concentrate was then added deionised water (250 ml) followed by hydrochloric acid (200 ml of a 2 M solution). The aqueous phase was then extracted with diethyl ether (1 x 350 ml, followed by 2 x 400 ml). The combined organic extracts were then washed with hydrochloric acid (400 ml of a 2 M solution) and dried over magnesium sulfate. Removal of the solvent under reduced pressure gave the title compound as an oil. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.50 (s, 9 H), 2.56 (t, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 3.46-

3.53 (m, 2 H), 5.54 (s, 1 H), 6.13 (s, 1 H); LRMS (EI): m/z 130 $[M-C_4H_8]^+$, 113 $[M-C_4H_9O]^+$.

g) *tert*-Butyl (2*E*)-2-(2-methoxyethyl)-3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-2-propenoate

To a stirred solution of *para*-toluenesulfonyl iodide (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1988, 1029) (11.4 g, 40.2 mmol) in dichloromethane (25.0 ml) was added a solution of the product from stage f) above (5.0 g, 26.8 mmol) in dichloromethane (10 ml) at room temperature under nitrogen. The resultant solution was then stirred for 60 hours. The reaction mixture was then cooled to 0 °C and triethylamine (5.4 g, 53.4 mmol) was then added over a period of 15-20 minutes whilst maintaining the temperature at 0 °C. The resultant mixture was then stirred at 0 °C for 0.5 hours before then warming to room temperature and stirring for a further 5 hours. The reaction was then quenched by the addition of deionised water (100 ml) and the layers were then separated. The aqueous phase was then extracted with dichloromethane (100 ml) and the organic extracts were combined and washed with hydrochloric acid (50 ml of a 1 M solution). The organic layer was then washed with aqueous sodium thiosulfate (100 ml of a 5% w/v solution) and then with deionised water (100 ml). The organic layer was then dried over magnesium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure to give the crude product as a dark oil (7.5 g, 22.0 mmol, 82% yield). This reaction was repeated twice more using the same conditions and the combined crude products (74.6 g) were then purified by flash chromatography on silica gel using heptane/ethyl acetate (4:1) as the eluent to give the title compound as a white crystalline solid (48.0 g); m.p. (heptane/ethyl acetate) 84-86 °C; TLC (ethyl acetate/heptane 1:4, visualised with UV @ 254 nm) R_f 0.20: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.45 (s, 9 H), 2.48 (s, 3 H), 3.14 (t, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 3.51 (t, 2 H), 7.10 (s, 1 H), 7.35 (d, 2 H), 7.83 (d, 2 H).

h) 1-[(1*E*)-2-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-methoxy-1-butenyl]cyclopentane carboxylic acid

To a stirred solution of lithium diisopropylamide (64.6 ml of a 2 M solution in THF/heptane/ethyl benzene) in anhydrous THF (200 ml) at 0 °C was added a solution of cyclopentane carboxylic acid (7.0 ml, 58.7 mmol) in anhydrous THF (100 ml) over a period of 10 minutes under nitrogen. The reaction was then allowed to warm to room temperature whilst stirring for 2.5 hours. The resultant slurry was then cooled to 0 °C and zinc chloride (38.2 ml of a 1 M solution in diethyl ether) was then added over a period of 1 minute. The reaction mixture

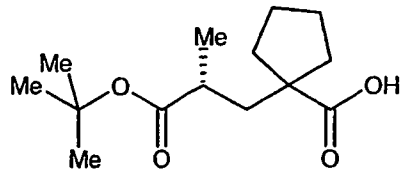
was then stirred for 10 minutes, and to the resultant solution was added a solution of the product from stage g) above (20.0 g, 58.7 mmol) in anhydrous THF (160 ml) over a period of 5 minutes). The reaction mixture was then stirred for 2 hours whilst maintaining the temperature between 0 to 5°C. The reaction was then allowed to warm to room temperature and stirred for 19 hours. The reaction was then quenched by the addition of isopropanol (120 ml) and the mixture was then stirred for 1 hour. The reaction mixture was filtered, and the solid by-products were then washed with THF (10 ml). To the filtrate was then added deionised water (400 ml), aqueous sodium hydroxide (200 of a 1 M solution) and ethyl acetate (600 ml). More deionised water was added (600 ml), and the resultant solid was removed by filtration. The layers were then separated, and to the aqueous phase was then added hydrochloric acid (1 M solution) until the pH was 2. The aqueous phase was then extracted with ethyl acetate (2 x 700 ml), the organic layers were combined, dried over magnesium sulfate and then the solvent was removed by distillation under reduced pressure to give the crude product as a yellow oil (16.7 g). The product was then purified by flash chromatography on silica gel using dichloromethane/methanol (9:1) as the eluent to give the title compound as a yellow oil (15.2 g, 50.9 mmol, 87% yield); TLC (dichloromethane/methanol 9:1, visualised with UV @ 254 nm) R_f 0.70; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (s, 9 H), 1.67-1.90 (m, 6 H), 2.37-2.48 (m, 2 H), 2.58 (t, 2 H), 3.32 (s, 3 H), 3.48 (t, 2 H), 6.83 (s, 1 H); LRMS (ES negative): m/z 253 $[M\text{-}CO_2H]^-$.

i) Sodium 1-[(1*E*)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-methoxy-1-butenyl] cyclopentane carboxylate

To a stirred solution of the product from stage h) above (15.0 g, 50.3 mmol) in isopropyl acetate (300 ml) was added sodium methoxide (3.0 g, 55.6 mmol). The resultant suspension was then stirred for 19 hours at room temperature. The solid was collected by filtration under vacuum and washed with isopropyl acetate before drying in a vacuum oven at 50 °C for 19 hours to give the title compound as a white solid (10.0 g, 31.2 mmol, 62% yield); m.p. (isopropyl acetate) 195-198 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (s, 9 H), 1.51-1.72 (m, 6 H), 2.21-2.37 (m, 2 H), 2.61 (t, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 3.51 (t, 2 H), 6.86 (s, 1 H); LRMS (ES negative): m/z 253 $[M\text{-}CO_2Na]^-$.

PREPARATION 70

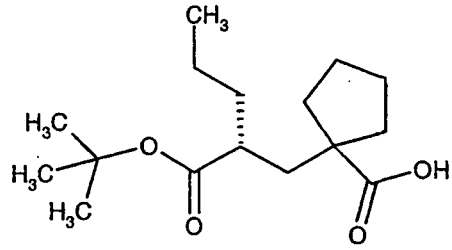
1-[(2*R*)-3-*tert*-Butoxy-2-methyl-3-oxopropyl]cyclopentanecarboxylic acid



The title compound was prepared according to similar methods to Preparations 68 and 69, using methyl iodide in place of 2-bromoethylmethyl ether. Its (+)-pseudoephedrine salt was recrystalised three times from hexane. The title compound was obtained in 28% yield as a pale yellow oil in >95%ee by NMR analysis of the δ 1.4 peak of the (+)-pseudoephedrine salt; ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.13 (d, 3H), 1.40-1.60 (m, 11H), 1.60-1.78 (m, 5H), 2.14 (m, 3H), 2.38 (m, 1H); $[\alpha]_D$ –24.2 (EtOH, c 1.2).

PREPARATION 71

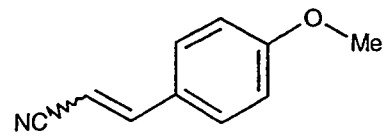
1-[(2R)-2-(tert-Butoxycarbonyl)-4-pentyl]-cyclopentane carboxylic acid



A mixture of (R)-1-[2-(tert-butoxycarbonyl)-4-pentenyl]-cyclopentane carboxylic acid (WO 9113054, Example 10) (10g, 35.4mmol) and 10% palladium on charcoal (600mg) in dry ethanol (25ml) was hydrogenated at 1 atm. and room temperature for 18 hours. The reaction mixture was filtered through Arbocel®, and the filtrate evaporated under reduced pressure to give the title compound as a yellow oil, 9.6g, 95%; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 0.86 (t, 3H), 1.22-1.58 (m, 15H), 1.64 (m, 4H), 1.78 (dd, 1H), 2.00-2.18 (m, 3H), 2.24 (m, 1H); $[\alpha]_D$ = -3.3° (c = 0.09, ethanol).

PREPARATION 72

3-(4-Methoxyphenyl)-2-propenenitrile

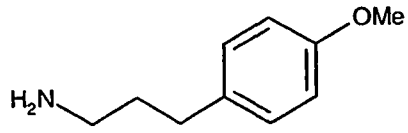


A solution of 4-iodoanisole (1g, 4.2mmol), acrylonitrile (0.3ml, 4.7mmol), *tri*-o-tolylphosphine (243mg, 0.4mmol), palladium (II) acetate (90mg, 0.4mmol) and

triethylamine (1.78ml, 12mmol) in acetonitrile (20ml) was refluxed under nitrogen for 14 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (50ml) and washed with 2M sodium hydrogen carbonate (100 ml), the organic layer was dried over magnessium sulphate and filtered. The filtrate was evaporated *in vacuo* and purified by column chromatography using pentane, then 95:5 pentane:ethyl acetate, then 90:10 pentane:ethyl acetate to give the title compound (414mg, 2.5mmol) as a mixture of *cis* and *trans* isomers as yellow crystals, ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 3.8 (s, 3H), 5.7 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.4 (d, 2H); LRMS: m/z 176 ($M+NH_4^+$); Anal. Found C, 74.44; H, 5.66; N, 8.36. $C_{10}H_{39}NO{\cdot}0.1H_2O$ requires C, 74.42; H, 5.65; N, 8.41%.

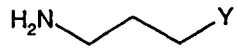
PREPARATION 73

3-(4-Methoxyphenyl)-1-propanamine



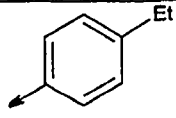
A solution of the product from preparation 72 (414mg, 2.6mmol) in ammonium hydroxide solution (10ml) and ethanol (10ml) was shaken under hydrogen at 40 p.s.i. with Ra-Ni (100mg) for 12 hours. The reaction mixture was filtered through arbocel and washed with ethanol (20 ml), the filtrate was evaporated *in vacuo* to give the title compound (183mg, 1.1mmol) as a yellow oil; ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.7 (bs, 2H), 2.0 (bs, 2H), 2.5 (t, 2H), 2.7 (bs, 2H), 3.7 (s, 3H), 6.7 (d, 2H), 7.0 (d, 2H); LRMS: m/z 376 ($M+H^+$).

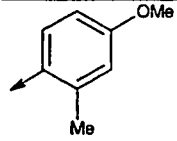
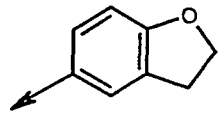
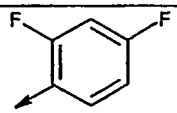
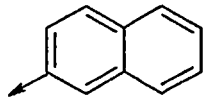
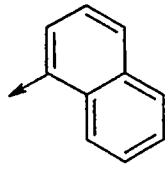
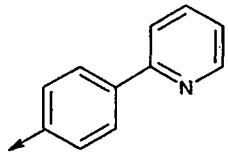
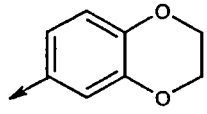
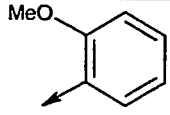
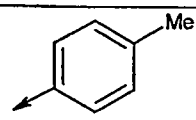
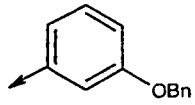
The following compounds of formula (IIIa), i.e. compounds of general formula III where X is $-(CH_2)_3-$, were prepared by methods similar to those described in Preparations 72 and 73 from the precursors indicated.

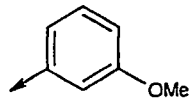
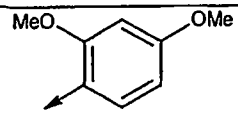
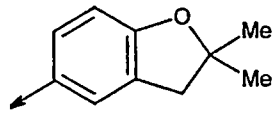
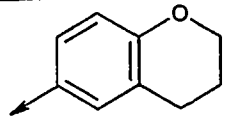
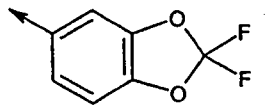
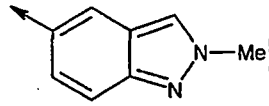
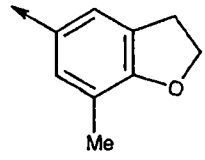
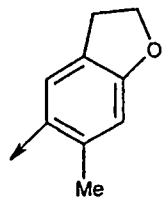
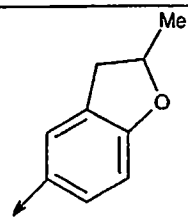


(IIIa)

Table 3

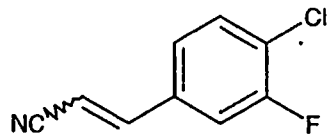
Prep	Prec	Y	Analytical Data
74	1-bromo-4-ethyl benzene (Aldrich Chemical Co)		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.1 (bs, 3H), 1.7 (bs, 2H), 2.6 (bs, 5H), 3.4 (bs, 1H), 7.1 (bs, 4H). LRMS: m/z 164 ($M+H^+$).

Prep	Prec	Y	Analytical Data
75	4-bromo-3-methyl-anisole (Lancaster)		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.7 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 3.72 (d, 3H), 6.65 (m, 2H), 7.01 (m, 1H). LRMS: m/z 180 ($M+H^+$).
76	5-iodo-2,3-dihydrobenzofuran (Maybridge Chemicals)		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.8 (m, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.7 (t, 2H), 3.1 (m, 2H), 3.3 (t, 2H), 4.5 (t, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.1 (s, 1H).
77	2,4-difluoro-iodobenzene (Aldrich Chemical Co.)		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.64 (m, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.7 (t, 2H), 6.7 (m, 2H), 7.1 (m, 1H). LRMS: m/z 172.1 (M+H).
78	2-bromonaphthalene (Aldrich Chemical Co.)		^{1}H NMR (MeOD, 400MHz) δ: 2.0 (m, 2H), 2.9 (m, 4H), 7.4 (m, 3H), 7.6 (m, 1H), 7.7 (m, 3H). LRMS: m/z (ES^+) 186 (M+H).
79	1-bromonaphthalene (Aldrich Chemical Co.)		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 2.1 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.7 (m, 1H), 7.8 (m, 1H). LRMS: m/z (ES^+) 186 (M+H).
80	Prep 114		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.78-1.88 (m, 2H), 2.68-2.83 (m, 4H), 7.19-7.36 (m, 3H), 7.70-7.77 (m, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.69 (d, 1H).
81	3,4-ethylenedioxy-bromobenzene (Lancaster Synthesis)		The crude amine was used with no purification. Data for the *cis* and *trans* mixture of vinyl nitriles: ^{1}HNMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 4.25-4.39 (m, 4H), 5.30 and 5.70 (d, 1H), 6.83-7.00 (m, 3H), 7.21-7.4((m, 1H).
82	2-bromoanisole (Lancaster Synthesis)		^{1}H NMR (MeOD, 400MHz) δ: 1.9 (m, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.8 (q, 2H), 3.8 (s, 3H), 6.8 (t, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (t, 1H). LRMS: m/z (TS^+) 166 (M+H).
83	4-bromotoluene (Aldrich Chemical Co.)		^{1}H NMR (MeOD, 400MHz) δ: 1.9 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.6 (t, 2H), 2.8 (t, 2H), 7.0 (s, 4H). LRMS: m/z (TS^+) 150 (M+H).
84	3-iodobenzyloxy-benzene (Aldrich chemical Co.)		^{1}H NMR (MeOD, 400MHz) δ: 1.8 (bs, 2H), 2.6 (bm, 4H), 5.0 (bs, 2H), 6.9 (d, 3H), 7.1 (m, 2H), 7.3 (m, 3H). LRMS: m/z (TS^+) 242 (M+H).

Prep	Prec	Y	Analytical Data
85	3-bromoanisole (Lancaster Synthesis)		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.7 (m, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.7 (t, 2H), 3.8 (d, 3H), 6.3-6.4 (dd, 1H), 6.7 (dd, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.1 (m, 1H).
86	2,4-dimethoxybromo-benzene (Aldrich Chemical Co.)		LRMS: m/z (TS^+) 196 (M+H).
87	5-Bromo-2,2-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[b]furan (Preparation 126)		^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.40 (s, 6H), 1.70 (tt, 2H), 2.54 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.95 (s, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.91 (s, 1H). LRMS: M+H, 206. (TS^+).
88	6-Bromo-tetrahydrobenzopyran (Preparation 125)		^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.62-1.78 (m, 2H), 1.84-2.03 (m, 2H), 2.44-2.58 (m, 2H), 2.61-2.78 (m, 4H), 4.03-4.18 (m, 2H), 6.67 (d, 1H), 6.79-6.93 (m, 2H). LRMS: *m/z* (M+H) 192, ES^+.
89	5-bromo-2,2-difluoro-benzodioxolane (Fluorochem)		^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.75 (quintet, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 6.80-6.95 (m, 3H). LRMS: M+H, 216. (ES^+).
90	5-bromo-1-methyl-[1*H*]-indazole (Preparation 111)		Used crude with no purification or characterisation.
90a	5-Bromo-7-methyl-2,3-dihydrobenzo[b]furan (Preparation 136)		^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.9 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 2.55 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 3.10 (t, 2H), 4.45 (t, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.80 (s, 1H). LRMS: M+H, 192 (ES^+).
91	5-Bromo-6-methyl-2,3-dihydrobenzo[b]furan (Preparation 138)		^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.8 (m, 2H), 2.2 (m, 3H), 2.6 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 4.4 (m, 2H), 6.5 (m, 1H), 6.6 (m, 1H). LRMS: M+H, 192 (ES^+).
92	5-Bromo-2-methyl-2,3-dihydro-1-benzo[b]furan (Preparation 127)		^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) 1.45 (d, 3H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.50-2.63 (m, 2H), 2.88 (dd, 1H), 3.27 (dd, 1H), 4.90 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.95 (s, 1H). LRMS: M+H, 192. (ES^+).

PREPARATION 93

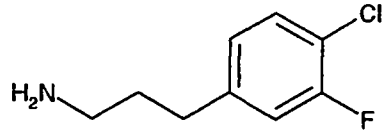
3-(4-Chloro-3-fluorophenyl)-2-propenenitrile



Diethylcyanomethyl phosphonate (3.2ml, 18.9mmol) was taken up in dry THF (20ml) at 0°C under nitrogen, and stirred as a 60% oil dispersion of NaH (756mg, 18.9mmol) was added portionwise over *ca.* 10min. The resulting grey suspension was then stirred at 0°C for 1h, before a solution of 4-chloro-3-fluoro benzaldehyde (Lancaster Synthesis) (3g, 18.9mmol) in 5ml THF was added dropwise. The whole reaction was then allowed to warm to room temperature over 60h. Water (5ml) was added, and the mixture extracted with EtOAc (3x50ml). The combined organics were were dried ($MgSO_4$) and evaporated to a yellow oil which was purified by column chromatography using 5% EtOAc in pentane as eluant to provide the title product as a mixture of geometric isomers (2.4g, 70%); ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 5.82 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.42 (app.t, 1H); LRMS TS^+ 199.1 ($M+NH_4^+$).

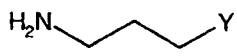
PREPARATION 94

3-(4-Chloro-3-fluorophenyl)-1-propylamine

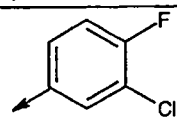
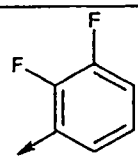
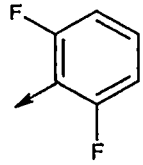
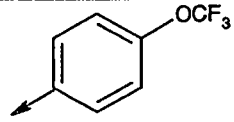
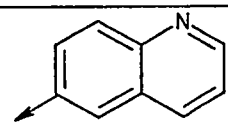
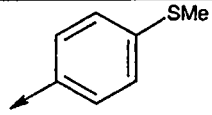
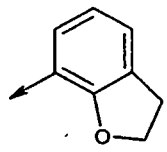


The vinyl cyanide from Preparation 93 (500mg, 2.75mmol) was taken up in ethanol (36ml) and 0.88 NH_3 solution (18ml) and shaken with 150mg of 30%w/w RaNi under 15psi H_2 pressure overnight. The catalyst was filtered through a short plug of Arbocel and the filtrate was evaporated *in vacuo* and then purified by column chromatography using 90:10:1 (DCM, MeOH, NH_3) as eluant to give the title product (320mg, 62%); ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) 1.65-1.78 (m, 2H), 2.53-2.70 (m, 4H), 6.85 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.22 (s, 1H); LRMS: m/z (TS^+) 188 (M+H).

The following compounds of formula (IIIa), i.e. compounds of general formula III where X is $-(CH_2)_3-$, were prepared by methods similar to those described in Preparations 93 and 94 from the precursors indicated.

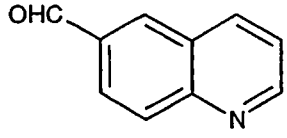


(IIIa)

Prep	Prec. aldehyde	Y	Analytical data
95	3-chloro-4-fluoro benzaldehyde (Lancaster Synthesis)		^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.62-1.77 (m, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 6.97-6.99 (m, 2H), 7.14 (d, 1H). LRMS: m/z TS^+ 188.1 (MH^+).
96	2,3-difluoro benzaldehyde (Lancaster Synthesis)		^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.66-1.78 (m, 2H), 2.58-2.75 (m, 4H), 6.83-6.98 (m, 3H). LRMS: m/z TS^+ 343.1 ($2MH^+$).
97	2,6-difluoro benzaldehyde (Lancaster Synthesis)		^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.68-1.83 (m, 2H), 2.57-2.83 (m, 4H), 6.70-6.92 (m, 2H), 7.01-7.22 (m, 1H). LRMS: m/z TS^+ 172.1 (MH^+).
98	4-trifluoro-methoxy benzaldehyde (Aldrich Chemical Co.)		^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.70-1.82 (m, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.73 (t, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.18 (d, 2H). LRMS: m/z ES^+ 220 (MH^+).
99	Preparation 102		^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ:1.66 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.50-7.62 (m, 2H), 8.02 (m, 2H), 8.93 (d, 1H).
100	4-(methylthio)-benzaldehyde (Aldrich Chemical Co.)		^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.68-1.75 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 2.59 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.16 (d, 2H). LRMS: M+H, 182. (TS^+).
101	2,3-dihydrobenzo[b] furan-7-carboxaldehyde (Preparation 128)		^{1}HNMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 1.78 (tt, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.73 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 6.78 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.05 (d, 1H). LRMS: M+H, 178. (TS^+).

PREPARATION 102

Quinoline-6-carboxaldehyde

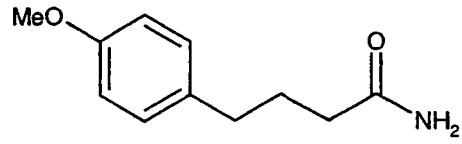


6-Methyl-quinoline (Aldrich Chemical Co.) (1g, 7.0mmol) and selenium dioxide (2.32g, 21.0mmol) were combined in the absence of solvent and heated at 100°C under a nitrogen atmosphere for 16h. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, taken up in MeOH and presorbed onto silica gel. Chromatography using a 3:1 mixture of pentane: EtOAc provided the title product (236mg, 21%); ^{1}HNMR

(400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.46-7.52 (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 8.33-8.37 (m, 2H), 9.03 (d, 1H), 10.18 (s, 1H); m/z (ES^+) 315 ($2MH^+$).

PREPARATION 103

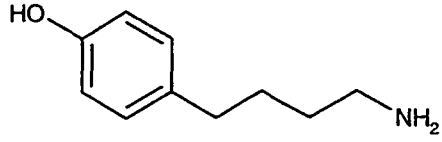
4-(4-Methoxyphenyl)-butyramide



4-(4-Methoxyphenyl)-butyric acid (Aldrich Chemical Co.) (2g, 10.4mmol) was dissolved in 50ml DCM and thionyl chloride (1.85g, 15.5mmol) added dropwise with stirring. After the addition was complete, the mixture was then refluxed for 4h. The solvent was removed *in vacuo*, more was added and then evaporated off and this cycle of addition/evaporation continued until all the thionyl chloride had been removed from the crude mixture. This mixture was dissolved in 20ml DCM and added dropwise to a stirred solution of $0.88NH_3$ at 0°C. After the addition was complete, the whole was stirred for 4h, the organic layer separated, dried (Na_2CO_3) and evaporated to give the title product as a white solid of the amide (1.5g), which was used with no further purification.

PREPARATION 104

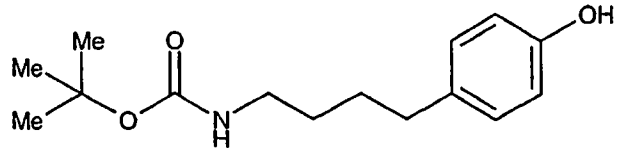
4-(4-Hydroxyphenyl)-butyramine



The product from Preparation 103 (38g, 0.20moles) was added portionwise to a stirred solution of $LiAlH_4$ (15g, 0.40moles) in 1L of THF, and the whole then refluxed for 16h. The excess hydride was destroyed by addition of EtOAc (400ml), and most of the solvents were then removed under reduced pressure. Addition of 30ml of 2N NaOH solution (CAUTION!) completed the decomposition of the hydride, and the resulting solution was then acidified with 1N HCl and taken up by extraction into water (2x200ml). Basification of the aqueous extracts with 2N NaOH, extraction with EtOAc, drying ($MgSO_4$) and evaporation led to a yellow oil of crude amine. This oil was refluxed in 160ml aqueous HBr for 4h, and was then poured onto 100ml water. Solid Na_2CO_3 was then added until a pH of 9-10 was obtained. The mixture was thoroughly extracted with DCM (3x100ml), dried ($MgSO_4$) and evaporated to a white solid which was recrystallised from benzene to give the title product (6.4g, 35%); m.p. 114-116°C.

PREPARATION 105

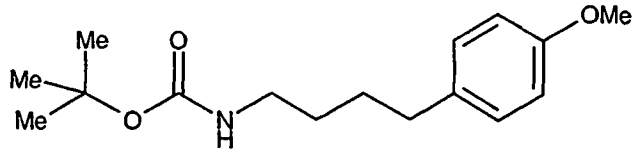
Tert-Butyl-4-(4-hydroxyphenyl)butylcarbamate



Di-*tert*-butyl dicarbonate (1.06g, 4.8mmol) was added in one portion to a stirred solution of the product from Preparation 104 (400mg, 2.4mmol) in a mixture of water (10ml) and dioxan (10ml) under nitrogen. The reaction was stirred for 72h, after which time potassium carbonate (2.0g, 14.4mmol) was added in one portion and the mixture stirred for a further 23h to completely hydrolyse any ester formed during the reaction. The mixture was transferred to a separating funnel, and the organic layer separated, dried over $MgSO_4$ and evaporated to a yellow oil. The oil was chromatographed using a 2:1 mixture of pentane:EtOAc as eluant to give the title product (555mg, 86%); ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.41-1.62 (m, 13H), 2.53 (t, 2H), 3.12 (m, 2H), 4.48 (1H, brs), 4.80 (s, 1H), 6.74 (d, 2H), 7.01 (d, 2H).

PREPARATION 106

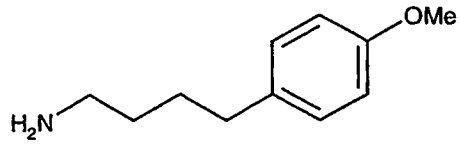
Tert-Butyl-(4-4-methoxyphenyl)butylcarbamate



A 60% dispersion of NaH in mineral oil (88mg, 2.2mmol) was added to a stirred solution of the product from Preparation 105 (555mg, 2.1mmol) in THF (7ml) at room temperature under nitrogen. The mixture was stirred for 15min, before adding MeI (0.14ml, 2,2mmol) in one portion and stirring at room temperature for a further 16h. The reaction was diluted with EtOAc (20ml) and washed with 3% $NaHCO_3$ solution (15ml). The organic layer was dried over $MgSO_4$ and purified by chromatography using DCM as eluant to provide the title compound (500mg, 85%); ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.40-1.63 (m, 13H), 2.57 (t, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.46 (1H, brs), 6.82 (d, 2H), 7.06 (d, 2H).

PREPARATION 107

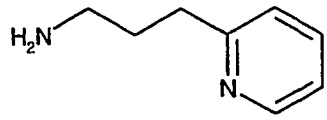
4-(4-Methoxyphenyl)butylamine



The product from Preparation 106 (500mg, 1.8mmol) was taken up in 3ml of DCM and 3ml of TFA, and stirred under nitrogen for 16h. The mixture was then poured onto 50ml of a 10% aqueous solution of Na_2CO_3 and the organics extracted with EtOAc (2x50ml). The combined organic layers were dried ($MgSO_4$) and evaporated to provide the title product (300mg, 94%), which was used with no further purification.

PREPARATION 108

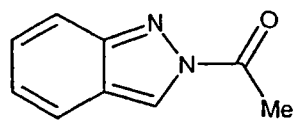
3-(2-pyridinyl)-1-propanamine



2-Vinyl pyridine (105g) and acetic anhydride (204g) were combined at room temperature, and a solution of KCN (130g) in 250ml of water was added dropwise to the stirring solution. The rate of addition was adjusted to maintain a gentle reflux. After the addition was complete, the mixture was refluxed for 22h, and the pH of the solution then adjusted to 8 with aqueous Na_2CO_3 solution. The mixture was extracted with DCM (600ml), the extracts dried over $MgSO_4$ and then evaporated to a brown oil. The oil was then vacuum distilled at approximately 0.6mmHg pressure. The product distilled over as a clear oil at 100-107°C in 56% yield. The oil of 2-(2-cyanoethyl)-pyridine (200mg, 1.5mmol) was taken up in 6ml of EtOH and treated with 2ml of 0.88NH_3 solution and 50mg of RaNi. The mixture was hydrogenated at 30psi H_2 pressure for 16h, and was then filtered and evaporated to give the title product (*ca.* 200mg) which was used with no further purification.

PREPARATION 109

2-Acetyl-*2H*-indazole

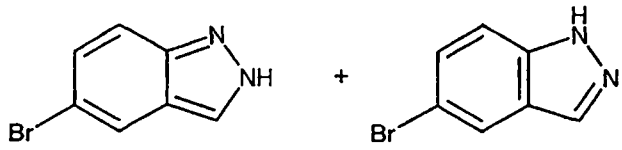


Indazole (3.5g, 29.6mmol) and acetic anhydride (35ml) were heated at 60°C under nitrogen for 3h. Excess acetic anhydride was evaporated and the remaining oily residue

partitioned between 3% aqueous $NaHCO_3$ (20ml) and EtOAc (30ml). The organic layer was separated, dried ($MgSO_4$) and evaporated to provide the title product (4.5g, 96%); ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 2.80 (s, 3H), 7.37 (t, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.46 (d, 1H).

PREPARATION 110

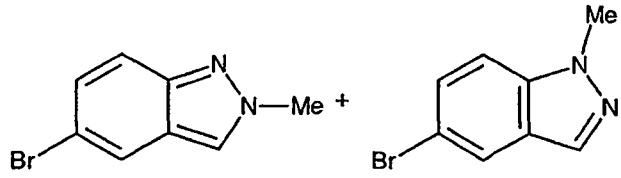
5-Bromo-*2H*-indazole and 5-bromo-*1H*-indazole



The product from Preparation 109 (450mg, 2.8mmol) was taken up in acetic acid (0.5ml) and stirred at room temperature under nitrogen. Bromine (0.5ml) was added over about 1min, and the reaction then stirred for a further 16h. Excess bromine was removed by bubbling nitrogen gas through the solution for 30min, whereupon a thick solid was produced in the flask. 5ml of toluene was added, and the whole evaporated *in vacuo* and the residue triturated with pentane (5ml). The remaining solid was filtered off and dried under vacuum before treating with 6ml each of 1M NaOH and EtOH. The mixture was heated to 50°C for 1h and then allowed to cool to room temperature. The EtOH was evaporated, and the residue extracted with DCM (2x10ml), which was then dried ($MgSO_4$) and evaporated to give 400mg of a 3:1 inseparable mixture of the title 1-H:2-H indazole isomers; ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.41 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.02 (s, 1H).

PREPARATION 111

2-Methyl-5-bromo-*2H*-indazole and 1-Methyl-5-bromo-*1H*-indazole

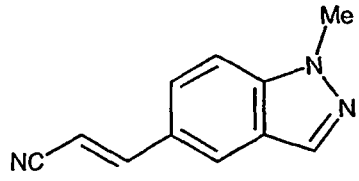


The mixture of isomers from Preparation 110 (400mg, 2.0mmol) was taken up in MeOH (8ml) at room temperature under nitrogen and NaOMe (223mg, 4.0mmol) added in one portion. MeI (0.32ml, 5mmol) was added dropwise and the mixture heated at reflux for 4h. The reaction was allowed to cool to room temperature and then concentrated to low volume (*ca.* 3ml) before partitioning between EtOAc (20ml) and 3% aqueous $NaHCO_3$ solution. The organic layer was separated, dried ($MgSO_4$) and purified by chromatography using 99:1 DCM:MeOH as eluant to provide the 1-Me isomer (100mg,

23%) and the 2-Me isomer and (112mg, 26%); 1-Methyl isomer; ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 4.08 (s, 3H), 7.30-7.50 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.92 (s, 1H); 2-Methyl isomer; ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 4.13 (s, 3H), 7.35 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.85 (s, 1H).

PREPARATION 112

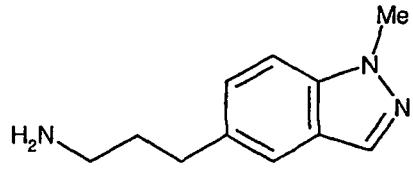
3-(1-Methyl-*1H*-indazol-5-yl)-2-propenenitrile



The 1-methyl isomer from Preparation 111 (100mg, 0.47mmol) was taken up in dioxan (6ml), and potassium carbonate (72mg, 0.52mmol), acrylonitrile (0.035ml, 0.52mmol), $Pd_2(dba)_3$ (43mg, 0.047mmol) and P*tert*Bu_3 (0,038ml, 0.16mmol) were added in sequence. The reaction was then refluxed for 3h under a nitrogen atmosphere before cooling to room temperature, filtering through a short plug of arbocel and evaporation of the filtrate *in vacuo*. The residue was then chromatographed using 99:1 DCM:MeOH to give the title product (57mg, 66%) as a mixture of *cis* and *trans* geometric isomers; ^{1}HNMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 4.11 (s, 3H), 5.40 and 5.84 (d, 1H), 7.37-8.18 (m, 5H).

PREPARATION 113

3-(1-Methyl-*1H*-indazol-5-yl)-1-propanamine

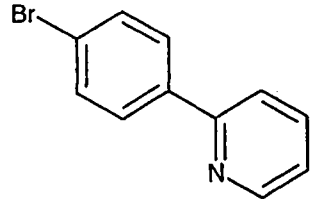


The product from Preparation 112 (55mg, 0.29mmol) was taken up in ethanol (4ml) and 0.88NH_3 solution (1ml) and subjected to hydrogenation at 30psi and room temperature under 10mg of 30%w/w RaNi for 2h. The mixture was filtered through a short plug of Arbocel and the filtrate evaporated to give the title product which was used with no further purification.

62

PREPARATION 114

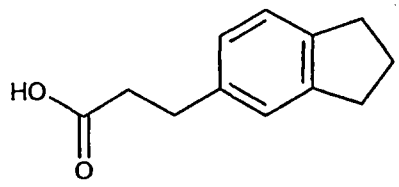
2-(4-Bromophenyl)-pyridine



^{n}BuLi (1.6M in hexanes, 34.4mls, 55mmol) was added dropwise to a stirred solution of 1,4-dibromobenzene (11.8g, 50mmol) in 100ml of dry THF at -60°C. The mixture was stirred for 15min at this temperature before a solution of $ZnCl_2$ (0.5M in THF, 100ml, 50mmol) in THF was added dropwise. The mixture was allowed to warm to room temperature over 90min, and then $Pd(PPh_3)_4$ (200mg) was added, followed immediately by 2-bromopyridine (4.8ml, 50mmol). The whole was stirred at room temperature overnight, then evaporated to low (10ml) volume and diluted with EtOAc (400ml). The solution was washed with a solution of 32g of EDTA in 200ml water and brine (200ml), dried ($MgSO_4$) and evaporated to a yellow/green solid. This solid was purified by column chromatography using 1:1 hexane:DCM as eluant to provide the title product (8.3g, 71%); m/z MH^+ 234 (TS^+); Found C 56.61%, H 3.37%, N 5.90%; Calcd. C 56.44%, H 3.44%, N 5.98%.

PREPARATION 115

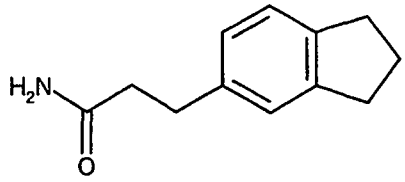
3-(2,3-Dihydro-1*H*-inden-5-yl)-propanoic acid



3-(2,3-Dihydro-1*H*-inden-5-yl)-propenoic acid (500mg, 2.66mmol) (available from Aldrich) was taken up in ethanol (40ml) and hydrogenated at 15psi H_2 pressure with 40mg of 10% Pd/C for 4h. The mixture was filtered through a short plug of Arbocel and the filtrate evaporated to give the title product (560mg, approx. quantitative) which was used with no further purification; ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.98-2.07 (m, 2H), 2.75 (t, 2H), 2.80-2.90 (m, 6H), 6.95 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.08 (d, 1H); LRMS: m/z ES^- 189 (M-H).

PREPARATION 116

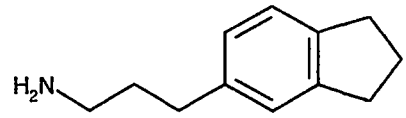
3-(2,3-Dihydro-1*H*-inden-5-yl)-propanamide



The product from preparation 115 (190mg, 1mmol) was dissolved in DCM (2ml) at room temperature under nitrogen, and firstly 132µl (1.5mmol) of oxalyl chloride, and then 1 drop of DMF were added. After the effervescence had subsided, the mixture was stirred at room temperature for 3h and then concentrated *in vacuo*. The residue was redissolved in 2ml of THF and 0.6ml of 0.88NH_3 solution added, and the whole stirred for 4 days. The reaction was quenched with water and extracted into EtOAc (2x10ml). The combined organics were dried ($MgSO_4$) and evaporated to give the title product (190mg, 99%); ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.96-2.05 (m, 2H), 2.49 (t, 2H), 2.81-2.92 (m, 6H), 5.32 (brs, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.08 (d, 1H); LRMS: m/z (ES^-) 189 (M-H).

PREPARATION 117

3-(2,3-Dihydro-1*H*-inden-5-yl)-propylamine

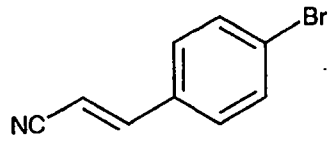


The amide from Preparation 116 (170mg, 0.9mmol) was dissolved in dry THF (3ml) at 0°C under nitrogen and stirred as a solution of $LiAlH_4$ in THF (1M, 0.9ml, 0.9mmol) was added dropwise with considerable effervescence. The reaction was warmed to 60°C and stirred at this temperature overnight. The mixture was quenched with water (1ml), 1N NaOH solution was added (1ml) and the solution extracted with EtOAc (2x50ml), dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated to a pale yellow oil. This oil was purified by column chromatography using 90:10:1 (DCM, MeOH, NH_3) as eluant to give the title product (30mg, 35%); ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.72-1.77 (m, 2H), 1.96-2.03 (m, 4H), 2.57 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.80-2.85 (m, 4H), 6.90 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.09 (d, 1H); LRMS: m/z (TS^+) 176 (M+H).

63

PREPARATION 118

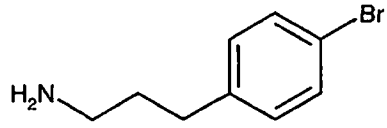
3-(4-Bromophenyl)-2-propenenitrile



A 60% suspension of NaH in mineral oil (2.16g, 54.1mmol) was suspended in THF (50ml) and cooled to 0°C under nitrogen. Diethyl-cyanomethyl phosphonate (8.74ml, 54.1mmol) was added dropwise and the whole stirred at 0°C for 30min. 4-bromobenzaldehyde (10g, 54.1mmol) was then added dropwise as a solution in 20ml THF, and the mixture allowed to warm to room temperature overnight. The reaction was quenched with water, extracted with EtOAc (3x50ml), dried ($MgSO_4$) and then filtered and evaporated to a yellow oil. This oil was taken up in a 9:1 mixture of pentane:EtOAc from which the title product crystallised (5.8g, 52%); ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 5.82 (d, 1H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.50 (d, 2H).

PREPARATION 119

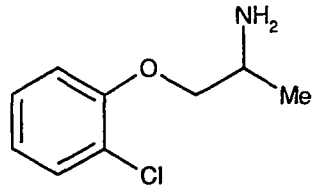
3-(4-Bromophenyl)-1-propanamine



The title compound was prepared by a modified procedure of that described by Iddon *et al.* (*J.C.S. Perkin I*, 1977, 2357). Solid $LiAlH_4$ (1.2g, 31.6mmol) was suspended in diethyl ether (35ml) and stirred under nitrogen as the suspension was heated to *ca.* 50°C. A solution of the vinyl cyanide from Preparation 118 (2.06g, 9.88mmol) was added dropwise as a solution in ether (20ml) and the mixture then heated for 90min. After this time, the heating was stopped, and the reaction was stirred at room temperature for 16h. Water was added, followed by 1N NaOH (30ml) and EtOAc (60ml) and the whole stirred vigorously for 30min. The organic layer was separated, dried ($MgSO_4$) and evaporated to a yellow oil which was purified by column chromatography using 90:10:1 (DCM, MeOH, NH_3) as eluant to provide the title product (740mg, 35%); ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.65-1.74 (m, 2H), 2.52 (t, 2H), 2.66 (t, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.35 (d, 2H); LRMS: m/z (TS^+) 214 (M+H).

PREPARATION 120

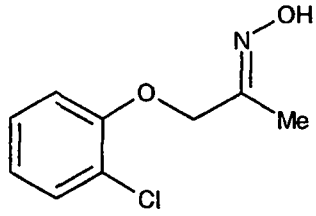
1-(2-Chlorophenoxy)-2-propanamine



The product from preparation 121 (11g, 55.2mmol) in diethyl ether (41ml) was added dropwise to a suspension of lithium aluminium hydride (4.1g, 108mmol) in diethyl ether (110ml) under nitrogen. The reaction mixture was refluxed for 4 hours before the addition of ethyl acetate then water. The aqueous layer was acidified with 4N hydrochloric acid shaken and then separated before been made alkaline with 40% sodium hydroxide solution. The aqueous layer was then extracted with diethyl ether (3x100ml) and the combined organic extracts were dried over magnesium sulphate. The diethyl ether extracts were acidified with hydrogen chloride and the resulting precipitate filtered. The solid was recrystallised from ethanol/petroleum ether (b.p. 60-80 degC) to give the title product (2.5g, 20%), m.p. 126-127^{0}C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.55 (d, 3H), 3.80 (q, 1H), 4.20 (d, 2H), 6.90-7.00 (m, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 8.60 (bs, 3H); Anal. Found C, 48.9; H, 6.0; N, 6.5. $C_9H_{13}NOCl_2$ requires C, 48.7; H, 5.9; N, 6.3%.

PREPARATION 121

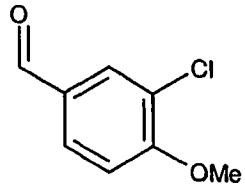
1-(2-Chlorophenoxy)-2-propanone oxime



1-(2-Chlorophenoxy)acetone (106.6g, 0.58mol) (*J. Am. Chem. Soc.*, 75, 1953, 1134) was added to a solution of hydroxylamine hydrochloride (27.8g, 4mol) in 2N sodium hydroxide solution (420ml) and sufficient ethanol to give a clear solution. The reaction mixture was refluxed for 30 minutes then concentrated *in vacuo*, the crude residue was extracted with diethyl ether (3x200ml). The combined organic layers were dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The residue was distilled to give the title product (134-136^{0}C/1.35mmHg) (4.5g, 3.9%); ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 2.05 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.90-7.00 (m, 2H), 7.10 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.60 (s, 1H); Anal. Found C, 54.95; H, 5.05. $C_9H_{10}NO_2Cl$ requires C, 54.15; H, 5.05%.

PREPARATION 122

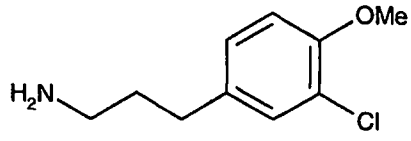
3-(4-Methoxy-3-chlorophenyl)-1-propylamine



4-Methoxy-benzaldehyde (Aldrich) (42g, 0.31mole) and pyridine (0.6ml, catalytic) were stirred together under nitrogen and sulfuryl chloride (51g, 0.37mole) added over 30min, maintaining the internal temperature of the reaction at between 25 and 30°C. There was a vigorous evolution of gas. The mixture was stirred at room temperature for a further 30min, and then warmed to 70°C for 4h. Excess reagents were removed by evaporation *in vacuo* and the residue taken up in 50ml di*iso*propyl ether and poured onto 500ml hexane with vigorous stirring, from which the product precipitates. The solid was filtered off and washed with hexane and then dried *in vacuo* to give the title product (40.3g, 77%), m.p. 55-56°C; ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 3.99 (s, 3H), 7.05 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 9.86 (s, 1H); Anal. Found: C, 56.13; H, 4.14%. $C_8H_7ClO_2$ requires C, 56.33; H, 4.14%.

PREPARATION 123

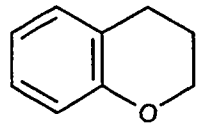
3-(4-Methoxy-3-chlorophenyl)-1-propylamine



The product from Preparation 122 was converted to a diastereomeric mixture of the corresponding vinyl nitriles according to Preparation 93. This mixture (300mg, 1.55mmol) was taken up in DCM (6ml) at room temperature under nitrogen and *tetra*-^{n}butyl-ammonium borohydride (1.6g, 6.2mmol) added portionwise over 5min. The mixture was then refluxed for 4h and then evaporated to dryness. The residue was taken up in approx. 6ml of 10% HCl (aq.) and then refluxed for a further 1h. The reaction was cooled, extracted with EtOAc (3x30ml), dried ($MgSO_4$) and evaporated to a yellow oil. This oil was columned in 95/5/0.5, then 95/5/1 DCM/MeOH/NH_3 to give the title product (75mg, 24%); ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.60-1.74 (m, 2H), 2.56 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.79 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.15 (s, 1H).

PREPARATION 124

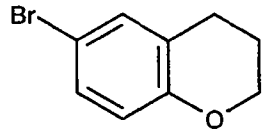
Chroman



4-Chromanol (Aldrich) (2.77g, 18.4mmol) was taken up in acetic anhydride (3.5ml, 36.9mmol) and acetic acid (30ml) and refluxed for 3h, and then allowed to cool to room temperature over 16h. 10% w/w Pd/C was then added to the solution and the whole hydrogenated at 40p.s.i. hydrogen pressure for 16h. The catalyst was filtered through a pad of Arbocel and the filtrate evaporated to low (5ml) volume. The remaining liquid was dissolved in EtOAc (30ml) and washed with water, then $NaHCO_3$ solution (100ml of each). The organic layer was dried over $MgSO_4$ and evaporated to a pale yellow oil. This oil was columned in 10% EtOAc/pentane to give the title product (2.1g, 85%); ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.93-2.04 (m, 2H), 2.79 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 6.78-6.83 (m, 2H), 7.00-7.10 (m, 2H).

PREPARATION 125

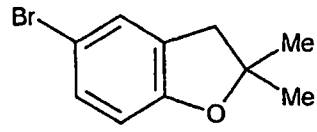
6-Bromochroman



The product from Preparation 124 (1g, 7.5mmol) was taken up in DCM (10ml) and bromine (403µl, 7.8mmol) was added as a solution in DCM (3ml) over several minutes. Towards the end of the addition, a brown colour persisted in the solution. The mixture was stirred at room temperature for 3h and then washed with water (20ml) and brine (20ml) and the organic layer separated, dried ($MgSO_4$) and evaporated to a thick yellow oil, which was purified by column chromatography using 5% EtOAc in pentane to give the title product (1.3g, 82%); ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.90-1.98 (m, 2H), 2.73 (t, 2H), 4.14 (t, 2H), 6.61 (d, 1H), 7.08-7.15 (m, 2H).

PREPARATION 126

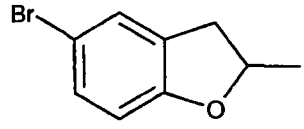
5-Bromo-2,2-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[b]furan



2,2-Dimethyl-2,3-dihydrobenzo[b]furan (prepared according to the method of Baker and Shulgin, *J. Org. Chem.*, 28, 1963, 2468) (500mg, 3.38mmol) was taken up in dichloroethane (5.5ml) and stirred at room temperature under nitrogen, and N-bromosuccinimide (661mg, 3.72mmol) added in one portion. The reaction was then refluxed for 2h, ether was added (10ml) and a white precipitate of succinimide filtered off. The filtrate was evaporated to dryness, and then purified by column chromatography using 5% ether in pentane as eluant to give the title product (604mg, 79%); ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.43 (s, 6H), 2.92 (s, 2H), 6.54 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.19 (s, 1H); LRMS: M+H, 227. (TS^+).

PREPARATION 127

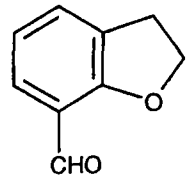
5-Bromo-2-methyl-2,3-dihydro-1-benzo[b]furan



The title product was prepared from 2-methyl-2,3-dihydro-1-benzo[b]furan (commercially available from TCI, Japan) using an identical procedure to that used for Preparation 126 (87%); ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.43 (d, 3H), 2.80 (dd, 1H), 3.29 (dd, 1H), 4.94 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.22 (s, 1H).

PREPARATION 128

2,3-Dihydrobenzo[b]furan-7-carboxaldehyde

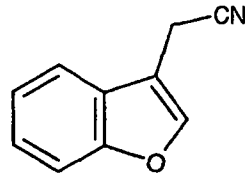


2,3-Dihydrobenzo[b]furan (Maybridge Chemicals) (25g, 0.21mole) was taken up in DCM (500 ml) and stirred under nitrogen at 0°C. $SnCl_4$ (36.5ml, 0.3mole) was added in one portion to produce a pale yellow solution. Dichloromethyl methyl ether (18.8ml, 0.21mole) was then added and the solution stirred for 30min, after which time the cooling bath was removed and the reaction poured onto ice-water (1000 ml). The

organic layer was separated, washed with water (2x100ml), 2N HCl (100ml) and brine (50ml), and then charcoal (30g) and Na_2SO_4 were added to the solution. Filtration through Celite and evaporation gave a black oil, which was subjected to flash chromatography using 7-10% EtOAc in pentane to give the title product (190mg, 0.01%); ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 3.24 (t, 2H), 4.75 (t, 2H), 6.93 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 10.2 (s, 1H); LRMS: (M+H) 149, TS$^+$. Anal. Found: C, 72.98; H, 5.46%. $C_9H_8O_2$ requires C, 72.96; H, 5.44%.

PREPARATION 129

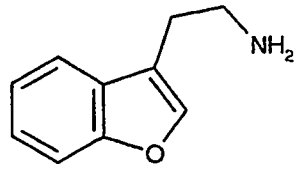
1-Benzofuran-3-ylacetonitrile



Sodium hydride (268mg, 6.7mmol) was slurried in dry THF (10ml) at 0°C under nitrogen and diethyl cyanomethyl phosphonate (1.1ml, 6.7mmol) added dropwise and the whole stirred for 45min. 3-Coumaranone (Lancaster) (900mg, 6.7mmol) was then added dropwise and the whole stirred at room temperature for 45min. The reaction was diluted with EtOAc (15ml) and water (15ml), and the organic layer was then separated, dried ($MgSO_4$) and evaporated and the residue flash chromatographed using 0-5% EtOAc in pentane to give the title product (940mg, 91%); ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 3.77 (s, 2H), 7.25-7.40 (m, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.67 (s, 1H); LRMS: M+NH_4^+, 175. (TS$^+$).

PREPARATION 130

2-(1-Benzofuran-3-yl)-ethylamine

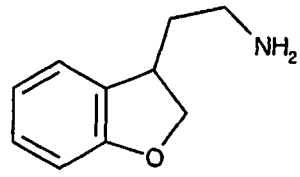


The product from Preparation 129 (400mg, 2.55mmol) was combined with ammonium hydroxide solution (10ml), ethanol (20ml) and 30wt% Ra-Ni (120mg, cat.) and hydrogenated at 30p.s.i. hydrogen pressure at room temperature for 16h. The catalyst was filtered through a plug of Arbocel and the yellow-brown filtrate chromatographed using 0-5% MeOH in DCM to provide the title product (380mg, 93%); ^{1}HNMR (400MHz,

$CDCl_3$) δ: 1.20 (brs, 2H), 2.80 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.43 (dd, 2H), 7.55 (dd, 1H); LRMS: M+H, 162. (ES^+).

PREPARATION 131

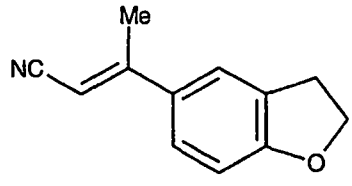
2-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-3-yl)-ethylamine



The product from Preparation 130 (200mg, 1.24mmol) was mixed with ethanol (20ml) and 20mg of 10wt% Pd/C and hydrogenated at 40p.s.i. hydrogen pressure for 48h. A further 20mg of catalyst was added, and the whole hydrogenated at 60p.s.i. and 40°C for a further 72h. The catalyst was filtered through a short plug of Arbocel, and the filtrate evaporated to dryness. The residue was purified by column chromatography using 90/10/1 DCM/MeOH/NH_3 as eluant to provide the title product (11mg, 55%); ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.81 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.75-2.83 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 4.22 (t, 1H), 4.60 (t, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.85 (t, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.20 (d, 1H); LRMS: M+H, 164. (ES^+).

PREPARATION 132

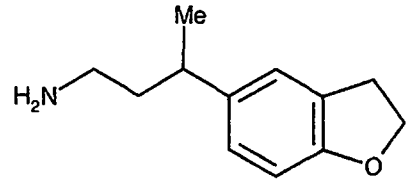
(2*E* and 2*Z*)-3-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-butenenitrile



To a stirred suspension of sodium hydride (247mg, 6.16mmol) in dry THF (6ml) at 0°C under nitrogen was added a solution of diethylcyanomethyl phosphonate (0.98ml, 6.16mmol) in 2ml THF and the whole stirred at 0°C for 1h. 5-Acetyl-2,3-dihydro[b]benzofuran (Aldrich) (1g, 6.16mmol) in THF (2ml) was added dropwise and the whole stirred at room temperature for 16h. Water (20ml) and EtOAc (20ml) were added, the organic layer separated, and the aqueous layer extracted with EtOAc (2x20ml). The combined organics were dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford a pale brown oil which solidified on standing. This solid was purified by column chromatography using 20-30% EtOAc in pentane as eluant to give the title product (789mg, 69%); ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 2.4 (s, 3H), 3.2 (t, 2H), 4.6 (t, 2H), 5.5 (s, 1H), 6.7 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.3 (s, 1H); LRMS: M+NH_4 203 (ES^+).

PREPARATION 133

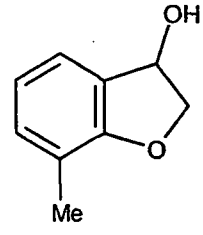
3-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-5-yl)-butylamine



The product from Preparation 132 was dissolved in ethanol (20ml) and ammonium hydroxide solution (5ml), and the whole hydrogenated at 30p.s.i. hydrogen pressure over 200mg of 30wt% Ra-Ni for 16h. A further 100mg of catalyst was then added and the hydrogenation continued for a further 16h. The reaction mixture was filtered through a short plug of Arbocel, and the filtrate evaporated *in vacuo* to low volume. The residue was then co-evaporated from toluene (2x20ml) to remove last traces of water to provide the title product (780mg, 96%), which was used with no further purification; ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.2 (d, 3H), 1.7 (q, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 3.1 (t, 2H), 4.45 (t, 2H), 6.6 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.0 (s, 1H; LRMS: M+H 192. (ES^+).

PREPARATION 134

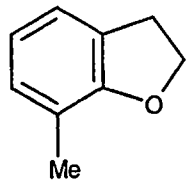
7-Methyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-ol



To a stirred suspension of trimethyl sulfoxonium chloride (3.78g, 0.03mole) in dry THF (60ml) was added sodium hydride (1.16g, 0.03mole) and the whole warmed to reflux for 1h. 2-Hydroxy-3-methyl-benzaldehyde (Lancaster) (4g, 0.03mole) was added in 30ml THF *via* syringe and the resulting orange suspension stirred at reflux for 5h. Water (50ml) was added, and the organics were extracted with ether (3x50ml). The combined organics were dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated *in vacuo* to an orange oil which was purified by column chromatography using 15-25% EtOAc in pentane to give the title product (2g, 45%); ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 2.2 (s, 3H), 4.45 (m, 2H), 5.3 (m, 1H), 6.8 (t, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (d, 1H); LRMS: M+H, 151. (ES^+).

PREPARATION 135

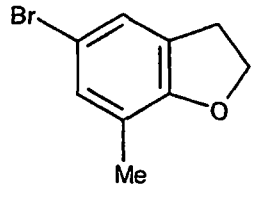
7-Methyl-2,3-Dihydro-1-benzofuran



To a stirred solution of the product from Preparation 134 (500mg, 3.3mmol) in acetic acid (5ml) was added acetic anhydride (0.63ml, 6.7mmol) and the whole stirred at reflux under nitrogen for 2h, then allowed to warm to room temperature over 16h. 10wt% Pd/C (30mg) was added directly to the solution and hydrogenated at 40p.s.i. hydrogen pressure for 16h at room temperature. The catalyst was filtered through a plug of Arbocel and the filtrate concentrated *in vacuo* to a pale yellow residue, which was dissolved in EtOAc (20ml), washed with water (3x20ml), $NaHCO_3$ (20ml), dried ($MgSO_4$) and evaporated to a pale yellow oil. This oil was purified by column chromatography using 3% EtOAc in pentane as eluant to provide the title product (261mg, 58%); ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 2.2 (s, 3H), 3.2 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 6.75 (t, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.05 (d, 1H).

PREPARATION 136

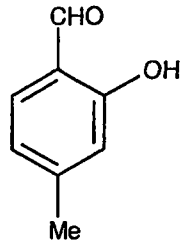
5-Bromo-7-methyl-2,3-dihydro-1-benzofuran



To a stirred solution of the product from Preparation 135 (200mg, 1.49mmol) in dichloroethane (2.5ml) was added *N*-bromosuccinimide (318mg, 1.79mmol) and the whole stirred at reflux for 16h under nitrogen. The mixture was concentrated *in vacuo* to afford a pale orange-brown solid which was purified by column chromatography using 1% EtOAc in pentane as eluant to afford the title product (112mg, 35%); ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 2.1 (s, 3H), 3.15 (t, 2H), 4.5 (t, 2H), 7.0 (s, 1H), 7.1 (s, 1H).

PREPARATION 137

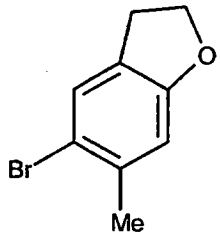
2-Hydroxy-4-methyl-benzaldehyde



To a stirred solution of 3-methyl-phenol (1g, 9.2mmol) in toluene (5ml) at room temperature under nitrogen was added $SnCl_4$ (241mg, 0.92mmol) and *tri*-^{n}butylamine (0.6ml, 2.77mmol). After 20min, paraformaldehyde (611mg, 20.3mmol) was added and the whole stirred at 100°C for 16h. The reaction mixture was diluted with water (20ml) and acidified with 2N HCl to pH2. The solution was extracted with ether (25ml), washed with brine (20ml), dried ($MgSO_4$) filtered and evaporated to a brown oil. This oil was purified by column chromatography using 5% EtOAc in pentane as eluant to provide the title product (319mg, 25%); ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 2.3 (s, 3H), 6.75 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 9.75 (s, 1H), 11.00 (s, 1H).

PREPARATION 138

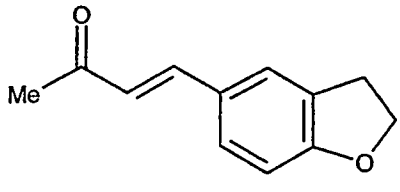
5-Bromo-6-methyl-2,3-dihydrobenzofuran



The product from Preparation 137 was taken through to the title compound by an identical 3-step sequence as detailed in Preparations 134-136; ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 2.3 (s, 3H), 3.55 (t, 2H), 4.5 (t, 2H), 6.7 (s, 1H), 7.3 (s, 1H); LRMS: M+H, 214. (ES^+).

PREPARATION 139

(3*E*)-4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-5-yl)-3-buten-2-one

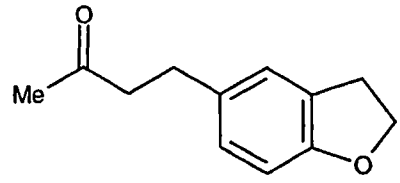


2,3-Dihydrobenzo[b]furan-5-carboxaldehyde (Aldrich Chemicals) (2g, 13.5mmol), acetone (2.73ml, 37.1mmol), water (1.35ml) and 10% NaOH (aq.) (0.34ml) were added

together and the whole stirred at room temperature for 16h. The yellow solid was redissolved in approx. 15ml DCM and 2N HCl added to achieve a solution of pH2. Water (10ml) was added and the organic layer was extracted with DCM (2x20ml). The aqueous layers were separated, and re-extracted with DCM (2x15ml). The combined organics were dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to a yellow solid which was purified by column chromatography using 15-30% EtOAc in pentane as eluant to provide the title product (2.13g, 84%); ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 2.3 (s, 3H), 3.2 (t, 2H), 4.6 (t, 2H), 6.5 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.45 (d, 1H); LRMS: M+H, 189. (ES^+).

PREPARATION 140

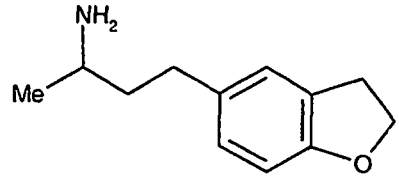
4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-butanone



The product from Preparation 139 (2.12g, 11.3mmol) was taken up in ethanol (40ml) and hydrogenated at 15p.s.i. hydrogen pressure over 200mg 10wt% Pd/C for 4h. The mixture was filtered through a short plug of Arbocel and the filtrate evaporated *in vacuo* to a colourless oil which was purified by column chromatography using 15-25% EtOAc in pentane to provide the title product (1.53g, 71%); ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 2.1 (s, 3H), 2.7 (t, 2H), 2.8 (t, 2H), 3.1 (t, 2H), 4.5 (t, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.0 (s, 1H); LRMS: $M+NH_4$, 208. (ES^+).

PREPARATION 141

4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-butanamine

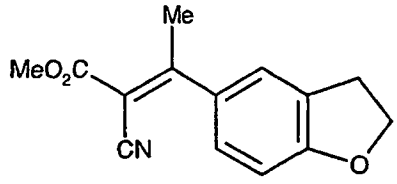


To a stirred solution of the product from Preparation 140 (500mg, 2.6mmol) in methanol (25ml) was added ammonium acetate (4.05g, 52.6mmol) and sodium cyanoborohydride (661mg, 10.5mmol) and the whole was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and then partitioned between EtOAc (20ml) and water (20ml). The organics were extracted and washed with water (2x20ml), dried ($MgSO_4$) and evaporated to a clear oil. This oil was purified by column chromatography

using 5% MeOH in DCM as eluant to give the title product (187mg, 37%); ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.3 (d, 3H), 1.8 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 3.1 (t, 2H), 3.2 (m, 1H), 4.45 (t, 2H), 6.6 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.05 (s, 1H); LRMS: M+H, 192. (ES^+).

PREPARATION 142

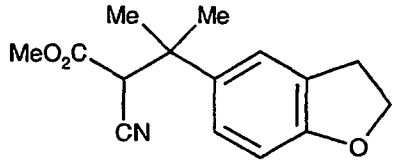
Methyl-(2*E*)-2-cyano-3-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-butenoate



To a stirred solution of 5-acetyl-2,3-dihydrobenzo[b]furan (Aldrich) (1g, 6.17mmol) in toluene (60ml) was added methyl cyanoacetate (0.60ml, 6.78mmol), benzylamine (0.07ml, 0.61mmol) and acetic acid (0.3ml, 5.3mmol) and the whole refluxed in a Dean-Stark apparatus for 16h. The reaction mixture was cooled, washed with 2N HCl (30ml), $NaHCO_3$ (30ml), brine (30ml), dried ($MgSO_4$) and evaporated to a yellow residue. This residue was purified by column chromatography using 15-20% EtOAc in pentane as eluant to provide the title product (902mg, 60%); ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 2.65 (s, 3H), 3.25 (t, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.6 (t, 2H), 6.8 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.8 (s, 1H); LRMS: M+NH_4^+, 261. (ES^+).

PREPARATION 143

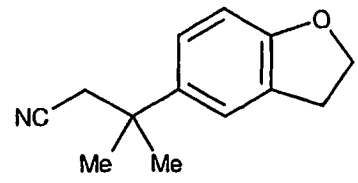
Methyl-2-cyano-3-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-3-methyl-butanoate



Copper (I) iodide (109mg, 0.57mmol) was added to a stirred mixture of MeLi (1.4M in ether, 0.76ml, 1.07mmol) in ether (2ml) at -25°C under nitrogen. After stirring for 10min, a solution of the product from Preparation 142 (100mg, 0.41mmol) in ether (2ml) was added dropwise and the whole then stirred at -25°C for 2h, and the for a further 2h while warming to 0°C. Brine (10ml) was added, and the organics were extracted with EtOAc (10ml), dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated. The residue was then purified by column chromatography using 20% EtOAc in pentane to provide the title product (92mg, 86%); ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.55 (d, 6H), 3.2 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.62 (s, 1H), 4.5 (t, 2H), 6.7 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (s, 1H); LRMS: M+NH_4^+, 277. (ES^+).

PREPARATION 144

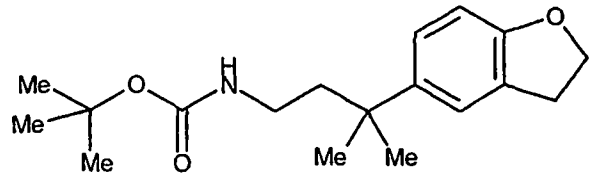
3-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-5-yl)-3-methylbutanenitrile



To a stirred solution of the product from Preparation 143 (400mg, 1.54mmol) in ethanol (1.5ml) and dioxan (1.5ml) was added solid KOH (87mg, 1.54mmol) and the whole stirred at reflux for 6h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and dissolved in water (15ml). The aqueous layer was washed with toluene (15ml) and then acidified to pH1 with 2N HCl from which the product was extracted with EtOAc (2x20ml). The organic layers were combined, washed with brine (20ml), dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo* to afford an orange oil, which was used with no further purification; ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.6 (d, 6H), 3.15 (t, 2H), 3.7 (s, 1H), 4.5 (t, 2H), 6.7 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.22 (s, 1H); LRMS: M+NH_4^+, 263. (ES^+). This oil was taken up in DMA (2ml) and heated at 150°C for 2h and then allowed to cool to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and then dissolved in EtOAc (10 ml). The organics were washed with brine (10ml), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* to afford an orange oil. This was purified by column chromatography using 15% EtOAc in pentane as eluant to give the title product (100mg, 32%); ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.45 (s, 6H), 2.55 (s, 2H), 3.2 (t, 2H), 4.5 (t, 2H), 6.7 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (s, 1H); LRMS: M+NH_4^+, 219. (ES^+).

PREPARATION 145

tert-Butyl-3-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-3-methylbutylcarbamate

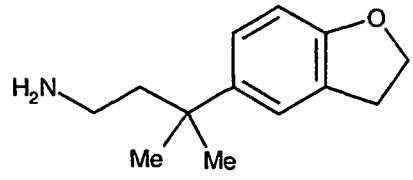


The product from Preparation 144 (250mg, 1.24mmol) was taken up in methanol (12ml) at 0°C under nitrogen and stirred with di-*tert*-butyl dicarbonate (542mg, 2.48mmol), $NiCl_2$ (161mg, 1.24mmol) and then $NaBH_4$ (329mg, 8.69mmol) were added portionwise. The black solution was allowed to warm to room temperature overnight and then was concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between EtOAc (20ml) and $NaHCO_3$ solution (20ml), the mixture filtered to remove all solids, and the filtrate extracted with EtOAc (2x20ml). The combined organics were dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to give the title product (366mg, 96%) which was used with no further

purification; ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.25 (s, 6H), 1.35 (s, 9H), 1.7 (t, 2H), 2.9 (brs., 2H), 3.1 (t, 2H), 4.2 (brs., 1H), 4.5 (t, 2H), 6.65 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.1 (s, 1H); LRMS: M-BOC, 206. (ES^+).

PREPARATION 146

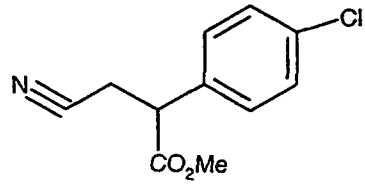
3-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-5-yl)-3-methylbutylamine



The product from Preparation 145 (366mg, 1.20mmol) was taken up in DCM (15ml) at 0°C and stirred as hydrogen chloride gas was bubbled through the solution for 15min. The flow of HCl was stopped, and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 2h. The solution was flooded with ether (20ml), which caused a white precipitate to form. This solid was filtered off, washed with ether and dried under vacuum to give the title product (177mg, 61%); ^{1}HNMR (400MHz, MeOD) δ: 1.3 (s, 6H), 1.9 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 4.5 (m, 2H), 6.6 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.2 (s, 1H); LRMS: M+H, 207. (ES^+).

PREPARATION 147

Methyl-2-(4-chlorophenyl)-3-cyanopropanoate

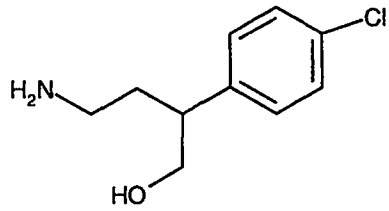


To a stirred solution of di*iso*propylamine (8.65ml, 61.8mmol) in dry THF (100 ml) at -20°C under nitrogen was added a 2.5M solution of ^{n}BuLi in hexanes (23.7ml, 59.2mmol) dropwise. The solution was allowed to warm to 0°C over 20min, and then cooled to -70°C. A solution of methyl-2-(4-chlorophenyl)acetate (9.5g, 51.5mmol) in THF (5 ml) was added dropwise over 5min, and the whole then stirred for 30min. Iodoacetonitrile (5.03ml, 69.5mmol) was then added slowly, and the combined solution allowed to warm to room temperature over 72h. Saturated aq. $NaHCO_3$ solution (20 ml) was added, the mixture was concentrated to about 50ml under vacuum, and then treated with 1N HCl (100ml). The mixture was extracted with EtOAc (120 ml) which was dried ($MgSO_4$) and evaporated to give a dark brown oil, which was purified by column chromatography using

2:1 DCM:pentane as eluant to give the title product (8.6g, 75%); ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 2.80 (dd, 1H), 3.00 (d, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.92 (dd, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.37 (d, 2H).

PREPARATION 148

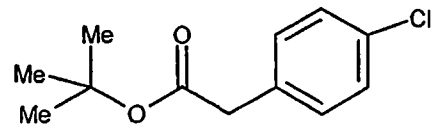
4-Amino-2-(4-chlorophenyl)butanol



The product from Preparation 147 (235mg, 1.05mmol) was taken up in 1ml THF and added dropwise to a stirred solution of $LiAlH_4$ (2.1ml, 1M solution in THF, 2.1mmol) in THF at 0°C under nitrogen. The mixture was then stirred at room temperature for 2h, and cooled to 0°C. Water (0.08 ml) was added, followed by 3N aqueous solution of NaOH (0.08 ml) and the whole then diluted with THF (2ml) and water (0.24ml). The suspension was stirred for 5min, and then filtered and the filtrate evaporated to a yellow gum. This was taken up in EtOAc (5 ml) and extracted with 0.5N HCl solution (0.3 ml), which was then basified with Na_2CO_3 solution to pH10 and extracted with EtOAc (5x3ml). The combined organics were dried ($MgSO_4$) and evaporated to give the title product (60mg, 29%); ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.62-1.95 (m, 2H), 2.58-3.00 (m, 3H), 3.58-3.80 (m, 2H), 7.02-7.39 (m, 4H).

PREPARATION 149

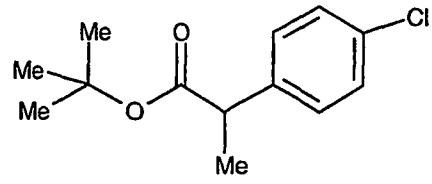
tert-Butyl-(4-chlorophenyl)acetate



To a suspension of *N,N*-dimethyl-formamide-di-*tert*-butyl acetal (25ml, 104.4mmol) in dry toluene (90 ml) was added p-chlorophenyl acetic acid (5.94g, 34.8mmol) and the whole heated at 80°C for 1h. The mixture was diluted with EtOAc (50 ml) and washed with water (50 ml), 3% aqueous $NaHCO_3$ solution (50 ml) and brine (20ml) and then dried over $MgSO_4$ and evaporated to give an oil. This oil was purified using 35%, then 50% DCM in pentane to give the title product (2.4g, 30%); ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.42 (s, 9H), 3.44 (s, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.28 (d, 2H).

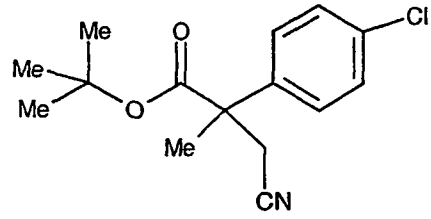
PREPARATION 150

tert-Butyl-2-(4-chlorophenyl)propanoate



The product from Preparation 149 was alkylated according to an identical procedure to that described in Preparation 147, using methyl iodide as the alkylating agent. The title product was obtained in 95% yield after purification by column chromatography using 25% DCM in pentane as eluant; ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.39 (s, 9H), 1.41 (d, 3H), 3.59 (q, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.25 (d, 2H).

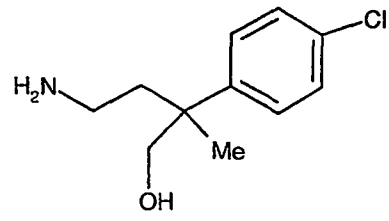
PREPARATION 151



The product from Preparation 150 was alkylated according to an identical procedure to that described in Preparation 137. The title product was obtained in 82% yield after purification by column chromatography, using 35%, then 70% DCM in pentane as eluant; ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.40 (s, 9H), 1.74 (s, 3H), 2.80 (d, 1H), 2.95 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.35 (d, 2H).

PREPARATION 152

4-Amino-2-(4-chlorophenyl)-2-methylbutanol



The product from Preparation 151 was reduced with $LiAlH_4$ according to the procedure of Preparation 148 to provide the title product (35%). The product of this reduction was sufficiently pure that it warranted no further purification; ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.22

(s, 3H), 1.71 (ddd, 1H), 2.01 (ddd, 1H), 2.60 (ddd, 1H), 2.83 (ddd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.38 (d, 2H).

Biological Assays

IC50 values of the compounds of the invention against NEP and ACE were determined using methods described in published patent application EP1097719-A1, paragraphs [0368] to [0376]. The IC50 values presented below were determined using NEP from canine kidney. In addition, the IC50 value of some compounds of the invention were determined using NEP from human kidney; these values were similar to the values determined using canine NEP.

The compounds of the invention are potent inhibitors of NEP and are selective against ACE.

The title compounds of Examples herein showed an IC50 against NEP of less than 400 nM.

The title compounds of Examples 1-25, 27-37, 39-41, 43-48, 50-53 and 55- 67 showed an IC50 against NEP of less than or equal to 150 nM and a selectivity over ACE of greater than 300 fold.

In particular, the title compound of Example 3 showed an IC50 against NEP of 22 nM; the title compound of Example 4 showed an IC50 against NEP of 4 nM; the title compound of Example 21 showed an IC50 against NEP of 3 nM; the title compound of Example 33 showed an IC50 against NEP of 47 nM; the title compound of Example 43 showed an IC50 against NEP of 29 nM; and the title compound of Example 51 showed an IC50 against NEP of 9 nM. The title compounds of Examples 3, 4, 21, 33, 43 and 51 were all greater than 300 fold selective against ACE.

Animal Model of Female Sexual Arousal Response

The title compound from Example 22 (herein after referred to as "the selected compound") was administered according to the protocol described in EP1097719-A1, paragraphs [0495] to [0499]. The selected compound was made up in 5% saline. The selected compound and vehicle controls were infused using a Harvard 22 pump, infusing at 500μl/min via a 3-way tap into the femoral vein. After the infusion, the catheter was

flushed with heparinised saline (Hepsaline) so that none of the selected compound was left in the catheter.

The selected compound, tested at clinically relevant doses, significantly enhanced pelvic nerve stimulated increases in genital blood flow (See Figure 1). The selected compound enhanced the peak increase in vaginal blood flow by up to 56% (n=3) and clitoral blood flow by 50% (n=3) compared to time matched control increases.

Figure 1 shows the effect of administering the selected compound on the genital blood flow in a rabbit. The selected compound enhanced pelvic nerve stimulated (PNS) increases in genital blood flow in the anaesthetised rabbit model of sexual arousal. Repetitive PNS at 15 minute intervals induced reproducible increases in genital blood flow (Hatched Bars). Administration of the elected compound (Grey bar) enhanced the peak increase in clitoral and vaginal blood flow induced by submaximal stimulation frequencies (eg 4Hz) compared to increases observed during time matched control stimulations or vehicle controls (Hatched bar). The following simultaneous enhancements were observed following an approximate 0.5mg/kg iv bolus – a 50% increase in clitoral and a 56% increase in vaginal blood flow (n=3). Data expressed as mean ± sem; all changes were monitored using laser Doppler technologies.

There were no major effects of NEP inhibition or on basal/un-stimulated genital blood flow.

Female New Zealand rabbits (~2.5kg) were pre-medicated with a combination of Medetomidine (Domitor®) 0.5ml/kg *i.m.*, and Ketamine (Vetalar®) 0.25ml/kg *i.m.* whilst maintaining oxygen intake via a face mask. The rabbits were tracheotomised using a Portex™ uncuffed endotracheal tube 3 ID., connected to ventilator and maintained at a ventilation rate of 30-40 breaths per minute, with an approximate tidal volume of 18-20 ml, and a maximum airway pressure of 10 cm H_2O. Anaesthesia was then switched to Isoflurane and ventilation continued with O_2 at 2l/min. The right marginal ear vein was cannulated using a 23G or 24G catheter, and Lactated Ringer solution perfused at 0.5ml/min. The rabbit was maintained at 3% Isoflurane during invasive surgery, dropping to 2% for maintenance anaesthesia.

The left groin area of the rabbit was shaved and a vertical incision was made approximately 5cm in length along the thigh. The femoral vein and artery were exposed,

isolated and then cannulated with a PVC catheter (17G) for the infusion of drugs and compounds. Cannulation was repeated for the femoral artery, inserting the catheter to a depth of 10cm to ensure that the catheter reached the abdominal aorta. This arterial catheter was linked to a Gould system to record blood pressure. Samples for blood gas analysis were also taken via the arterial catheter. Systolic and diastolic pressures were measured, and the mean arterial pressure calculated using the formula (diastolic x2 + systolic) ÷3. Heart rate was measured via the pulse oxymeter and *Po-ne-mah* data acquisition software system (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc).

A ventral midline incision was made into the abdominal cavity. The incision was about 5cm in length just above the pubis. The fat and muscle was *bluntly* dissected away to reveal the hypogastric nerve which runs down the body cavity. It was essential to keep close to the side curve of the pubis wall in order to avoid damaging the femoral vein and artery which lie above the pubis. The sciatic and pelvic nerves lie deeper and were located after further dissection on the dorsal side of the rabbit. Once the sciatic nerve is identified, the pelvic nerve was easily located. The term *pelvic nerve* is loosely applied; anatomy books on the subject fail to identify the nerves in sufficient detail. However, stimulation of the nerve causes an increase in vaginal and clitoral blood flow, and innervation of the pelvic region. The pelvic nerve was freed away from surrounding tissue and a *Harvard* bipolar stimulating electrode was placed around the nerve. The nerve was slightly lifted to give some tension, then the electrode was secured in position. Approximately 1ml of light paraffin oil was placed around the nerve and electrode. This acts as a protective lubricant to the nerve and prevents blood contamination of the electrode. The electrode was connected to a *Grass* S88 Stimulator. The pelvic nerve was stimulated using the following parameters:- 0.5-5V, pulse width 0.5ms, duration of stimulus 10 seconds and a frequency range of 2 to 16Hz. Reproducible responses were obtained when the nerve was stimulated every 15-20 minutes. A frequency response curve was determined at the start of each experiment in order to determine the optimum frequency to use as a sub-maximal response, normally 4Hz. The compound(s) to be tested were infused, via the femoral vein, using a *Harvard* 22 infusion pump allowing a continuous 15 minute stimulation cycle.

A ventral midline incision was made, at the caudal end of the pubis, to expose the pubic area. Connective tissue was removed to expose the tunica of the clitoris, ensuring that the wall was free from small blood vessels. The external vaginal wall was also exposed

by removing any connective tissue. One laser Doppler flow probe was inserted 3cm into the vagina, so that half the probe shaft was still visible. A second probe was positioned so that it lay just above the external clitoral wall. The position of these probes was then adjusted until a signal was obtained. A second probe was placed just above the surface of a blood vessel on the external vaginal wall. Both probes were clamped in position. Vaginal and clitoral blood flow was recorded either as numbers directly from the Flowmeter using *Po-ne-mah* data acquisition software (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc), or indirectly from Gould chart recorder trace. Calibration was set at the beginning of the experiment (0-125ml/min/100g tissue).

Animal model of Male Erectile Response

Anaesthetised Rabbit Methodology

The title compound from Example 22 ("the selected compound") alone and in combination with the selective and potent PDE5 inhibitor 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)-2-*n*-propoxyphenyl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one were administered in accordance with the following protocol. The selected compound was made up in saline + 5% 1M NaOH. The selected compound and vehicle controls were infused using a Harvard 22 pump, infusing at 500μl/min via a 3-way tap into the femoral vein. After the infusion, the catheter was flushed with heparinised saline (Hepsaline) so that none of the selected compound was left in the catheter. The PDE5 inhibitor was made up in saline + 5% 1M HCl, the compounds and vehicle controls were infused at a rate of 0.1ml/second and left for 15 minutes prior to pelvic nerve stimulation.

Two experiments were performed: the effect on Intracavernosal pressure (ICP) of administering a) the selected compound alone, and b) in combination with a PDE5 inhibitor. The effect on ICP is shown in Figure 2. Data is expressed as the mean percentage (%) increase $\pm$ s.e.mean. * $P<0.01$, Students t-test unpaired compared with control increases.

Administration of the selected compound alone resulted in a 37$\pm$7% potentiation of submaximally stimulated intracavernosal pressure was observed (see Figure 2, light grey column; n=4).

Administration of a combination of the selected compound with a selective PDE5 inhibitor (1mg/kg iv bolus) resulted in a 70±4% potentiation of submaximally stimulated intracavernosal pressure (see Figure 2, dark grey column; n=3).

There were no major effects of NEP inhibition or concomitant NEP/PDE5 inhibition on basal/un-stimulated intracavernosal pressure.

Male New Zealand rabbits (~2.5kg) were pre-medicated with a combination of Medetomidine (Domitor®) 0.5ml/kg *i.m.*, and Ketamine (Vetalar®) 0.25ml/kg *i.m.* whilst maintaining oxygen intake via a face mask. The rabbits were tracheotomised using a Portex™ uncuffed endotracheal tube 3 ID., connected to ventilator and maintained at a ventilation rate of 30-40 breaths per minute, with an approximate tidal volume of 18-20 ml, and a maximum airway pressure of 10 cm H_2O. Anaesthesia was then switched to Isoflurane and ventilation continued with O_2 at 2l/min. The right marginal ear vein was cannulated using a 23G or 24G catheter, and Lactated Ringer solution perfused at 0.5ml/min. The rabbit was maintained at 3% Isoflurane during invasive surgery, dropping to 2% for maintenance anaesthesia. The left jugular vein was exposed, isolated and then cannulated with a PVC catheter (17G) for the infusion of the selceted compound or combination thereof.

The left groin area of the rabbit was shaved and a vertical incision was made approximately 5cm in length along the thigh. The femoral vein and artery were exposed, isolated and then cannulated with a PVC catheter (17G) for infusion of the selected compound or combination thereof. Cannulation was repeated for the femoral artery, inserting the catheter to a depth of 10cm to ensure that the catheter reached the abdominal aorta. This arterial catheter was linked to a Gould system to record blood pressure. Samples for blood gas analysis were also taken via the arterial catheter. Systolic and diastolic pressures were measured, and the mean arterial pressure calculated using the formula (diastolic x2 + systolic) ÷3. Heart rate was measured via the pulse oxymeter and *Po-ne-mah* data acquisition software system (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc).

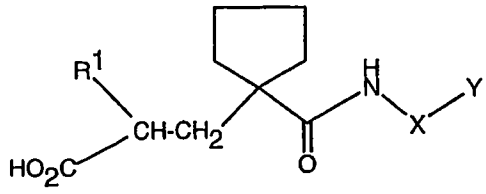
A ventral midline incision was made into the abdominal cavity. The incision was about 5cm in length just above the pubis. The fat and muscle was *bluntly* dissected away to reveal the hypogastric nerve which runs down the body cavity. It was essential to keep close to the side curve of the pubis wall in order to avoid damaging the femoral vein and

artery which lie above the pubis. The sciatic and pelvic nerves lie deeper and were located after further dissection on the dorsal side of the rabbit. Once the sciatic nerve is identified, the pelvic nerve was easily located. The term *pelvic nerve* is loosely applied; anatomy books on the subject fail to identify the nerves in sufficient detail. However, stimulation of the nerve causes an increase in intracavernosal pressure and cavernosal blood flow, and innervation of the pelvic region. The pelvic nerve was freed away from surrounding tissue and a *Harvard* bipolar stimulating electrode was placed around the nerve. The nerve was slightly lifted to give some tension, then the electrode was secured in position. Approximately 1ml of light paraffin oil was placed around the nerve and electrode. This acts as a protective lubricant to the nerve and prevents blood contamination of the electrode. The electrode was connected to a *Grass* S88 Stimulator. The pelvic nerve was stimulated using the following parameters:- 0.5-5V, pulse width 0.5ms, duration of stimulus 20 seconds with a frequency of 2-16Hz. Reproducible responses were obtained when the nerve was stimulated every 15-20 minutes. Several stimulations using the above parameters were performed to establish a mean control response. The selected compound or combination thereof was infused, via the jugular vein, using a *Harvard* 22 infusion pump allowing a continuous 15 minute stimulation cycle. The skin and connective tissue around the penis was removed to expose the penis. A catheter set (*Insyte-W,* Becton-Dickinson 20 Gauge 1.1 x 48mm) was inserted through the tunica albica into the left *corpus cavernosal* space and the needle removed, leaving a flexible catheter. This catheter was linked via a pressure transducer (Ohmeda 5299-04) to a Gould system to record intracavernosal pressure. Once an intracavernosal pressure was established, the catheter was sealed in place using *Vetbond* (tissue adhesive, 3M). Heart rate was measured via the pulse oxymeter and *Po-ne-mah* data acquisition software system (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc).

Intracavernosal blood flow was recorded either as numbers directly from the Flowmeter using Po-ne-mah data acquisition software (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc), or indirectly from Gould chart recorder trace. Calibration was set at the beginning of the experiment (0-125ml/min/100g tissue).

Claims

1 A compound of formula (I), a pharmaceutically acceptable salt, solvate, polymorph or prodrug thereof;



(I)

wherein

R^1 is C_{1-6}alkyl which may be substituted by one or more substituents, which may be the same or different, selected from the list: halo, hydroxy, C_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, carbocyclyl, carbocyclyloxy, C_{1-4}alkoxycarbocyclyloxy, heterocyclyl, heterocyclyloxy, $-NR^2R^3$, $-NR^4COR^5$, $-NR^4SO_2R^5$, $-CONR^2R^3$, $-S(O)_pR^6$, $-COR^7$ and $-CO_2(C_{1-4}$alkyl); or R^1 is carbocyclyl or heterocyclyl, each of which may be substituted by one or more substituents from said list, which substituents may be the same or different, which list further includes C_{1-6}alkyl; or R^1 is hydrogen, C_{1-6}alkoxy, $-NR^2R^3$ or $-NR^4SO_2R^5$;

wherein

R^2 and R^3, which may be the same or different, are carbocyclyl or heterocyclyl (each of which may be substituted by C_{1-4}alkyl, hydroxy or C_{1-4}alkoxy); or are hydrogen or C_{1-4}alkyl; or R^2 and R^3 together with the nitrogen to which they are attached form a pyrrolidinyl, piperidino, morpholino, piperazinyl or *N*-(C_{1-4}alkyl)piperazinyl group;

R^4 is hydrogen or C_{1-4}alkyl;

R^5 is C_{1-4}alkyl, CF_3, carbocyclyl, C_{1-4}alkylcarbocyclyl, C_{1-4}alkoxycarbocyclyl, heterocyclyl, C_{1-4}alkoxy or $-NR^2R^3$;

R^6 is C_{1-4}alkyl, carbocyclyl, heterocyclyl or NR^2R^3; and

R^7 is C_{1-4}alkyl, carbocyclyl or heterocyclyl;

p is 0, 1, 2 or 3;

X is the linkage -$(CH_2)_n$- or -$(CH_2)_q$-O- (wherein Y is attached to the oxygen); wherein one or more hydrogen atoms in linkage X may be replaced independently by C_{1-4}alkoxy; hydroxy; hydroxyC_{1-3}alkyl; C_{3-7}cycloalkyl; carbocyclyl; heterocyclyl; or by C_{1-4}alkyl optionally substituted by one or more fluoro or phenyl groups; n is 3, 4, 5, 6 or 7; and q is 2, 3, 4, 5 or 6; and

Y is phenyl or pyridyl, each of which may be substituted by one or more groups R^8 which may be the same or different, wherein R^8 is hydroxy; mercapto; halogen; cyano; acyl; amino; mono(C_{1-4}alkyl)amino; di(C_{1-4}alkyl)amino; carbocyclyl or heterocyclyl (either of which is optionally substituted by C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkylthio or halogen); C_{1-6}alkoxy; phenoxy; C_{1-6}alkylthio; phenylthio; or alkyl optionally substituted by C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkylthio, halogen or phenyl; or

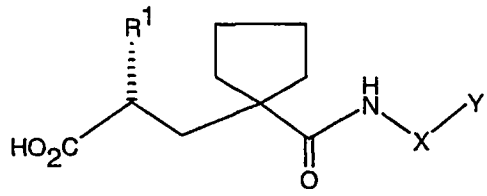
two R^8 groups on adjacent carbon atoms together with the interconnecting carbon atoms may form a fused 5- or 6-membered carbocyclic or heterocyclyic ring, optionally substituted by C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkylthio or halogen.

2 A compound according to claim 1, a pharmaceutically acceptable salt, solvate, polymorph or prodrug thereof, wherein R^1 is hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-3}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxyC_{1-3}alkyl or C_{1-6}alkyl substituted by phenyl.

3 A compound according to claim 2, a pharmaceutically acceptable salt, solvate, polymorph or prodrug thereof, wherein R^1 is hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-3}alkyl or C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxyC_{1-3}alkyl.

4 A compound according to claim 3, a pharmaceutically acceptable salt, solvate, polymorph or prodrug thereof, wherein R^1 is C_{1-4}alkyl or C_{1-6}alkoxyC_{1-3}alkyl.

5 A compound according to any preceding claim, a pharmaceutically acceptable salt, solvate, polymorph or prodrug thereof, of formula Ia:



(Ia)

6 A compound according to any preceding claim, a pharmaceutically acceptable salt, solvate, polymorph or prodrug thereof wherein X is $-(CH_2)_n-$ and wherein one or more hydrogen atoms in linkage X may be replaced by one or more of the groups defined claim 1.

7 A compound according to any preceding claim, pharmaceutically acceptable salt, solvate, polymorph or prodrug thereof, wherein when present n is 3 or 4.

8 A compound according to any preceding claim, a pharmaceutically acceptable salt, solvate, polymorph or prodrug thereof, wherein R^8 is C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, hydroxy, mercapto, halo, cyano, carbocyclyl or heterocyclyl; or two R^8 groups on adjacent carbon atoms together with the interconnecting carbon atoms may form a fused 5- or 6-membered carbocyclic or heterocyclyic ring, optionally substituted by C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkylthio or halogen.

9 A compound according to any preceding claim, a pharmaceutically acceptable salt, solvate, polymorph or prodrug thereof, wherein when R^8 is carbocyclyl, R^8 is cyclopentyl, cyclopropyl, cyclohexyl or phenyl.

10 A compound according to any one of claims 1 to 8, a pharmaceutically acceptable salt, solvate, polymorph or prodrug thereof, wherein when R^8 is heterocyclyl, R^8 is pyridyl, oxadiazolyl, pyrazolyl or triazolyl.

11 A compound according to any one of claim 1 to 8, a pharmaceutically acceptable salt, solvate, polymorph or prodrug thereof, wherein when Y is phenyl and two R^8 groups on adjacent carbon atoms together with the interconnecting carbon atoms form a fused 5- or 6-membered carbocyclic or heterocyclyic ring, the fused ring systems are naphthyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, indazolyl, benzimidazolyl,

benzisoxazolyl, dihydrobenzofuranyl, benzoxazolyl, indanyl, benzisothiazolyl and benzothiazolyl.

12 A compound according to claim 1, a pharmaceutically acceptable salt, solvate, polymorph or prodrug thereof, wherein the compound is:

(*2R*)-2-{[1-({[3-(4-methoxyphenyl)propyl]amino}carbonyl)cyclopentyl]methyl}-pentanoic acid (Example 16);

3-{[1-({[3-(4-methoxyphenyl)propyl]amino}carbonyl)cyclopentyl]propanoic acid (Example 18);

3-{[1-({[3-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)propyl]amino}carbonyl)cyclopentyl]-propanoic acid (Example 21);

2-{[1-({[3-(4-chlorophenyl)propyl]amino}carbonyl)cyclopentyl]methyl}-4-methoxybutanoic acid (Example 15);

2-{[1-({[3-(4-fluorophenyl)propyl]amino}carbonyl)cyclopentyl]methyl}-4-methoxybutanoic acid (Example 4);

4-methoxy-2-{[1-({[3-(4-methoxyphenyl)propyl]amino}carbonyl)cyclopentyl]-methyl}butanoic acid (Example 1);

2-{[1-({[3-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)propyl]amino}carbonyl)cyclopentyl]-methyl}-4-methoxybutanoic acid (Example 11);

(2S)-2-{[1-({[3-(4-chlorophenyl)propyl]amino}carbonyl)cyclopentyl]methyl}-4-methoxybutanoic acid (Example 22); and

(2S)-2-{[1-({[3-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)propyl]amino}carbonyl)cyclopentyl]-methyl}-4-methoxybutanoic acid (Example 25).

13 *(2S)*-2-{[1-({[3-(4-Chlorophenyl)propyl]amino}carbonyl)cyclopentyl]methyl}-4-methoxybutanoic acid (Example 22).

14 The use of a compound defined in any preceding claim, a pharmaceutically acceptable salt, solvate, polymorph or prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for treating or preventing a condition for which a beneficial response is obtained by the inhibition of neutral endopeptidase.

15 The use according to claim 14 wherein the condition is Female Sexual Dysfunction or Male Erectile Dysfunction.

16 The use according to claim 15 wherein the condition is Female Sexual Arousal Disorder.

17 The use according to any one of claims 14 to 16 wherein the compound is administered systemically.

18 The use according to claim 17 wherein the compound is administered orally.

19 The use according to any one of claims 14 to 16 wherein the compounds are administered topically.

20 A compound defined in any one of claims 1 to 13, a pharmaceutically acceptable salt, solvate, polymorph or prodrug thereof, for use as a medicament.

21 A method of treating or preventing a condition for which a beneficial response is obtained by the inhibition of neutral endopeptidase in a mammal comprising treating said mammal with a therapeutically effective amount of a compound defined in any one of claims 1 to 13, a pharmaceutically acceptable salt, solvate, polymorph or prodrug thereof.

22 The method of claim 21 wherein the condition is defined in claim 15 or 16.

23 A pharmaceutical composition including a compound defined in any one of claims 1 to 13, a pharmaceutically acceptable salt, solvate, polymorph or prodrug thereof together with a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier.

24 A combination of a compound defined in any one of claims 1 to 13 and one or more active ingredients selected from the list:

a) a PDE5 inhibitor, more preferably 5-[2-ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylsulphonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (sildenafil); (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-6-(3,4-methylenedioxyphenyl) -pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione (IC-351); 2-[2-ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-yl-1-sulphonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one (vardenafil); 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-methoxyethyl]-2,6-

dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one; and 5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidinyl)-2,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-one and pharmaceutically acceptable salts thereof;

b) an NPY Y1 inhibitor;

c) a dopamine agonist such as apomorphine or a selective D_2, D_3 or D_2/D_3agonist such as, pramipexole and ropirinol;

d) a melanocortin receptor agonist or modulator or melanocortin enhancer, preferably melanotan II, PT-14, PT-141;

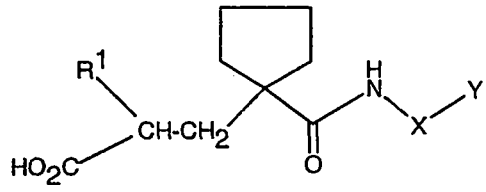
e) an agonist, antagonist or modulator for 5HT2C;

f) an estrogen receptor modulator, estrogen agonists and/or estrogen antagonists, preferably raloxifene, tibolone or lasofoxifene;

g) an androgen such as androsterone, dehydro-androsterone, testosterone, androstanedione and a synthetic androgen; and

h) an oestrogen, such as oestradiol, oestrone, oestriol and a synthetic estrogen, such as oestrogen benzoate.

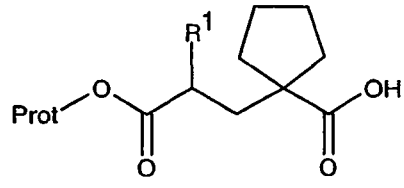
A process for the preparation of a compound of general formula I



(I)

wherein R^1, X and Y are as defined in any one of claims 1 to 13 or salts thereof comprising the steps of:

a) reacting a compound of formula II

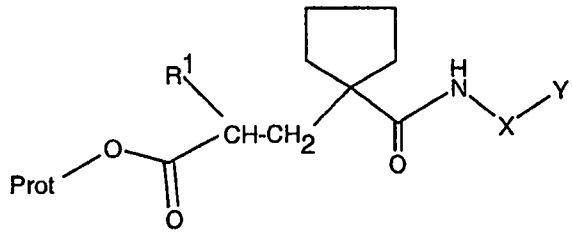


(II)

wherein Prot is a suitable protecting group, with a compound of formula III

$$Y\text{-}X\text{-}NH_2 \qquad (III)$$

to give a compound of formula IV;



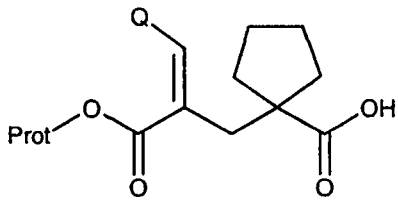
(IV) ;

then

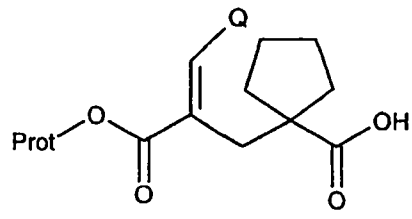
b) reacting compound of formula IV under suitable deprotecting conditions to give the compound of formula I; then

c) optionally forming a salt.

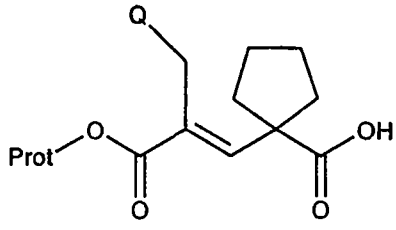
26 A process according to claim 25 further comprising asymmetric hydrogenation of any one of compounds of formula XI, XII or XIII



(XI)

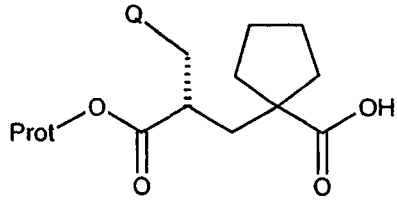


(XII)



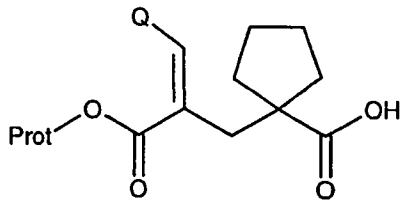
(XIII)

where Q is the substituent on the C_{1-6}alkyl group defined for R^1 in claim 1, to give a compound of formula IIa

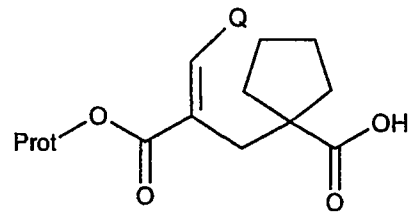


(IIa)

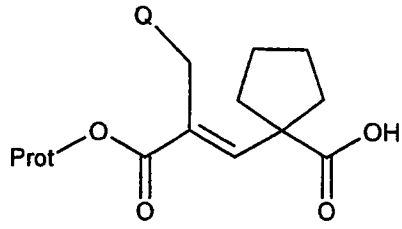
27 A process comprising asymmetric hydrogenation of any one of compounds of formula XI, XII or XIII



(XI)

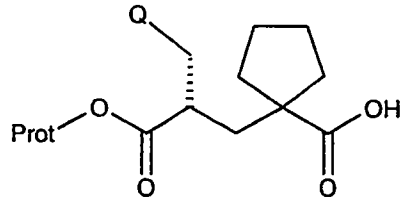


(XII)



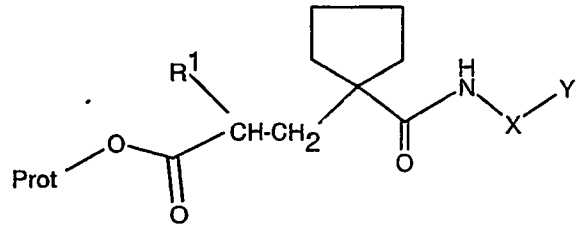
(XIII)

where Q is the substituent on the C_{1-6}alkyl group defined for R^1 in claim 1 and Prot is a suitable protecting group, to give a compound of formula IIa



(IIa)

28 A compound of formula IV



(IV)

wherein R^1, X and Y are as defined in any one of claims 1 to 13 and wherein Prot is a suitable protecting group.

Figure 1

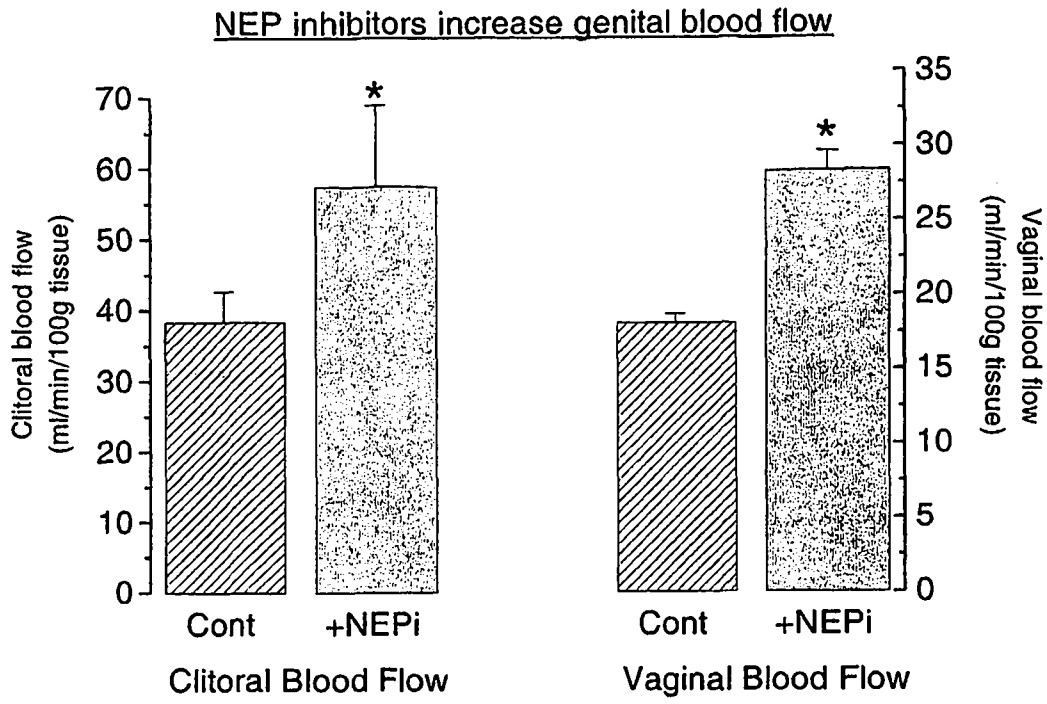
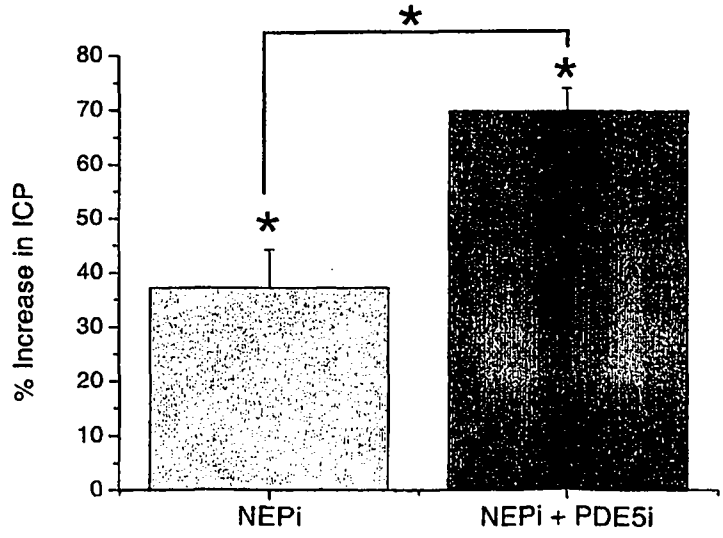


Figure 2

NEP inhibitors increase Intracavernosal Pressure (ICP)



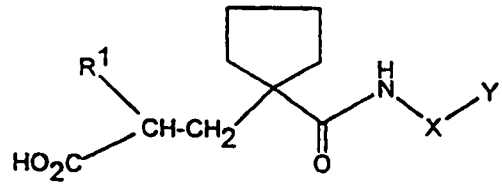
Derivados de glutaramida sustituida con N-fenpropilciclopentilo como inhibidores de NEP para FSAD

La invención se refiere a inhibidores de la enzima endopeptidasa neutra (NEP), usos de los mismos, procedimientos para la preparación de los mismos, intermedios utilizados en la preparación de los mismos y composiciones que contienen dichos inhibidores. Estos inhibidores tienen utilidad en diversos campos terapéuticos, incluido el tratamiento de disfunción sexual masculina y femenina, particularmente disfunción sexual femenina (FSD), especialmente en donde la FSD es el trastorno de excitación sexual femenina (FSAD).

Los inhibidores de NEP están descritos en los documentos WO 91/07386 y WO 91/10644.

El uso de los inhibidores de NEP para tratar FSD está descrito en el documento EP 1 097 719-A1.

De acuerdo con un primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), una sal, solvato, polimorfo o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptables;



(I)

en la que:

R^1 es alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de la lista: halo, hidroxi, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alcoxi C_{1-6}, carbociclilo (preferiblemente cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquenilo C_{3-7} o fenilo), carbociclíloxi (preferiblemente fenoxi), alcoxi C_{1-4}-carbociclíloxi (preferiblemente alcoxi C_{1-4}-fenoxi), heterociclilo, heterociclíloxi, $-NR^2R^3$, $-NR^4COR^5$, $-NR^4SO_2R^5$, $-CONR^2R^3$, $-S(O)_pR^6$, $-COR^7$ y $-CO_2$(alquilo C_{1-4}); o R^1 es carbociclilo

(preferiblemente cicloalquilo C_{3-7} o fenilo) o heterociclilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más sustituyentes de dicha lista, cuyos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, cuya lista incluye además alquilo C_{1-6}; o R^1 es hidrógeno, alcoxi C_{1-6}, $-NR^2R^3$ o $NR^4SO_2R^5$; en donde

R^2 y R^3, que pueden ser iguales o diferentes, son carbociclilo (preferiblemente cicloalquilo C_{3-7} o fenilo) o heterociclilo (cada uno de los cuales puede estar sustituido con alquilo C_{1-4}, hidroxi o alcoxi C_{1-4}); o son hidrógeno o alquilo C_{1-4}; o R^2 y R^3 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo pirrolidinilo, piperidino, morfolino, piperazinilo o N-(alquil C_{1-4})piperazinilo;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R^5 es alquilo C_{1-4}, CF_3, carbociclilo (preferiblemente fenilo), (alquil C_{1-4})carbociclilo (preferiblemente (alquil C_{1-4}))fenilo, (alcoxi C_{1-4})carbociclilo (preferiblemente (alcoxi C_{1-4})-fenilo), heterociclilo, alcoxi C_{1-4} o $-NR^2R^3$;

R^6 es alquilo C_{1-4}, carbociclilo (preferiblemente fenilo), heterociclilo o NR^2R^3; y

R^7 es alquilo C_{1-4}, carbociclilo (preferiblemente cicloalquilo C_3-C_7 o fenilo) o heterociclilo;

p es 0, 1, 2 ó 3;

X es el enlace $-(CH_2)_n-$ o $-(CH_2)_q-O-$ (donde Y está unido al oxígeno); donde uno o más átomos de hidrógeno en el enlace X se pueden reemplazar, independientemente, por alcoxi C_{1-4}; hidroxi; hidroxi-alquilo C_{1-3}; cicloalquilo C_{3-7}; carbociclilo; heterociclilo; o por alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos fluoro o fenilo; n es 3, 4, 5, 6 ó 7; y q es 2, 3, 4, 5 ó 6; e

Y es fenilo o piridilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más grupos R^8 que pueden ser iguales o diferentes; donde R^8 es hidroxi; mercapto; halógeno; ciano; acilo; amino; mono-alquil (C_{1-4})-amino; di-alquil (C_{1-4})-amino; carbociclilo o heterociclilo (cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}, halo-alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, halo-alcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6} o halógeno); alcoxi C_{1-6}; fenoxi; alquiltio C_{1-6}; feniltio; o alquilo opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6}, halo-alcoxi

C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, halógeno o fenilo; o

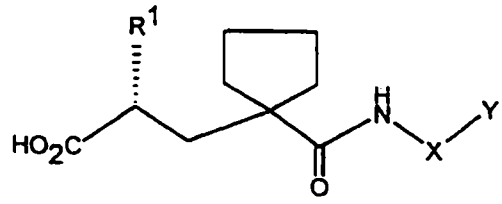
dos grupos R^8 en los átomos de carbono adyacentes junto con los átomos de carbono que los interconectan pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico, condensado, de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}, halo-alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, halo-alcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6} o halógeno.

Preferiblemente, R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo (C_{1-3}), alcoxi C_{1-6}-alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-3} o alquilo C_{1-6} sustituido con fenilo.

Más preferiblemente, R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo (C_{1-3}) (preferiblemente metoxi-alquilo C_{1-3}) o alcoxi C_{1-6}-alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-3} (preferiblemente metoxietoximetilo).

Todavía más preferiblemente, R^1 es alquilo C_{1-4} (preferiblemente propilo) o alcoxi C_{1-6}-alquilo (C_{1-3}) (preferiblemente metoxi-alquilo C_{1-3}, más preferiblemente metoxietilo).

Un grupo preferido de compuestos tienen la fórmula Ia:



(Ia)

Preferiblemente, n es 3 ó 4, más preferiblemente 3.

Preferiblemente, q es 2 ó 3, más preferiblemente 2.

Preferiblemente, X es $-(CH_2)_n$, donde uno o más átomos de hidrógeno en el enlace X pueden estar reemplazados por uno o más de los grupos definidos para X en el primer aspecto.

Preferiblemente, R^8 es alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi, mercapto, halo, ciano, carbociclilo o heterociclilo; o dos grupos R^8 en los átomos de carbono adyacentes junto con los átomos de carbono que los interconectan pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico, condensado, de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}, halo-alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, halo-alcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6} o halógeno.

Cuando R^8 es carbociclilo, los grupos preferidos son ciclopentilo, ciclopropilo,

ciclohexilo o fenilo.

Cuando R^8 es heterociclilo, los grupos preferidos son piridilo, oxadiazolilo, pirazolilo o triazolilo.

Cuando Y es fenilo y dos grupos R^8 en átomos de carbono adyacentes junto con los átomos de carbono que los interconectan forman un anillo carbocíclico o heterocíclico, condensado, de 5 ó 6 miembros, los sistemas de anillos condensados preferidos son naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoisoxazolilo, dihidrobenzofuranilo, benzoxazolilo, indanilo, benzoisotiazolilo y benzotiazolilo.

Los compuestos preferidos de la invención son:

ácido (*2R*)-2-{[1-({[3-(4-metoxifenil)propil]amino}carbonil)ciclopentil]metil}-pentanoico (Ejemplo 16),

ácido 3-{[1-({[3-(4-metoxifenil)propil]amino}carbonil)ciclopentil]propanoico (Ejemplo 18),

ácido 3-{[1-({[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)propil]amino}carbonil)-ciclopentil]propanoico (Ejemplo 21),

ácido 2-{[1-({[3-(4-clorofenil)propil]amino}carbonil)ciclopentil]metil}-4-metoxi-butanoico (Ejemplo 15),

ácido 2-{[1-({[3-(4-fluorofenil)propil]amino}carbonil)ciclopentil]metil}-4-metoxibutanoico (Ejemplo 4),

ácido 4-metoxi-2-{[1-({[3-(4-metoxifenil)propil]amino}carbonil)ciclopentil]-metil}butanoico (Ejemplo 1),

ácido 2-{[1-({[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)propil]amino}carbonil)-ciclopentil]metil}-4-metoxibutanoico (Ejemplo 11),

ácido (*2S*)-2-{[1-({[3-(4-clorofenil)propil]amino}carbonil)ciclopentil]metil}-4-metoxibutanoico (Ejemplo 22), y

ácido (2S)-2-{[1-({[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)propil]amino}carbonil)-ciclopentil]metil}-4-metoxibutanoico (Ejemplo 25).

Un compuesto particularmente preferido es ácido (*2S*)-2-{[1-({[3-(4-clorofenil)propil]amino}carbonil)ciclopentil]metil}-4-metoxibutanoico (Ejemplo 22).

Salvo indicación específica en en contrario, cualquier grupo alquilo puede ser lineal o ramificado y tiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 4 y particularmente 1 a 3 átomos de carbono.

Salvo indicación específica en contrario, cualquier grupo carbociclilo contiene

84

3 a 8 átomos en el anillo, y puede ser saturado, insaturado o armático. Los grupos carbociclilo saturados preferidos son ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Los grupos carbociclilo insaturados preferidos contienen hasta 3 dobles enlaces. Un grupo carbociclilo aromático preferido es fenilo. El término carbocíclico podría construirse similarmente. Además, el término carbociclilo incluye cualquier combinación condensada de grupos carbociclilo, por ejemplo naftilo, fenantrilo, indanilo e indenilo.

Salvo indicación específica en contrario, cualquier grupo heterociclilo contiene 5 a 7 átomos en el anillo, hasta 4 de los cuales pueden ser heteroátomos tal como nitrógeno, oxígeno y azufre, y pueden ser saturados, insaturados o aromáticos. Ejemplos de grupos heterociclilo son furilo, tienilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, dioxolanilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piranilo, piridilo, piperidinilo, dioxanilo, morfolino, ditianilo, tiomorfolino, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, sulfolanilo, tetrazolilo, triazinilo, azepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, diazepinilo y tiazolinilo. Además, el término heterociclilo incluye grupos heterociclilo condensados, por ejemplo bencimidazolilo, benzoxazolilo, imidazopiridinilo, benzoxazinilo, benzotiazinilo, oxazolopiridinilo, benzofuranilo, quinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, dihidroquinazolinilo, benzotiazolilo, ftalimido, benzofuranilo, benzodiazepinilo, indolilo e isoindolilo. El término heterocíclico podría construirse similarmente.

Halo significa flúor, cloro, bromo o yodo.

Para evitar dudas, salvo indicación específica en contrario, el término sustituido significa sustituido con uno o más grupos definidos. En el caso en que los grupos puedan ser seleccionados a partir de un número de grupos alternativos, los grupos seleccionados pueden ser iguales o diferentes.

Para evitar dudas, el término independientemente significa que cuando se seleccionan más de un sustituyente de un número de sustituyentes posibles, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Las sales farmacéutica o veterinariamente aceptables de los compuestos de la invención que contienen un centro básico son, por ejemplo, sales de adición de ácido no tóxicas formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico y fosfórico, con ácidos carboxílicos o con ácidos organosulfónicos. Ejemplos incluyen las sales de HCl, HBr, HI, sulfato o bisulfato, nitrato, fosfato o hidrógenofosfato, acetato, benzoato, succinato, sacarato, fumarato,

maleato, lactato, citrato, tartrato, gluconato, camsilato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato. Los compuestos de la invención también pueden proporcionar sales metálicas farmacéutica o veterinariamente aceptables, en particular sales no tóxicas de metales alcalinos y alcalinotérreos, con bases. Ejemplos incluyen las sales de sodio, potasio, aluminio, calcio, magnesio, zinc, diolamina, olamina, etilendiamina, trometamina, cloína, megulamina y dietanolamina. Para una revisión sobre sales farmacéuticas adecuadas véase Berge *et al*, J. Pharm, Sci., 66, 1-19, 1977; P L Gould, International Journal of Pharmaceutics, 33 (1986), 201-217; y Bighley *et al*, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker Inc., Nueva York 1996, volumen 13, páginas 453-497.

Aquí en lo sucesivo, los compuestos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos y polimorfos, definidos en cualquier aspecto de la invención (excepto los compuestos intermedios en procedimientos químicos) se denominan "compuestos de la invención".

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen sus hidratos.

Los compuestos e intermedios de la invención pueden poseer uno o más centros quirales y por tanto existir en diversas formas estereoisómeras. Todos los estereoisómeros y sus mezclas están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Los enantiómeros individuales se pueden obtener por diversas técnicas conocidas por los químicos expertos, tal como por cromatografía líquida a presión elevada (HPLC) del correspondiente racemato utilizando un soporte quiral adecuado o por cristalización fraccionada de las sales diastereoisómeras formadas por reacción del correspondiente racemato con una base ópticamente activa adecuada, según sea apropiado. Una base ópticamente activa preferida es pseudoefedrina (véase la Preparación 69).

La separación de los diastereoisómeros se puede llevar a cabo por técnicas convencionales, p.ej., por cristalización fraccionada, cromatografía o H.P.L.C.

Los compuestos de la invención pueden existir en una o más formas tautómeras. Todos los tautómeros y sus mezclas están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, una reivindicación de 2-hidroxipiridinilo también abarcaría su forma tautómera, α-piridonilo.

Se apreciará por los expertos en la técnica que ciertos derivados protegidos

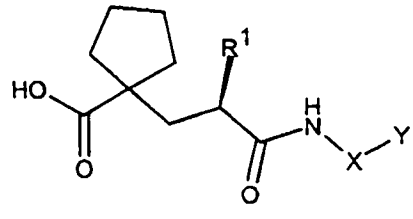
de los compuestos de la invención, que pueden prepararse antes de la etapa final de desprotección, pueden no poseer actividad farmacológica como tal, pero, en ciertos casos, pueden ser administrados oral o parenteralmente y ser metabolizados a continuación en el cuerpo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Por lo tanto, tales derivados pueden describirse como "profármacos". Además, ciertos compuestos de la invención pueden actuar como profármacos de otros compuestos de la invención.

Todos los derivados protegidos y profármacos de los compuestos de la invención están incluidos dentro del alcance de la invención. Ejemplos de profármacos adecuados para los compuestos de la presente invención están descritos en Drugs of Today, volumen 19, número 9, 1983, págs. 499-538 y en Topics in Chemistry, capítulo 31, págs. 306-316 y en "Design of Prodrugs" por H. Bundgaard, Elsevier, 1985, capítulo 1 (las descripciones de estos documentos se incorporan a la presente por referencia).

Será apreciado además por los expertos en la técnica, que ciertos restos, conocidos por los expertos en la técnica como "pro-restos", por ejemplo como describe H. Bundgaard en "Design of Prodrugs" (la descripción de cuyo documento se incorpora a la presente por referencia) pueden ponerse en funcionalidades apropiadas cuando dichas funcionalidades están presentes dentro de compuestos de la invención.

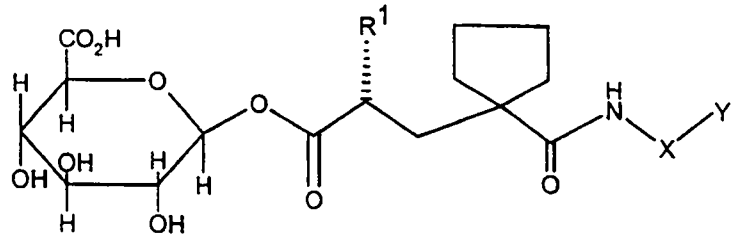
Los profármacos preferidos para los compuestos de la invención incluyen: ésteres, ésteres de carbonato, hemiésteres, ésteres de fosfato, nitroésteres, ésteres de sulfato, sulfóxidos, amidas, carbamatos, azo-compuestos, fosfamidas, glicósidos, éteres, acetales y cetales.

Los estudios del metabolismo de los fármacos han demostrado que, *in vivo*, los compuestos de fórmula I pueden formar los siguientes compuestos, que también son inhibidores de NEP

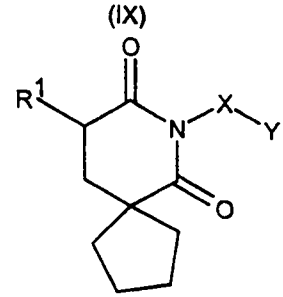


(VIII)

87



(IX)



(X)

Estos metabolitos se forman, en particular, cuando R^1 es metoxietilo y -XY es 3-(4-clorofenil)propilo.

La invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de la invención. Una variación isotópica se define como una en la que al menos un átomo se ha reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica habitualmente encontrada en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F y ^{36}Cl, respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de la invención, por ejemplo, aquellas en las que se incorpora un isótopo radiactivo tal como ^{3}H o ^{14}C, son útiles en los estudios de distribución de fármacos y/o substratos en tejidos. Los isótopos tritio, es decir ^{3}H, y carbono-14, es decir ^{14}C, son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos tales como deuterio, es decir ^{2}H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, requisitos más altos de semi-vida *in vivo* o más bajos de dosificación y por tanto se pueden preferir en algunas circunstancias. Las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención generalmente se pueden preparar por procedimientos convencionales tales como empleando los métodos o preparaciones descritas en los

Ejemplos y Preparaciones aquí más adelante utilizando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

Los compuestos de la invención son inhibidores de la endopeptidasa neutra EC.3.4.24.11, dependiente de zinc, y se propone que los compuestos de la invención servirán para tratar las enfermedades enumeradas a continuación. Esta enzima está implicada en la ruptura de varios oligopéptidos bioactivos, al escindir enlaces peptídicos en el lado amino de los restos de aminoácidos hidrófobos. Los péptidos metabolizados incluyen los péptidos natriuréticos auriculares (ANP), bombesina, bradiquinina, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, endotelinas, encefalinas, neurotensina, sustancia P y péptido intestinal vasoactivo. Algunos de estos péptidos tienen potentes funciones vasodilatadoras y neurohormonales, actividad diurética y natriurética o son mediadores de efectos de comportamiento.

Así, los compuestos de la invención, al inhibir la endopeptidasa neutra EC.3.4.24.11, pueden potenciar los efectos biológicos de los péptidos bioactivos. De este modo, en particular, los compuestos tienen utilidad en el tratamiento de diversos trastornos, entre ellos hipertensión, hipertensión pulmonar, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, angina de pecho, insuficiencia renal, fracaso renal agudo, edema cíclico, síndrome de Ménière, hiperaldosteronismo (primario y secundario) e hipercalciuria. Además, debido a su capacidad de potenciar los efectos de ANF, los compuestos tienen utilidad en el tratamiento de glaucoma. Como resultado adicional de su capacidad de inhibir la endopeptidasa neutra EC.3.4.24.11, los compuestos de la invención pueden tener actividad en otros campos terapéuticos, entre ellos, por ejemplo, el tratamiento de los trastornos menstruales, parto prematuro, pre-eclampsia, endometriosis y trastornos de la reproducción (especialmente esterilidad masculina y femenina, síndrome ovárico policístico, e implantación fallida). También, los compuestos de la invención tratarán asma, inflamación, leucemia, dolor, epilepsia, trastornos afectivos, demencia y confusión senil, obesidad y trastornos gastrointestinales (especialmente diarrea y síndrome de intestino irritable), curación de heridas (especialmente úlceras del diabético y venosas y úlceras por decúbito), choque séptico, la modulación de la secreción de ácidos gástricos, el tratamiento de hiperreninemia, fibrosis quística, restenosis, complicaciones de la diabetes y aterosclerosis. En una realización preferida, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de disfunción sexual masculina y femenina.

Los compuestos de la invención son particularmente beneficiosos para el

tratamiento de FSD (especialmente FSAD) y disfunción sexual masculina (especialmente disfunción eréctil masculina (MED)).

De acuerdo con la invención, la FSD puede definirse como la dificultad o imposibilidad de que una mujer encuentre satisfacción en la expresión sexual. FSD es un término colectivo para varios trastornos sexuales femeninos diversos (Leiblum, S.R. (1998). Definition and classification of female sexual disorders, *Int. J.Impotence Res.*, **10**, S104-S106; Berman, J.R., Berman, L & Goldstein, I. (1999). Female sexual dysfunction: Incidence, pathophysiology, evaluations and treatment options. *Urology*, **54**, 358-391). La mujer puede tener falta de deseo, dificultad para experimentar excitación u orgasmo, dolor sexual o una combinación de estos problemas. Varios tipos de enfermedades, medicaciones, lesiones o problemas psicológicos pueden causar FSD. Los tratamientos en desarrollo están dirigidos a tratar subtipos específicos de FSD, principalmente trastornos de deseo y excitación sexual.

La mejor manera de definir las categorías de FSD es contrastarlas con las fases de la respuesta sexual femenina normal: deseo, excitación y orgasmo (Leiblum, S.R. (1998). Definition and classification of female sexual disorders. *Int. J.Impotence Res.*, **10**, S104-S106). El deseo o la líbido es el estímulo para la expresión sexual. Sus manifestaciones suelen incluir pensamientos sexuales, ya sea cuando se está en compañía del compañero por el que se siente interés o cuando se expone a otro estímulo erótico. La excitación es la respuesta vascular a la estimulación sexual siendo un componente importante de la misma el aumento de tamaño de los genitales e incluye un aumento de la lubricación vaginal, alargamiento de la vagina y sensación/sensibilidad incrementada de los genitales. El orgasmo es la liberación de la tensión sexual que ha culminado durante la excitación.

Por tanto, ocurre FSD cuando una mujer tiene una respuesta inadecuada o insatisfactoria en cualquiera de estas fases, habitualmente deseo, excitación u orgasmo. Las categorías de FSD incluyen trastorno de deseo sexual hipoactivo, trastorno de excitación sexual, trastornos orgásmicos y trastornos de dolor sexual. Aunque los compuestos de la invención mejorarán la respuesta genital a la estimulación sexual (como en el trastorno de excitación sexual femenina), al hacerlo también puede mejorar el dolor, la tensión y el malestar asociados con el coito y así tratar otros trastornos sexuales femeninos.

El trastorno del deseo sexual hipoactivo ocurre si una mujer carece de deseo o tiene poco deseo de mantener una relación sexual y tiene pocos pensamientos o

fantasías sexuales o ninguno. Este tipo de FSD puede estar causado por bajos niveles de testosterona, debido o bien a la menopausia natural o a la menopausia quirúrgica. Otras causas incluyen enfermedad, medicaciones, fatiga, depresión y ansiedad.

El trastorno de la excitación sexual femenina (FSAD) se caracteriza por una inadecuada respuesta genital a la estimulación sexual. Los genitales no experimentan el aumento de tamaño que caracteriza a la excitación sexual normal. Las paredes de la vagina apenas se lubrican, de manera que el coito es doloroso. Los orgasmos pueden estar impedidos. El trastorno de excitación puede estar causado por una disminución de los estrógenos en la menopausia o después del nacimiento de los hijos y durante la lactancia, así como por enfermedad, con componentes vasculares tales como diabetes y aterosclerosis. Otras causas son el resultado del tratamiento con diuréticos, antihistamínicos, antidepresivos, (p.ej., SSRI) o agentes antihipertensivos.

Los trastornos de dolor sexual (p.ej. dispareunia y vaginismo) se caracterizan por el dolor resultante de la penetración y pueden estar causados por medicaciones que reduzcan la lubricación, endometriosis, enfermedad inflamatoria pélvica, enfermedad inflamatoria intestinal o problemas del tacto urinario.

La prevalencia de FSD es difícil de estimar debido a que este término abarca diversos tipos de problemas, algunos de los cuales son difíciles de cuantificar, y debido a que el interés en el tratamiento de FSD es relativamente reciente. Muchos problemas sexuales de las mujeres están asociados o bien directamente con el proceso del envejecimiento femenino o con las enfermedades crónicas tales como diabetes e hipertensión.

Ya que FSD consta de varios subtipos que expresan síntomas en fases separadas del ciclo de respuesta sexual, no hay una sola terapia. El tratamiento actual de FSD se centra principalmente en aspectos psicológicos o de relación. El tratamiento de FSD está sobresaliendo gradualmente a medida que hay más estudios clínicos y científicos básicos que se dedican a la investigación de este problema médico. Las dolencias sexuales femeninas no tienen todas una patofisiología psicológica, especialmente en las mujeres en las que puede haber un componente de disfunción vasculógena (p.ej., FSAD) que contribuya a la dolencia sexual femenina global. Actualmente no hay ningún fármaco permitido para el tratamiento de FSD. La terapia farmacológica empírica incluye la administración de estrógenos (tópicamente o como terapia hormonal sustitutoria), andrógenos o agentes para cambiar el humor tales como buspirona o trazodona. Estas opciones de tratamiento suelen ser insatisfactorias

91

debido a la escasa eficacia o los efectos secundarios inaceptables.

Como el interés para tratar farmacológicamente la FSD es relativamente reciente, la terapia consiste en lo siguiente: asistencia psicológica, lubricantes sexuales de venta sin receta y fármacos experimentales, incluidos fármacos aprobados para otros procesos. Esta medicaciones consisten en agentes hormonales, ya sea testosterona o combinaciones de estrógenos y testosterona y más recientemente fármacos vasculares, que han resultado eficaces en la disfunción eréctil. Ninguno de estos agentes ha demostrado ser muy eficaz en el tratamiento de FSD.

El Manual Diagnóstico y Estadístico (DSM) IV de la Asociación Americana de Psiquiatras define el trastorno de excitación sexual femenina (FSAD) como: "una imposibilidad persistente o recurrente de conseguir o mantener hasta el final de la actividad sexual una respuesta adecuada de excitación sexual mediante lubricación-aumento de tamaño. La alteración debe producir una acusada ansiedad o dificultad en las relaciones de pareja".

La respuesta de excitación consiste en la vasocongestión de la pelvis, lubricación vaginal y expansión y aumento de volumen de los genitales externos. La alteración provoca una acusada ansiedad y/o dificultad en las relaciones de pareja.

FSAD es un trastorno sexual de alta prevalencia que afecta a las mujeres pre-, peri- y post-menopáusicas (±HRT). Está asociado con trastornos simultáneos tales como depresión, enfermedades cardiovasculares, diabetes y trastornos UG.

Las consecuencias principales de FSAD son falta de congestión/aumento de tamaño, falta de lubricación y falta de sensación genital placentera. Las consecuencias secundarias de FSAD son disminución del deseo sexual, dolor durante el coito y dificultad para conseguir un orgasmo.

Recientemente, se ha establecido la hipótesis de que hay una base vascular para, al menos, una proporción de pacientes con síntomas de FSAD (Goldstein *y col.*, Int. J. Impot. Res., 10, S84-S90, 1998), existiendo datos con animales que avalan este punto de vista (Park *y col.*, Int. J. Impot. Res., 9, 27-37, 1997).

Los fármacos experimentales para tratar FSAD, que están ahora siendo investigados para determinar su eficacia, son principalmente terapias de disfunción eréctil que estimulan la circulación de los genitales masculinos. Consisten en dos tipos de formulación, medicaciones orales o sublinguales (apomorfina, fentolamina, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), p.ej., Sildenafil), y prostaglandina (PGE_1) que se inyectan o administran transuretralmente en hombres, y tópicamente a los

genitales en mujeres.

Los compuestos de la invención son ventajosos ya que proporcionan un medio para recuperar una respuesta de excitación sexual normal - a saber un flujo de sangre genital incrementado - que conduce a congestión vaginal, clitoral y labial. Esto dará como resultado una mayor lubricación vaginal a través de la transudación de plasma, una mayor elasticidad vaginal y una mayor sensibilidad genital. Por lo tanto, la presente invención proporciona un medio para recuperar, o potenciar, la respuesta de excitación sexual normal.

Sin estar vinculados a ninguna teoría, los autores de la presente invención creen que los neuropéptidos tales como el péptido intestinal vasoactivo (VIP) son los principales neurotransmisores experimentales en la regulación de la respuesta de excitación sexual femenina, especialmente en la regulación del flujo sanguíneo genital. VIP y otros neuropéptidos son degradados/metabolizados por NEP EC.3.4.24.11. Así, los inhibidores de NEP potenciarán el efecto vasorrelajante endógeno de VIP liberado durante la excitación. Esto conducirá a un tratamiento de FSAD, tal como a través del aumento del flujo sanguíneo genital y, por tanto, de la congestión genital. Los autores de la invención han demostrado que los inhibidores selectivos de NEP EC.3.4.24.11 intensifican incrementos estimulados por los nervios pélvicos e inducidos por VIP en el flujo sanguíneo vaginal y clitoral. Además, los inhibidores selectivos de NEP intensifican VIP y las relajaciones mediadas por los nervios de pared vaginal aislada.

Así, la presente invención es ventajosa ya que ayuda a proporcionar un medio para recuperar una respuesta de excitación sexual normal - a saber flujo sanguíneo genital incrementado que conduzca a congestión vaginal, clitoral y labial. Esto dará como resultado un aumento de la lubricación vaginal vía transudación de plasma, un aumento de la elasticidad vaginal y un aumento de la sensibilidad vaginal. De aquí que la presente invención proporcione un medio para recuperar, o potenciar, la respuesta de excitación sexual normal.

La disfunción sexual masculina incluye disfunción eréctil masculina, trastornos eyaculatorios tales como eyaculación precoz (PE), anorgasmia (incapacidad de alcanzar el orgasmo) y trastornos en el deseo tales como trastorno en el deseo sexual hipoactivo (pérdida de interés en el sexo).

Se apreciará que todas las referencias hechas aquí a tratamiento, incluyen tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

Los compuestos de la invención encuentran aplicación en las siguientes sub-

poblaciones de pacientes con FSD: las mujeres jóvenes, ancianas, pre-menopáusicas, peri-menopáusicas, post-menopáusicas con o sin terapia hormonal sustitutoria.

Los compuestos de la invención encuentran aplicación en pacientes con FSD a consecuencia de:

i) Etiologías vasculógenas, p.ej. enfermedades cardiovasculares o ateroscleróticas, hipercolesterolemia, hábito de fumar, diabetes, hipertensión, radiación y traumatismo perineal, lesión por traumatismo en el sistema vascular pudendo iliohipogástrico.

ii) Etiologías neurógenas tales como lesiones en la médula espinal o enfermedades del sistema nervioso central, entre ellas la esclerosis múltiple, diabetes, enfermedad de Parkinson, accidentes cerebrovasculares, neuropatías periféricas, cirugía pélvica radical o traumática.

iii) Etiologías hormonales/endocrinas tales como disfunción del eje hipotalámico/pituitario/gonadal, o disfunción de los ovarios, disfunción del páncreas, castración quirúrgica o médica, deficiencia de andrógenos, altos niveles circulantes de prolactina, p.e., hiperprolactinemia, menopausia natural, insuficiencia ovárica prematura, hiper- e hipo-tiroidismo.

iv) Etiologías psicógenas tales como depresión, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad, depresión postnatal/depresión puerperal, problemas emocionales y familiares, angustia de comportamiento, diferencias matrimoniales, actitudes disfuncionales, fobias sexuales, inhibición religiosa o experiencias vividas traumatizantes .

v) Disfunción sexual inducida por fármacos a consecuencia de una terapia con inhibidores de la reabsorción selectiva de serotonina (SSRi) y otras terapias antidepresivas (tricíclicos y neurolépticos), terapias anti-hipertensivas, fármacos simpatolíticos, terapia crónica con píldoras anticonceptivas orales.

Los pacientes con MED leve y moderada podrían beneficiarse del tratamiento con un compuesto de la invención, y también podrían tener respuesta los pacientes con MED grave. Sin embargo, las investigaciones anteriores sugieren que el régimen de respuesta de pacientes con MED leve, moderada y grave será mayor en combinación con un inhibidor de PDE5. MED leve, moderada y grave serán términos conocidos por los expertos en la técnica, pero pueden encontrar guía en *The Journal of Urology*, vol. 151, 54-61 (Enero 1994).

Los compuestos de la invención encuentran aplicación en las siguientes sub-

poblaciones de pacientes con MED: psicogénicos, endocrinológicos, neurogénicos, arteriogénicos, disfunción sexual inducida por fármacos (lactogénicos) y disfunción sexual relacionada con factores cavernosos, particularmente causas venogénicas. Estos grupos de pacientes están descritos con más detalle en Clinical Andrology, vol. 23, nº 4, págs. 773-782, y capítulo 3 del libro de I. Eardley y K. Sethia "Erectile Dysfunction - Current Investigación and Management, publicado por Mosby-Wolfe.

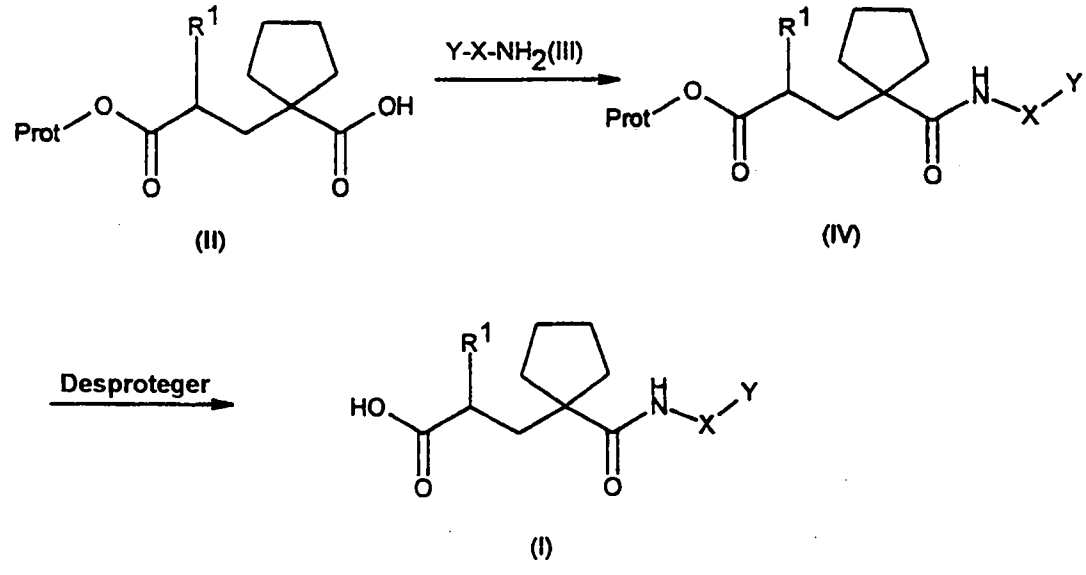
Los compuestos de la invención se pueden preparar de manera conocida y de varios modos. En los siguientes Esquemas de reacción y aquí en lo sucesivo, salvo indicación en contrario R^1, n, X e Y son como se han definido en el primer aspecto. Estos procedimientos constituyen aspectos adicionales de la invención.

En toda la memoria descriptiva, las fórmulas generales están designadas por números romanos I, II, III, IV, etc. Los subgrupos de estas fórmulas generales se definen como Ia, Ib, Ic, etc.,...IVa, IVb, IVc, etc.

Los compuestos de fórmula general I se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II (en la que Prot es un grupo protector adecuado) con una amina primaria de fórmula III para dar compuestos de fórmula IV seguido por desprotección (véase el Esquema 1). Las condiciones de reacción preferidas para la etapa de acoplamiento ácido/amina comprende hacer reaccionar II con III (o su sal de amina) en presencia de un agente de acoplamiento, opcionalmente un catalizador, y un exceso de un aceptor de ácido, en un disolvente adecuado. Las condiciones de reacción particularmente preferidas comprenden hacer reaccionar II (1-1,5 equivalentes), III (o su sal 1-1,5 equivalentes), en presencia de hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (WSCDI), o N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (1,1-1,3 equivalentes), 1-hidroxibenzotrazol hidratado (HOBT) o dimetilaminopiridina (DMAP) (1,05-1,2 equivalentes), N-metilmorfolina (NMM) o trietilamina (2,3-3 equivalentes) en dimetilformamida o diclorometano a una temperatura entre la del ambiente y 90°C durante 16 a 18 horas.

Condiciones de reacción adicionales particularmente preferidas comprenden hacer reaccionar II (1-1,5 equivalentes) y 1,1'-carbonildiimidazol (1-1,5 equivalentes) en un disolvente adecuado (tal como tetrahidrofurano, acetato de isopropilo o tolueno) seguido por adición de II (o su sal de amina en cuyo caso está presente una base orgánica tal como trietilamina o base de Hunig) a una temperatura de reacción entre la del ambiente y 90°C.

Esquema 1



Alternativamente, la etapa de acoplamiento ácido/amina puede transcurrir vía el cloruro de ácido en presencia de un exceso de aceptor de ácido, en un disolvente adecuado. El cloruro de ácido puede aislarse o puede generarse *in situ*. Las condiciones de reacción preferidas comprenden hacer reaccionar el cloruro de ácido de II (1-1,1 equivalentes), III (o su sal, 1 a 1,5 equivalentes), trietilamina o N-metil-morfolina (1,4-10 equivalentes) en diclorometano a temperatura ambiente durante 24 horas. Los compuestos de fórmula II se pueden convertir en el cloruro de ácido *in situ* por tratamiento con cloruro de oxalilo en diclorometano en presencia de una cantidad catalítica de dimetilformamida durante 2 horas a temperatura ambiente.

Los métodos para la desprotección de un grupo ácido dependen del grupo protector. Para ejemplos de la metodología de protección/desprotección véase "Protective groups in Organic synthesis", TW Greene y PGM Wutz.

Por ejemplo, cuando Prot es un grupo terc-butilo, las condiciones de desprotección comprenden hacer reaccionar IV con ácido trifluoroacéti-co/diclorometano (1:1-1,5 en volumen), a temperatura ambiente durante 2-18 horas, opcionalmente en presencia de un captador de carbocationes, p.ej. anisol (10 equivalentes). Cuando X o Y contienen un grupo hidroxi, puede ser necesaria la hidrólisis básica del éster de ácido trifluoroacético intermedio. La metodología alternativa para la desprotección cuando Prot es terc-butilo comprende tratar IV con

ácido clorhídrico en diclorometano a temperatura ambiente durante 3 horas. Para evitar dudas, Prot cuando se dice que es terc-butilo se da a título de ejemplo y no pretende limitarse a terc-butilo.

El procedimiento de acuerdo con el Esquema 1 forma un aspecto adicional de la invención.

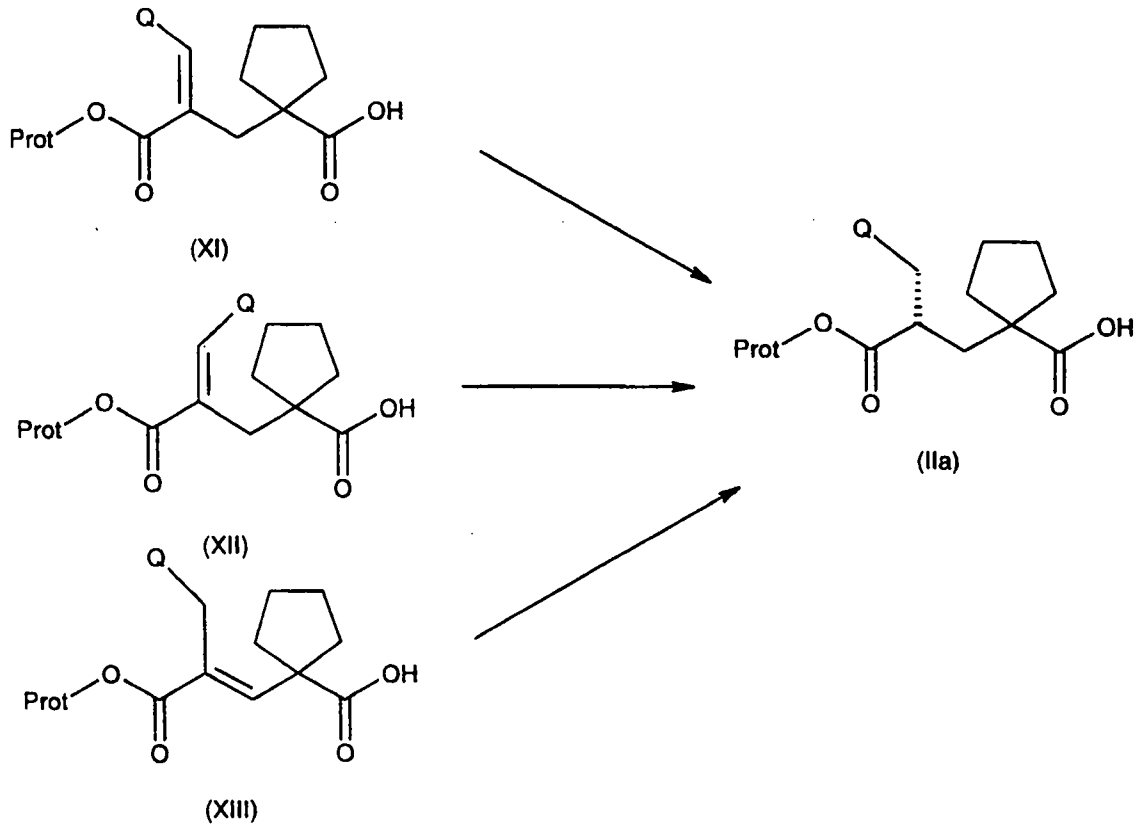
Los intermedios de fórmula general IV son nuevos. Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula IV.

Se conocen en la técnica cierto número de compuestos de fórmula II (véanse los documentos EP 274234-B1 y WO 9113054). Otros compuestos de fórmula II se pueden preparar de manera análoga.

Los compuestos de fórmula general I y II, en la que R^1 no es hidrógeno, poseen un centro quiral en el carbono adjunto a R^1. Se pueden obtener enantiómeros individuales por diversos métodos conocidos por los químicos expertos, tales como a partir de un intermedio ópticamente puro correspondiente o por resolución. Un método preferido de resolución es vía la sal (+)-pseudoefadrina (véase el documento WO 9113054, Ejemplo 10 aquí descrito).

Alternativamente, los compuestos de fórmula IIa, es decir los compuestos de fórmula II en la que R^1 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (donde Q es el sustituyente en el grupo alquilo C_{1-6} definido para R^1 en el primer aspecto), se pueden preparar por hidrogenación asimétrica de los compuestos de fórmula XI, XII o XIII de acuerdo con el Esquema de reacción 1a.

Esquema 1a



Las condiciones de hidrogenación típicas comprenden tratar los compuestos de fórmula XI, XII o XIII [o una sal orgánica o inorgánica (p.ej. sal de sodio) de los mismos] con un catalizador de hidrogenación asimétrico adecuado a presión elevada de hidrógeno en un disolvente adecuado. Los catalizadores preferidos contienen uno o más ligandos quirales, preferiblemente ligandos de fosfina, coordinados a un metal de transición adecuado (por ejemplo rodio, rutenio, iridio, paladio). Los catalizadores preferidos son:

cloruro de [(*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilcloro(*para*-quimeno)]-rutenio (*J. Org. Chem.* 1994, 59, 3064-76);

bis(trifluoroacetato) de [(*S*)-3,3',4,4',5,5'-hexametil(6,6'-difenil)-2,2'-diil]bis-(difenilfosfino)rutenio (véase el documento WO 01/04359);

tetrafluoroborato de [(*R*)-(-)-4,12-bis(diisopropilfosfino)-[2,2]-paraciclofano-(1,5-ciclooctadieno)]rodio (I) (*J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 6207-6208);

tetrafluoroborato de [bis-((2,*S*,5*S*)-2,5-dimetil-1-fenilfosfolano)(1,5-ciclooctа-

dieno)]rodio (I) (*Tetrahedron: Asymm.*, 1991, 2, 569-92); y bis(trifluoroacetato) de [(*R*)-(6,6'-dimetoxibifenil-2,2'-diil)bis(difenilfosfino)]-rutenio (documento EP 398132).

Las condiciones de reacción preferidas comprenden una presión de hidrógeno de hasta 10,5 kg/cm^2 y una temperatura de reacción entre 0 y 100°C (preferiblemente 50 a 60°C). Los disolventes preferidos son próticos, tales como metanol o etanol.

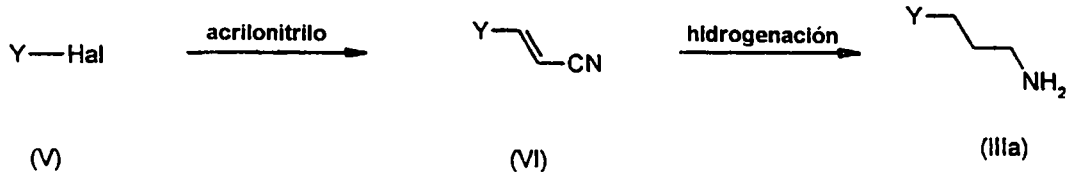
En el Esquema 1a, el compuesto de fórmula (XIII) es el material de partida preferido.

El procedimiento del Esquema 1a forma un aspecto adicional de la invención.

Alternativamente, los compuestos de fórmula I y IV se pueden preparar dierectamente por hidrogenación asimétrica de los compuestos insaturados correspondientes to XI, XII y XIII.

Los compuestos de fórmula IIIa, es decir los compuestos de fórmula III en la que X es -$(CH_2)_3$-, se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de reacción 2. Primeramente, los compuestos de fórmula V son sometidos a la reacción de Heck con acrilonitrilo en presencia de un sistema catalizador adecuado tal como paladio y base en exceso tal como trietilamina o 4-metilmorfolina para dar los compuestos de fórmula VI. Las condiciones típicas de reacción comprenden 1,0-1,5 equivalentes del haluro de arilo, 3 equivalentes de base, 0,1 equivalentes de catalizador de paladio (preferiblemente acetato de paladio (II)), 0,2 equivalentes de ligando de fosfina (preferiblemente tri-o-tolilfosfina) en 1,4-dioxano, acetonitrilo o DMF (preferiblemente acetonitrilo) a reflujo. Los compuestos de fórmula VI se someten a hidrogenación catalítica para dar los compuestos de fórmula IIIa. Los condiciones típicas de hidrogenación comprenden tratar VI con níquel Raney en etanol o metanol a una presión de 1,05 a 10,5 kg/cm^2 y 25 y 80°C. Preferiblemente en etanol a 2,1 kg/cm^2 y 25°C.

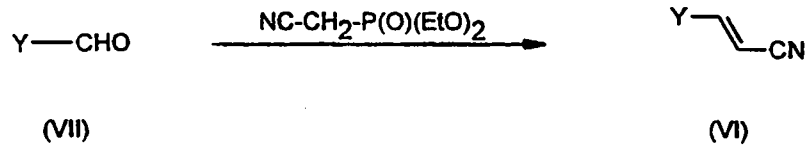
Esquema 2



(V) (VI) (IIIa)

Alternativamente, los compuestos de fórmula VI se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de reacción 3 haciendo reaccionar los compuestos de fórmula VII con fosfonato de dietilcianometilo. Las condiciones típicas de reacción comprenden hacer reaccionar fosfonato de dietilcianometilo con una base adecuada (por ejemplo hidruro de sodio, cloruro de litio/base de Hunigs o etóxido de sodio) en un disolvente adecuado a temperatura ambiente (por ejemplo diclorometano, tetrahidrofurano o éter dietílico) seguido por la adición del compuesto de fórmula VII.

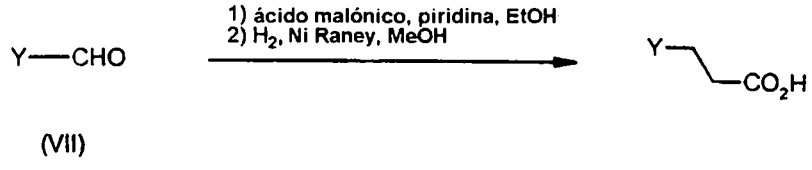
Esquema 3



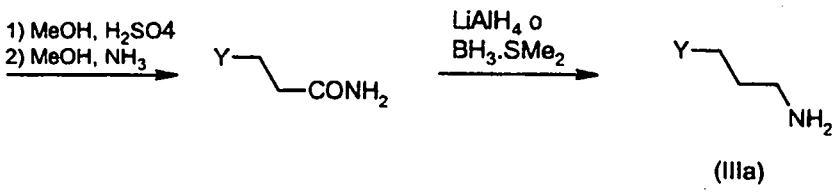
(VII) (VI)

Alternativamente, los compuestos de fórmula IIIa se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 4.

Esquema 4



(VII)



(IIIa)

Otros compuestos de fórmula (III), (V), (VI) y (VII) se pueden obtener a partir de fuentes comerciales, conocidas en la técnica anterior, o se pueden preparar a partir de compuestos conocidos en la técnica anterior utilizando métodos conocidos en la

técnica anterior o utilizando métodos descritos aquí (véanse las Secciones de Ejemplos y Preparaciones).

Todas las reacciones anteriores y las preparaciones de materiales de partida nuevos utilizados en los métodos precedentes son convencionales. Los reactivos y condiciones de reacción apropiadas para su realización o preparación así como los procedimientos para aislar los productos deseados serán bien conocidos por los expertos en la técnica con referencia a precedentes bibliográficos y los Ejemplos y Preparaciones descritas aquí más adelante.

Se puede preparar fácilmente una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) mezclando soluciones de un compuesto de fórmula (I) y el ácido o base deseado, según sea apropiado. La sal puede precipitarse en la solución y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente.

Los compuestos de la invención [particularmente ácido (*2S*)-2-{[1-({[3-(4-clorofenil)propil]amino}carbonil)ciclopentil]metil}-4-metoxibutanoico (Ejemplo 22)] se pueden combinar con uno o más ingredientes activos opcionales seleccionados de la lista:

1) Una o más prostaglandinas naturales o sintéticas, o sus ésteres. Las prostagladindas adecuadas para su uso aquí incluyen compuestos tales como alprostadil, prostaglandina E_1, prostaglandina E_0, 13-14-dihidroprostaglandina E_1, prostaglandina E_2, eprostinol, prostaglandinas naturales sintéticas y semi-sintéticas y sus derivados, incluidos los descritos en el documento WO-00033825 y/o en la Patente de EE.UU. 6.037.346, expedida el 14 de Marzo de 2000, todos ellos incorporados aquí como referencia, PGE_0, PGE_1, PGA_1, PGB_1, $PGF_1\alpha$, 19-hidroxi-PGA_1, 19-hidroxi-PGB_1, PGE_2, PGB_2, 19-hidroxi-PGA_2, 19-hidroxi-PGB_2, $PGE_3\alpha$, carboprost-trometamina, dinoprost, trometamina, dinoprostona, lipoprost, gemeprost, metenoprost, sulprostuna, tiaprost y moxisilato.

2) Uno o más compuestos antagonistas de los receptores α-adrenégicos, también conocidos como α-adrenoceptores o α-receptores o α-bloqueantes. Compuestos adecuados para uso aquí incluyen: los bloqueantes de receptores α-adrenérgicos descritos en la solicitud PCT WO 99/30697, publicada el 14 de Junio de 1998, cuyas descripciones relacionadas con los receptores α-adrenérgicos se incorporan aquí como referencia e incluyen bloqueantes selectivos de α_1-adrenoceptores o α_2-adrenoceptores y

bloqueantes no selectivos de adrenoceptores, los bloqueantes adecuados de α_1-adrenoceptores incluyen: fentolamina, mesilato de fentolamina, trazodona, alfuzosina, indoramina, naftopidil, tamsulosina, dapiprazol, fenoxibenzamina, idazoxano, efaraxano, yohimbina, alcaloides rauwolfa, Recordati 15/2739, SNAP 1069, SNAP 5089, RS17053, SL 89.0591, doxazosina, terazosina, abanoquil y prazosina; los α_2-bloquantes del documento US 6.037.346 [14 de Marzo de 2000] dibenarnina, tolazolina, trimazosina y dibenarnina; los receptores α-adrenérgicos descritos en las Patentes de EE.UU. 4.188.390; 4.026.894; 3.511.836; 4.315.007; 3.527.761; 3.997.666; 2.503.059; 4.703.063; 3.381.009; 4.252.721 y 2.599.000, cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia; los bloqueantes de los α_2-adrenoceptores incluyen: clonidina, papaverina, hidrocloruro de papaverina, opcionalmente en presencia de un agente cariotónico tal como pirxamina.

3) Uno o más compuestos donadores de NO (agonistas de NO). Los compuestos donadores de NO adecuados para uso aquí incluyen nitratos orgánicos, tales como mono-, di- o tri-nitratos o ésteres de nitrato orgánicos, incluidos trinitrato de glicerilo (también conocido como nitroglicerina), 5-mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, tetranitrato de pentaeritritol, tetranitrato de eritrilo, nitroprusiato sódico (SNP), 3-morfolinosidnonimina, molsidomina, S-nitroso-N-acetilpenicilamina (SNAP), S-nitroso-N-glutationa (SNO-GLU). N-hidroxi-L-arginina, nitrato de amilo, linsidomina, hidrocloruro de linsidomina (SIN-1), S-nitroso-N-cisteína, dilatos de diazenio (NONOatos), dinitrato de 1,5-pentano, L-arginina, ginseng, zizphi fructus, molsidomina, Re - 2047, derivados nitrosilados de maxisilita tales como NMI-678-11 y NMI-937 como se describen en la solicitud PCT publicada WO 0012075.

4) Uno o más abridores o moduladores de los canales del potasio. Abridores/moduladores adecuados de los canales del potasio para uso aquí incluyen nicorandil, cromocalim, levcromacalim, lemacalim, pinacidil, cliazóxido, minoxidil, caribdotoxin, gliburida, 4-aminopiridina, $BaCl_2$.

5) Uno o más agentes dopaminérgicos, preferiblemente apomorfina o un agonista selectivo de D2, D3 ó D2/D3 tal como, pramipexol y ropirinol (como se reivindica en el documento WO 0023056) PNU95666 (como se reivindica en el documento WO-0040226).

6) Uno o más agentes vasodilatadores. Agentes vasodilatadores adecuados para uso aquí incluyen nimodepina, pinacidil, ciclandelato, isoxsuprina, cloroprumazina, haloperidol, Rec. 15/2739, trazodona.

7) Uno o más agonistas de tromboxano A2.

8) Uno o más agentes activos sobre el CNS (Sistema Nervioso Central).

9) Uno o más alcaloides ergot. Los alcaloides ergot adecuados están descritos en la Patente de EE.UU. 6.037.346, expedida el 14 de Marzo de 2000, e incluyen acetergamina, brazergolina, bromergurida, cianergolina, delorgotril, disulergina, maleato de ergonovina, tartrato de ergotamina, etisulergina, lergotril, lisergida, mesulergina, metergolina, metergotamina, nicergolina, pergolida, propisergida, protergurida, tergurida.

10) Uno o más compuestos que modulan la acción de los factores natriuréticos, en particular el factor natriurético auricular (también conocido como péptido natriurético auricular), factores natriuréticos de tipo B y tipo C tales como los inhibidores de endopeptidasa neutra.

11) Uno o más compuestos que inhiben la enzima que convierte angiotensina tal como enapril, e inhibidores combinados de enzima que convierte angiotensina y endopeptidasa neutra tal como omapatrilat.

12) Uno o más antagonistas de los receptores de angiotensina tal como losartan.

13) Uno o más substratos para NO-sintasa, tal como L-arginina.

14) Uno o más bloqueantes del canal del calcio, tal como amlodipina.

15) Uno o más antagonistas de los receptores de endotelina e inhibidores de la enzima que convierte endotelina.

16) Uno o más agentes para rebajar el colesterol tales como estatinas (p.ej., atorvastatina/Lipitor^{MC}) y fibratos.

17) Uno o más agentes antiplaquetarios y antitrombóticos, p.ej., tPA, uPA, warfarina, hirudina y otros inhibidores de trombina, heparina, inhibidores del factor activante de tromboplastina.

18) Uno o más agentes sensibilizadores de la insulina, tales como rezulina y agentes hipoglucemiantes tales como glipizida.

19) L-DOPA o carbidopa.

20) Uno o más inhibidores de acetilcolinesterasa, tal como donezipil.

21) Uno o más agentes anti-inflamatorios esteroídicos o no esteroídicos.

22) Uno o más moduladores de los receptores de estrógenos y/o agonistas de

estrógenos y/o antagonistas de estrógenos, preferiblemente raloxifeno o lasofoxifeno, (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol y sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de lo que se detalla en el documento WO 96/21656.

23) Uno o más moduladores de los receptores de canabinoides.

24) Uno o más de un inhibidor de NPY (neuropéptido Y), más particularmente inhibidor de NPY1 ó NPY5, preferiblemente inhibidor de NPY1, preferiblemente dichos inhibidores de NPY (incluidos NPY Y1 y NPY Y5) que tienen una CI50 menor que 100 nM, más preferiblemente menor que 50 nM. Un ensayo para identificar inhibidores de NPY se presenta en el documento WO-A-98/52890 (véase la página 96, líneas 2 a 28).

25) Uno o más de proteína intestinal vasoactiva (VIP), mimético de VIP, análogo de VIP, más particularmente mediado por uno o más de los subtipos de receptores de VIP VPAC1, VPAC ó PACAP (péptido activante de adenilato-ciclasa de pituitaria), uno o más de un agonista de un receptor de VIP o un análogo de VIP (p.ej., Ro-125-1553) o un fragmento de VIP, uno o más de un antagonista de un α-adrenoceptor combinado con VIP (p.ej., Invicorp, Aviptadil).

26) Uno o más de un agonista o modulador del receptor de melanocortina o un intensificador de melanocortina, tal como melanotano II, PT-14, PT-141 o compuestos reivindicados en los documentos WO-09964002, WO-00074679, WO-09955679, WO-00105401, WO-00053361, WO-00114879, WO-00113112, WO-09954358.

27) Uno o más de un agonista, antagonista o modulador del receptor de serotonina, más particularmente agonistas, antagonistas o moduladores para los receptores de 5HT1A (incluido VML 670) 5HT2A, 5HT2C, 5HT3 y/o 5HT6, incluidos los descritos en los documentos WO-099902159, WO-00002550 y/o WO-00028993.

28) Uno o más de un andrógeno tal como androsterona, deshidro-androsterona, testosterona, androstanodiona y un andrógeno sintético.

29) Uno o más de un estrógeno, tal como estradiol, estrona, estriol y un estrógeno sintético, tal como benzoato de estrógeno.

30) Uno o más de un modulador de transportadores de noradrenalina, dopamina y/o serotonina, tal como bupropion, GW-320659.

31) Uno o más de un agonista y/o modulador de los receptores purinérgicos.

32) Uno o más de un antagonista del receptor de neuroquinina (NK), incluidos los descritos en el documento WO-09964008.

33) Uno o más de un agonista, antagonista o modulador de los receptores de opioides, preferiblemente agonistas para el receptor ORL-1.

34) Uno o más de un agonista o modulador para los receptores de oxitocina/vasopresina, preferiblemente un agonista o modulador selectivo de oxitocina.

35) Uno o más de un inhibidor de PDE, más particularmente un inhibidor de PDE 2, 3, 4, 5, 7 ú 8, preferiblemente un inhibidor de PED2 ó PDE5 y lo más preferiblemente un inhibidor de PDE5 (véase aquí más adelante), teniendo dichos inhibidores preferiblemente una CI50 frente a la enzima respectiva de menos de 100 nM. Los inhibidores de PDE5 cGMP adecuados para uso de acuerdo con la invención incluyen:

las pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onas descritas en el documento EP-A-0463756; las pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onas descritas en el documento EP-A-0526004; las pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onas descritas en la solicitud de Patente Internacional publicada WO 93/06104; las pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-onas isómeras descritas en la solicitud de Patente Internacional publicada WO 93/07149; las quinazolin-4-onas descritas en la solicitud de Patente Internacional publicada WO 93/12095; las pirido[3,2-d]pirimidin-4-onas descritas en la solicitud de Patente Internacional publicada WO 94/05661; las purin-6-onas descritas en la solicitud de Patente Internacional publicada WO 94/00453; las pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onas descritas en la solicitud de Patente Internacional publicada WO 98/49166; las pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onas descritas en la solicitud de Patente Internacional publicada WO 99/54333; las pirazolo[4,3-d]pirimidin-4-onas descritas en el documento EP-A-0995751; las pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onas descritas en la solicitud de Patente Internacional publicada WO 00/24745; las pirazolo[4,3-d]pirimidin-4-onas descritas en el documento EP-A-0995750; los compuestos descritos en la solicitud internacional publicada WO 95/19978; los compuestos descritos en la solicitud internacional publicada WO 99/24433 y los compuestos descritos en la solicitud internacional publicada WO 93/07124.

Las pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onas descritas en la solicitud internacional publicada WO 01/27112; las pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onas descritas en la solicitud internacional publicada WO 01/27113; los compuestos descritos en el documento EP-A-1092718 y los compuestos descritos en el documento EP-A-1092719.

Inhibidores adicionales adecuados de PDE5 para uso de acuerdo con la presente invención incluyen: 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil) también conocida como 1-[[3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo-[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-etoxifenil]sulfonil]-4-metilpiperazina (véase el documento EP-A-0463756); 5-(2-etoxi-5-morfolinoacetilfenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento EP-A-0526004); 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-n-propoxifenil]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO 98/49166); 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]-pirimidin-7-ona (véase el documento WO 99/54333); (+)-3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxi-1(R)-metiletoxi)piridin-3-il]-2-metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, también conocida como 3-etil-5-{5-[4-etilpiperazin-1-ilsulfonil]-2-([(1R)-2-metoxi-1-metiletil]oxi)piridin-3-il}-2-metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO 99/54333); 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, también conocida como 1-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-dihidro-2-(2-metoxietil)-7-oxo-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-piridilsulfonil}-4-etilpiperazina (véase el documento WO 01/27113, Ejemplo 8); 5-[2-*iso*-butoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-(1-metilpiperidin-4-il)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO 91/27113, Ejemplo 15); 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-fenil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO 01/27113, Ejemplo 66); 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidinil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO 01/27112, Ejemplo 124); 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidinil)-2,6-dihidro-

7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO 01/27112, Ejemplo 132); (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxifenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351), es decir el compuesto de los Ejemplos 78 a 95 de la solicitud internacional publicada WO 95/19978, así como el compuesto de los Ejemplos 1, 3, 7 y 8; 2-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-1-sulfonil)fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafil) también conocida como 1-[[3-(3,4-dihidro-5-metil-4-oxo-7-propilimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-il)-4-etoxifenil]sulfonil]-4-etilpiperazina, es decir el compuesto de los Ejemplos 20, 19, 337 y 336 de la solicitud internacional publicada WO 99/24433; y el compuesto del Ejemplo 11 de la solicitud internacional publicada WO 93/07124 (EISAI); y los compuestos 3 y 14 de Rotella D P, *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 1257.

Todavía otros inhibidores adecuados de PDE5 incluyen: 4-bromo-5-(piridilmetilamino)-6-[3-(4-clorofenil)propoxi]-3(2H)piridazinona; sal monosódica de ácido 1-[4-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)amino]-6-cloro-2-quinazolinil]-4-piperidincarboxílico; (+)-cis-5,6a,7,9,9,9a-hexahidro-2-[4-(trifluorometil)fenilmetil-5-metilciclopent-[4,5]-imidazo-[2,1-b]purin-4(3H)ona; furazlocilina; cis-2-hexil-5-metil-3,4,5,6a,7,8,9,9a-octahidrociclopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4-ona; 6-carboxilato de 3-acetil-1-(2-clorobencil)-2-propilindol; 6-carboxilato de 3-acetil-1(2-clorobencil)-2-propilindol; 4-bromo-5-(3-piridil-metilamino)-6-(3-(4-clorofenil)propoxi-3(2H)piridazinona; 1-metil-5-(5-morfolinoacetil-2-n-propoxifenil)-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona; sal monosódica de ácido 1-[4-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)amino]-6-cloro-2-quinazolinil]-4-piperidincarboxílico; Pharmaprojects No. 4516 (Glaxo Wellcome); Pharmaprojects No. 5051 (Bayer); Pharmaprojects No. 5064 (Kyowa Hakko; véase el documento WO 96/26940); Pharmaprojects No. 5069 (Schering Plough); GF-196960 (Glaxo Wellcome); E-8010 y E-4010 (Eisai); Bay-38-3045 y 38-9456 (Bayer) y Sch-51866.

Para tratar FSD, los compuestos de la invención [particularmente ácido *(2S)*-2-{[1-({[3-(4-clorofenil)propil]amino}carbonil)ciclopentil]metil}-4-metoxibutanoico (Ejemplo 22)] se pueden combinar preferiblemente con uno o más ingredientes activos seleccionados de la lista:

a) un inhibidor de PDE5, más preferiblemente 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil); (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxifenil)-pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351); 2-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-1-sulfonil)fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafil); 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-sulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazol[4,3-d]pirimidin-7-ona; y 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidinil)-2,6-dihidro-7*H*-pirazol[4,3-*d*]pirimidin-7-ona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

b) un inhibidor de NPY Y1;

c) un agonista de dopamina tal como apomorfina o un agonista selectivo de D_2, D_3 ó D_2/D_3 tal como, pramipexol y ropirinol;

d) un agonista o modulador del receptor de melanocortina o un intensificador de melanocortina, preferiblemente melanotano II, PT-14, PT-141;

e) un agonista, antagonista o modulador para 5HT2C;

f) un modulador de los receptores de estrógenos, agonistas de estrógenos y/o antagonistas de estrógenos, preferiblemente raloxifeno, tibolona o lasofoxifeno;

g) un andrógeno tal como androsterona, deshidro-androsterona, testosterona, androstandiona y un andrógeno sintético; y

h) un estrógeno, tal como estradiol, estrona, estriol y un estrógeno sintético, tal como benzoato de estrógeno.

Para tratar MED, los compuestos de la invención [particularmente ácido *(2S)*-2-{[1-({[3-(4-clorofenil)propil]amino}carbonil)ciclopentil]metil}-4-metoxibutanoico (Ejemplo 22)] se pueden combinar preferiblemente con uno o más ingredientes activos seleccionados de la lista:

a) un inhibidor de PDE5, más preferiblemente 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil); (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxifenil)-pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351); 2-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-1-sulfonil)fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafil); 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-sulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-

d]pirimidin-7-ona; y 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidinil)-2,6-dihidro-7*H*-pirazol[4,3-*d*]pirimidin-7-ona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

b) un inhibidor de NPY Y1;

c) un agonista de dopamina (preferiblemente apomorfina) o un agonista selectivo de D_2, D_3 ó D_2/D_3 tal como, pramipexol y ropirinol;

d) un agonista o modulador del receptor de melanocortina o un intensificador de melanocortina, preferiblemente melanotano II, PT-14, PT-141; y

e) un agonista, antagonista o modulador para 5HT2C.

Las combinaciones particularmente preferidas para tratar FSD son ácido *(2S)*-2-{[1-({[3-(4-clorofenil)propil]amino}carbonil)ciclopentil]metil}-4-metoxibutanoico (Ejemplo 22) y uno o más ingredientes activos seleccionados de la lista:

5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil);

(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxifenil)pirazino-[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351);

2-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-1-sulfonil)fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafil);

5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-sulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;

5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidinil)-2,6-dihidro-7*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-ona;

apomorfina;

melanotano II;

PT-141;

lasofoxifeno;

raloxifeno;

tibolona;

un andrógeno tal como androsterona, deshidro-androsterona, testosterona, androstandiona y un andrógeno sintético; y

un estrógeno, tal como estradiol, estrona, estriol y un estrógeno sintético, tal como benzoato de estrógeno.

Las combinaciones particularmente preferidas para tratar MED son ácido *(2S)*-2-{[1-({[3-(4-clorofenil)propil]amino}carbonil)ciclopentil]metil}-4-metoxibutanoico

(Ejemplo 22) y uno o más ingredientes activos seleccionados de la lista:
5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil);
(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxifenil)pirazino-[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351);
2-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-1-sulfonil)fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafil);
5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-sulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;
5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidinil)-2,6-dihidro-7*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-ona;
apomorfina;
melanotano II; y
PT-141.

Si se administra una combinación de agentes activos, entonces se pueden administrar de forma simultánea, separada o secuencial.

Los compuestos de la invención se puede administrar a solas, pero en terapia humana generalmente se administrarán en mezcla con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéutico adecuado, seleccionado teniendo en cuenta la ruta propuesta de administración y las prácticas farmacéuticas clásicas.

Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral, bucal o sublingual en forma de comprimidos, cápsulas (incluidas las cápsulas de gelatina blanda), óvulos, elixires, soluciones o suspensiones, que pueden contener agentes aromatizantes o colorantes, para aplicaciones de aporte inmediato, retardado, modificado, sostenido, doble, de liberación controlada o pulsátil. Los compuestos de la invención también se pueden administrar a través de formas de dosificación que se dispersan o disuelven rápidamente.

Las formas de dosificación de liberación modificada y pulsátil pueden contener excipientes tales como los detallados para las formas de dosificación de liberación inmediata junto con excipientes adicionales que actúan como modificadores de la velocidad de liberación siendo éstos revestidos y/o incluidos en el cuerpo del dispositivo. Los modificadores de la velocidad de liberación incluyen, pero no se limitan exclusivamente a ellos, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, carboximetil-celulosa sódica, etilcelulosa, acetato de celulosa, polióxido de etileno, goma Xantana,

carbómero, copolímero de metacrilato de amonio, aceite de ricino hidrogenado, cera carnauba, cera de parafina, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa, copolímero de ácido metacrílico y mezclas de ellos. Las formas de dosificación de liberación modificada y pulsátil pueden contener uno o una combinación de excipientes que modifican la velocidad de liberación. Los excipientes que modifican la velocidad de liberación pueden estar presentes tanto dentro de la forma de dosificación, es decir dentro de la matriz, como sobre la forma de dosificación, es decir en la superficie o el revestimiento.

Las formulaciones de dosis que se dispersan o disuelven rápidamente (FDDF) pueden contener los siguientes ingredientes: aspartamo, acesulfamo potásico, ácido cítrico, croscarmelosa sódica, crospovidona, ácido diascórbico, acrilato de etilo, etil-celulosa, gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, metacrilato de metilo, aroma de menta, polietilenglicol, sílice pirolizada, dióxido de silicio, sal sódica de glicolato de almidón, estearil-fumarato de sodio, sorbitol y xilitol. Los términos dispersar o disolver que se utilizan aquí para describir FDDF son dependientes de la solubilidad de la sustancia farmacológica utilizada, es decir cuando la sustancia farmacológica es insoluble se puede preparar una forma de dosificación que se dispersa rápidamente y cuando la sustancia farmacológica es soluble se puede preparar una forma de dosificación que se disuelve rápidamente.

Las composiciones de la presente invención se pueden administrar por inyección directa. La composición se puede formular para administración parenteral, mucosa, intramuscular, intravenosa, subcutánea, ocular, intraocular o transdérmica. Dependiendo de la necesidad, el agente puede administrarse a una dosis de 0,01 a 30 mg/kg de peso corporal, tal como de 0,1 a 10 mg/kg, más preferiblemente de 0,1 a 1 mg/kg de peso corporal.

El término "administrado" incluye descarga por técnicas virales o no virales. Los mecanismos de descarga viral incluyen, pero sin limitarse a ellos, vectores adenovirales, vectores virales adenoasociados (AAV), vectores virales herpes, vectores retrovirales, vectores lentivirales y vectores baculovirales. Los mecanismos de descarga no viral incluyen transfección mediada por lípidos, liposomas, inmunolipo-somas, lipofectina, anffífilos faciales catiónicos (CFA) y combinaciones de ellos. Las rutas para tales mecanismos de descarga incluyen, pero sin limitarse a ellas, las rutas mucosa, nasal, oral, parenteral, gastrointestinal, tópica o sublingual.

Además o alternativamente, las composiciones (o partes componentes de las

mismas) de la presente invención pueden administrarse por inyección directa. Además o alternativamente, las composiciones (o partes componentes de las mismas) de la presente invención pueden administrarse tópicamente (preferiblemente a los genitales). Además o alternativamente, las composiciones (o partes componentes de las mismas) de la presente invención pueden administrarse por inhalación. Además o alternativamente, las composiciones (o partes componentes de las mismas) de la presente invención también pueden administrarse por una o más de, una ruta mucosa, por ejemplo, como pulverización o aerosol para inhalación nasal o como solución ingerible tal como por una ruta oral, o por una ruta parenteral en la que la descarga se hace por una forma inyectable, tal como, por ejemplo, por ruta rectal, oftálmica (incluida intravitreal o intracameral), nasal, tópica (incluida bucal o sublingual), intrauterina, vaginal o parenteral (incluida subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intracraneal, intratraqueal y epidural), transdérmica, intraperitoneal, intracraneal, intracerebroventricular, intracerebral, intravaginal, intrauterina o parenteral (p.ej., intravenosa, intraespinal, subcutánea, transdérmica o intramuscular).

Como ejemplo, la composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar de acuerdo con una pauta de 1 a 10 veces al día, tal como una o dos veces al día. El nivel específico de la dosis y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular puede variar y dependerá de diversos factores, entre ellos la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y el momento de la administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la enfermedad particular y la terapia que esté experimentando el individuo.

Por lo tanto, el término "administrado" incluye, pero sin limitarse a ella, la descarga por una ruta mucosa, por ejemplo, como pulverización o aerosol para inhalación nasal o como solución ingerible; una ruta parenteral donde la descarga es por una forma inyectable, tal como, por ejemplo, una ruta intravenosa, intramuscular o subcutánea.

Tales comprimidos pueden contener excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato dibásico de calcio y glicina, disgregantes tales como almidón (preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), sal sódica de glicolato de almidón, croscarmelosa sódica y ciertos

silicatos complejos, y aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, se pueden incluir agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.

También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina. Excipientes preferidos a este respecto incluyen lactosa, almidón, una celulosa, azúcares lácteos o polietilenglicoles de alto peso molecular. Para suspensiones y/o elixires acuosos, los compuestos de la invención se pueden combinar con varios agentes endulzantes o aromatizantes, colorantes o tintes, con agentes emulsionantes y/o de suspensión y con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerina, y combinaciones de ellos.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar parenteralmente, por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular o subcutáneamente, o se pueden administrar por técnicas de infusión. Para esta clase de administración parenteral, lo mejor es utilizar los compuestos en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo suficiente concentración de sal o glucosa para hacer la solución isotónica con la sangre. Las soluciones acuosas deberán ser adecuadamente tamponadas (preferiblemente a un pH de 3 a 9), si es necesario. La preparación de formulaciones parenterales adecuadas en condiciones estériles se lleva a cabo fácilmente por técnicas farmacéuticas clásicas bien conocidas por los expertos en la técnica. Las formulaciones parenterales se pueden formular para descarga por liberación inmediata, retardada, modificada, sostenida, dual, controlada o pulsátil.

Los siguientes niveles de dosificación y otros dados aquí son para el tipo medio de ser humano, que tiene un peso en el intervalo de 65 a 70 kg. Los expertos en la técnica serán capaces de determinar los niveles de dosificación que requiere una persona cuyo peso caiga fuera de este intervalo, como es el caso de los niños o los ancianos.

Para administración oral y parenteral, a pacientes humanos, el nivel de dosificación diario de los compuestos de la invención o sales o solvatos de los mismos será habitualmente de 10 a 1.000 mg (en dosis individuales o fraccionadas).

Así, por ejemplo, los comprimidos o cápsulas de los compuestos de la invención o sus sales o solvatos pueden contener de 5 a 1.000 mg, tal como 5 mg

a 500 mg de compuesto activo para administración de forma individual o dos o más de una vez, lo que resulte adecuado. En cualquier caso, será el médico el que determine la dosificación real que será la más adecuada para cada paciente en particular y variará con la edad, el peso y la respuesta del paciente particular. Las dosificaciones anteriores son ejemplos del caso medio, por supuesto, puede haber casos individuales que necesiten intervalos de dosificación más altos o más bajos, y también estarán dentro del alcance de esta invención. El experto en la técnica apreciará también que, en el tratamiento de ciertos trastornos (incluidos FSD y MED), los compuestos de la invención se pueden tomar como una dosis individual o en una base de "según se precise" (es decir según se necesite o se desee).

Los compuestos de la invención también se pueden administrar intranasalmente o por inhalación y se descargan convenientemente en forma de un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverización de aerosol en un envase presurizado, bomba, pulverizador o nebulizador con el uso de un propelente adecuado, p.ej., diclorodifluorometano, triclorotrifluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134A [marca comercial] o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA [marca comercial]), dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula que libere una cantidad medida. El envase presurizado, la bomba, el pulverizador o el nebulizador pueden contener una solución o suspensión del compuesto activo, p.ej. utilizando una mezcla de etanol y el propelente como disolvente, que puede contener además un lubricante, p.ej. trioleato de sorbitano. Las cápsulas y los cartuchos (hechos, por ejemplo, a partir de gelatina) para uso en un inhalador o insuflador se pueden formular de manera que contengan una mezcla de polvo de un compuesto de la invención y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Las formulaciones en aerosol o polvo seco se disponen preferiblemente de manera que cada dosis medida o el equivalente a una "pulsación" contiene 1 a 50 mg de un compuesto de la invención para descarga al paciente. La dosis diaria global con un aerosol estará en el intervalo de 1 a 50 mg que se pueden administrar en una sola dosis o más habitualmente en dosis fraccionadas a lo largo de día.

Alternativamente, los compuestos de la invención o sus sales o solvatos se pueden administrar en forma de supositorio o pesario, o se pueden aplicar tópicamente (preferiblemente a los genitales) en forma de un gel, hidrogel, loción, solución, crema,

pomada o polvo para espolvorear. Los compuestos de la invención o sus sales o solvatos también se pueden administrar dérmicamente. Los compuestos de la invención o sus sales o solvatos también se pueden administrar transdérmicamente, por ejemplo mediante el uso de un parche cutáneo. También se pueden administrar por la ruta ocular, pulmonar o rectal.

Para uso oftámico, los compuestos se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica y con su pH ajustado, o preferiblemente como soluciones en solución salina estéril isotónica con pH ajustado, opcionalmente en combinación con un agente conservante tal como cloruro de bencilalconio. Alternativamente, se pueden formular en una pomada tal como vaselina.

Para aplicación tópica a la piel (preferiblemente a los genitales), los compuestos de la invención se pueden formular como una pomada adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en, por ejemplo, una mezcla con uno o más de los siguientes: aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, propilenglciol, compuesto de polioxietileno-polioxipropileno, cera emulgente y agua. Alternativamente, se pueden formular como una loción ò crema adecuada, suspendidos o disueltos en, por ejemplo, una mezcla de uno o más de los siguientes: aceite mineral, monoestearato de sorbitano, un polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Los compuestos de la invención también se pueden utilizar en combinación con una ciclodextrina. Se sabe que las ciclodextrinas forman complejos de inclusión y de no inclusión con moléculas de fármacos. La formación de un complejo fármaco-ciclodextrina puede modificar la solubilidad, la velocidad de disolución, la biodisponibilidad y/o la propiedad de estabilidad de una molécula de un fármaco. Los complejos fármaco-ciclodextrina son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y rutas de administración. Como alternativa a la formación directa de complejo con el fármaco, la ciclodextrina se puede utilizar como aditivo auxiliar, por ejemplo como vehículo, diluyente o solubilizante. Las alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas son las más utilizadas corrientemente y se describen ejemplos adecuados de las mismas en los documentos WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 y WO-A-98/55148.

En una realización preferida, los compuestos de la invención se descargan sistémicamente (tal como oral, bucal o sublingualmente), más preferiblemente por vía oral. Preferiblemente tal administración sistémica (lo más preferiblemente oral) se

utiliza para tratar disfunción sexual femenina, preferiblemente FSAD.

Así, en una realización particularmente preferida, se proporciona el uso de los compuestos de la invención en la fabricación de un medicamento descargado sistémicamente (preferiblemente descargado oralmente) para el tratamiento o profilaxis de FSD, más particularmente FSAD.

Una formulación oral preferida utiliza comprimidos de liberación inmediata; o formulaciones en dosis de disolución o dispersión rápida (FDDF).

En una realización preferida adicional, los compuestos de la invención se administran tópicamente, preferiblemente directamente a los genitales femeninos, especialmente la vagina.

Ya que la NEP está presente en todo el cuerpo, es un hecho muy inesperado que los compuestos de la invención pueden administrarse sistémicamente y producir una respuesta terapéutica en los genitales femeninos sin provocar efectos secundarios intolerables (adversos). En el documento EP 1 097 719-A1 y el modelo animal dado aquí más adelante, se ha demostrado que los inhibidores de NEP administrados a un modelo de conejo (*in vivo*) incrementaron el flujo sanguíneo genital, tras excitación sexual (simulada por estimulación del nervio pélvico) sin afectar adversamente a los parámetros cardiovasculares, tales como la inducción de un estado significativo de hipotensión e hipertensión.

Preferiblemente, los compuestos de la invención se administran para el tratamiento FSD en un paciente estimulado sexualmente (por estimulación sexual se entiende estimulación visual auditiva o táctil). La estimulación puede producirse antes, después o durante dicha administración.

Así, los compuestos de la invención intensifican las rutas/mecanismos que son la base de la excitación sexual en los genitales femeninos recuperando o mejorando la respuesta de excitación sexual a la estimulación sexual.

Así, una realización preferida proporciona el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de FSD en el paciente estimulado.

Para uso veterinario, un compuesto de la invención o una sal veterinariamente aceptable del mismo, o un solvato o profármaco veterinariamente aceptable del mismo, se administra como una formulación adecuadamente aceptable de acuerdo con las prácticas veterinarias normales y el cirujano veterinario determinará el régimen de dosificación y la ruta de administración que será más apropiada para un animal

particular.

Los siguientes ejemplos de formulación son simplemente ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención. "Ingrediente activo" significa un compuesto de la invención.

Formulación 1: Se prepara un comprimido utilizando los siguientes ingredientes:

	peso/mg
Ingrediente activo	250
Celulosa microcristalina	400
Dióxido de silicio, pirolizado	10
Ácido esteárico	5
Total	665

los componentes se mezclan y prensan para formar comprimidos.

Formulación 2: Se puede preparar una formulación intravenosa como sigue:

Ingrediente activo	100 mg
Solución salina isotónica	1.000 ml

Las formulaciones típicas útiles para administrar los compuestos de la invención tópicamente a los genitales son las siguientes:

Formulación 3: Un aerosol

Ingrediente activo (1,0%) en isopropanol (30%) y agua.

Formulación 4: Una espuma

Ingrediente activo, ácido acético glacial, ácido benzoico, alcohol cetílico, parahidroxibenzoato de metilo, ácido fosfórico, poli(alcohol vinílico), propilenglicol, carboxímetilcelulosa sódica, ácido esteárico, dietilestearamida, perfume van Dyke nº 6301, agua purificada e isobutano.

Formulación 5: Un gel

Ingrediente activo, docusato sódico BP, alcohol isopropílico BP, propilenglicol, hidróxido de sodio, carbomero 934P, ácido benzoico y agua purificada.

Formulación 6: Una crema

Ingrediente activo, ácido benzoico, alcohol cetílico, espliego, compuesto 13091, metilparaben, propilparaben, propilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, laurilsulfato de sodio, ácido esteárico, trietanolamina, ácido acético glacial, aceite de ricino, hidróxido de potasio, ácido sórbico y agua purificada.

Formulación 7: Un pesario

Ingrediente activo, cetomacrogol 1000 BP, ácido cítrico, PEG 1500 y 1000 y agua purificada.

La invención incluye adicionalmente:

(i) Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la invención, junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

(ii) Un compuesto de la invención para uso como medicamento.

(iii) El uso de un compuesto de la invención como medicamento para tratar o prevenir un trastorno para el que se puede obtener una respuesta terapéutica beneficiosa por la inhibición de endopeptidasa neutra.

(iv) El uso de un compuesto de la invención como medicamento para tratar o prevenir trastorno de deseo sexual hipoactivo, trastorno de excitación sexual, trastorno orgásmico o trastorno de dolor sexual, preferiblemente trastorno de excitación sexual, trastorno orgásmico o trastorno del dolor sexual, más preferiblemente trastorno de excitación sexual.

(v) Un método para tratar FSD o MED en un mamífero, que incluye tratar dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

(vi) Una composición farmacéutica para tratar FSD o MED que comprende un compuesto de la invención junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

(vii) Un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de FSD o MED.

(viii) El uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir FSD o MED.

La invención se ilustra por los siguientes Ejemplos no limitantes en los que se utilizan las siguientes abreviaturas y definiciones:

Arbacel®	agente filtrante
br	ancho
Boc	terc-butoxicarbonilo
CDI	carbonildiimidazol
δ	desplazamiento químico
d	doblete
Δ	calor
DCCI	diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DMA	dimetilacetamida
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ES^+	exploración positiva por ionización mediante electropulverización
ES^-	exploración negativa por ionización mediante electropulverización
Ej	Ejemplo
h	horas
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía de líquidos de alta presión
m/z	pico en espectro de masas
min	minutos
MS	espectro de masas
NMR	resonancia magnética nuclear
Prec	precursor
Prep	preparación.
q	cuartete
s	singlete
t	triplete
Tf	trifluorometanosulfonilo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía en capa fina

TS^+	exploración positiva por ionización mediante termopulverización
WSCDI	hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

Los espectros de resonancia magnética nuclear ^1H (NMR) fueron en todos los casos concordantes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se dan en partes por millón a campo bajo de tetrametilsilano utilizando abreviaturas convencionales para la designación de los picos principales: p.ej., s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; br, ancho. Las siguientes abreviaturas han sido utilizadas para los disolventes comunes: $CDCl_3$, deuterocloroformo, DMSO, dimetilsulfóxido. La abreviatura psi significa libras por pulgada al cuadrado y LRMS significa espectrometría de masas de baja resolución. Cuando se ha utilizado la cromatografía en capa fina (TLC) se refiere a TLC sobre gel de sílice utilizando placas de gel de sílice 60 F_{254}, R_f es la distancia recorrida por un compuesto dividida por la distancia recorrida por el frente de disolvente en una placa TLC. Los puntos de fusión (PF) se determinaron utilizando un instrumento Perkin Elmer DCS7 a un régimen de calentamiento de 20°C/minuto).

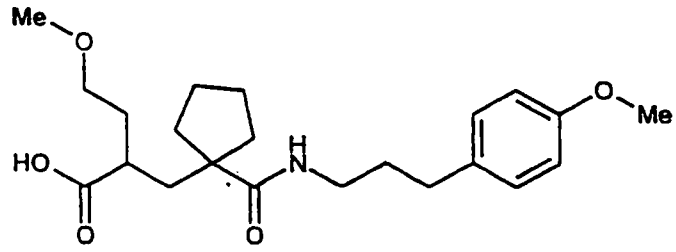
Los modelos de difracción de rayos X a través de polvo (PXRD) se determinaron utilizando un difractómetro de rayos X a través de polvo SIEMENS D5000 equipado con un tomador automático de muestras, un goniómetro theta-theta, ranuras de divergencia automática de rayos, un monocromador secundario y un contador de centelleo. La muestra se preparó para análisis cargando el polvo sobre una montura para muestras de ensayo del tipo disco de silicio. La muestra se hacía girar mientras se irradiaba con rayos X K-alfa$_1$ emitidos por cobre (longitud de onda = 1,5046 Angstrom) con el tubo de rayos X funcionando a 40 kV/40 mA. El análisis se realizó con el goniómetro funcionando en el modo de exploración por pasos, ajustado durante 5 segundos de recuento por paso de 0,02° a lo largo de un intervalo dos theta de 3° a 40°. En las Tablas de resultados, "Ángulo 2-Theta" se refiere a la distancia interplanar del cristal, y la intensidad se da como un porcentaje de los picos principales.(I/I_1).

Los expertos en cristalografía apreciarán que las intensidades relativas de los picos pueden variar debido a diversos factores tales como los efectos de orientación de los cristales en el haz de rayos X o la pureza del material que está siendo analizado o el grado de cristalinidad de la muestra. Las posiciones de los picos pueden variar en altura de muestra, pero las posiciones de los picos permanecerán sustancialmente

como se tabulan. Además, las mediciones utilizando una longitud de onda diferente pueden causar variación en el desplazamiento de acuerdo con la ecuación de Bragg - $n\lambda = 2d \sin \theta$. Estas variaciones generadas por la utilización de longitudes de onda alternativas están dentro del alcance de la presente invención.

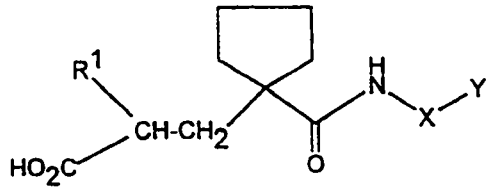
EJEMPLO 1

Ácido 4-metoxi-2-{[1-({[3-(4-metoxifenil)propil]amino}carbonil)ciclopentil]metil}-butanoico



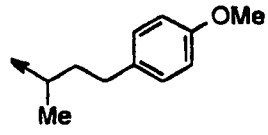
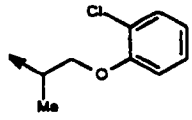
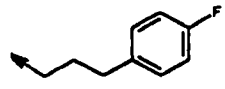
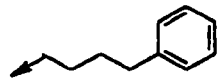
Se hizo pasar cloruro de hidrógeno gaseoso a través de una solución del éster terc-butílico de la Preparación 1 (302 mg, 0,72 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con diclorometano para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (233 mg, 0,6 mmol, 82%); ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,4-1,55 (m, 2H), 1,6-1,75 (m, 6H), 1,75-1,85 (m, 2H), 2,4-2,5 (m, 1H), 2,6 (t, 2H), 3,2 (s, 3H), 3,2-3,3 (m, 2H), 3,4 (t, 2H), 3,8 (s, 3H), 5,9 (t, 1H), 6,8 (d, 2H), 7,1 (d, 2H); LRMS: m/z 390 ($M-H^+$): y HRMS m/z 392,2430 ($C_{22}H_{33}NO_5$ requiere 392,2432).

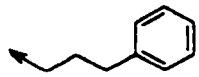
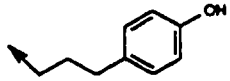
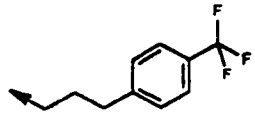
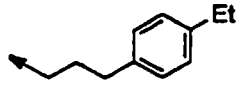
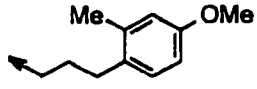
Los siguientes compuestos de fórmula I (véase la Tabla 1) se pueden preparar por métodos análogos a los del Ejemplo 1 a partir del precursor éster terc-butílico indicado.

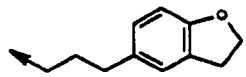
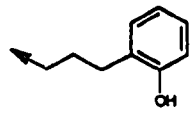
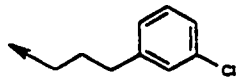
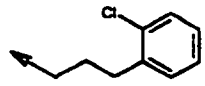


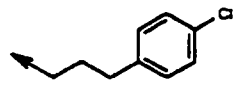
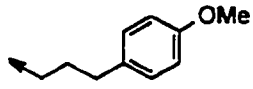
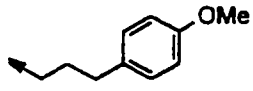
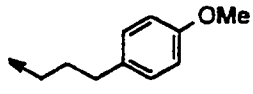
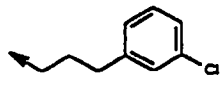
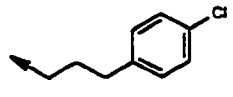
(I)

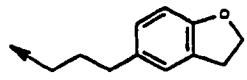
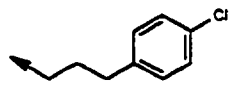
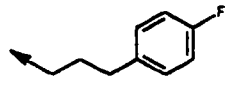
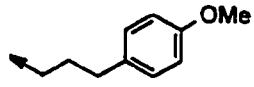
Tabla 1

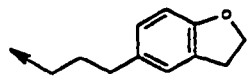
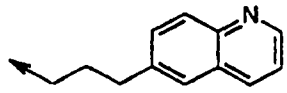
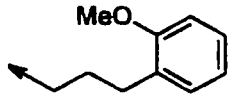
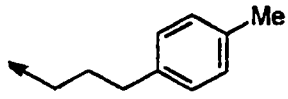
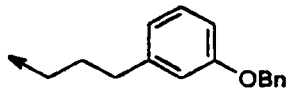
Ej.	Prec.	R^1	-X-Y	Datos
2	Prep. 2	metoxi-etilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,1 (t, 3H), 1,5 (m, 8H), 1,9 (m, 4H), 2,0 (m, 2H), 2,5 (m, 3H), 3,2 (s, 3H), 3,3 (m, 2H), 3,8 (t, 8H), 4,0 (s, 1H), 5,6 (d, 1H), 6,8 (d, 2H), 7,1 (d, 2H). LRMS: m/z 404 (M-H^+).
3	Prep. 3	metoxi-etilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,4 (d, 3H), 1,6 (m, 8H), 2,0 (m, 4H), 2,1 (dd, 1H), 2,5 (m, 1H), 3,2 (d, 3H), 3,4 (m, 2H), 4,0 (q, 2H), 4,4 (s ancho, 1H), 6,2 (m, 1H), 6,9 (d, 2H), 7,2 (t, 1H), 7,4 (d, 1H). LRMS: m/z 410 (M-H^+). HRMS m/z 412,1885 ($C_{21}H_{30}NO_5Cl$ requiere 412,1813).
4	Prep. 4	metoxi-etilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,5 (m, 2H), 1,6 (m, 4H), 1,8 (t, 2H), 1,9 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 3,2 (s, 4H), 3,3 (t, 2H), 6,0 (s ancho, 1H), 6,9 (t, 2H), 7,1 (t, 2H), 10,4 (s ancho, 1H). LRMS: m/z 379 (M-H^+).
5	Prep. 5	metoxi-etilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,4-1,6 (m, 10H), 1,8-2,0 (m, 4H), 2,4 (m, 1H), 2,6 (t, 2H), 3,2 (s, 4H), 3,3 (t, 2H), 5,9 (s ancho, 1H), 7,1 (m, 3H), 7,2 (t, 2H), 10,4 (s ancho, 1H). LRMS: m/z 374 (M-H^+).

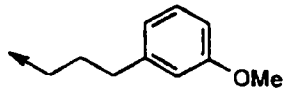
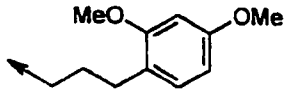
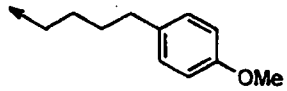
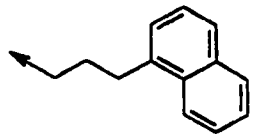
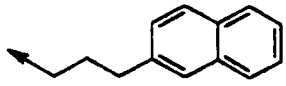
Ej.	Prec.	R^1	-X-Y	Datos
6	Prep. 6	metoxi-etilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,5-1,6 (m, 10H), 1,8 (m, 3H), 1,9 (m, 1H), 2,0 (q, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,6 (t, 2H), 3,2 (m, 4H), 3,4 (q, 2H), 5,9 (s ancho, 1H), 7,1 (d, 3H), 7,3 (m, 2H). LRMS: m/z 362 ($M+H^+$).
7	Prep. 7	metoxi-etilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,6 (m, 8H), 1,8 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 2,5 (m, 6H), 3,2 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 5,7 (s ancho, 1H), 6,7 (d, 2H), 7,0 (d, 2H). LRMS: m/z 376 ($M-H^+$). HRMS m/z 378,2288 ($C_{21}H_{31}NO_5$ requiere 378,2275)
8	Prep. 8	metoxi-etilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,5-2,1 (m, 14H), 2,5 (m, 1H), 2,7 (m, 2H), 3,2 (s, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 6,8 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,5 (d, 2H). LRMS: m/z 428 ($M-H^+$). HRMS m/z 430,2206 ($C_{22}H_{30}NO_4F_3$ requiere 430,2200)
9	Prep. 9	metoxi-etilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,2 (m, 3H), 1,6 (m, 8H), 1,9 (m, 4H), 2,0 (m, 2H), 2,5 (m, 1H), 2,6 (m, 4H), 3,2 (s, 3H), 3,3 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 5,9 (s ancho, 1H), 7,0 (d, 4H). LRMS: m/z 388 ($M-H^+$). HRMS m/z 390,2639 ($C_{23}H_{35}NO_4$ requiere 390,2643)
10	Prep. 10	metoxi-etilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,5-1,85 (m, 11H), 2,0-2,2 (m, 3H), 2,3 (s, 3H),2,5 (m, 1H), 2,6 (t, 2H), 3,25 (s, 1H), 3,3 (s, 3H), 3,35-3,5 (m, 3H), 3,8 (s, 3H), 6,7-6,8 (m, 2H), 7,1 (d, 1H), 7,6 (s, 1H). PF 148-150°C. LRMS: m/z 406 ($M+H^+$). HRMS m/z 406,2597 ($C_{23}H_{35}NO_5$ requiere 406,2588). Anál. Encontrado C, 67,71; H, 8,74; N, 341. $C_{23}H_{34}NO_5 \cdot 0,15H_2O$ requiere C, 67,67; H, 8,72; N, 3,43%

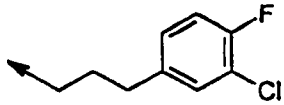
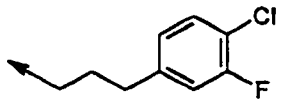
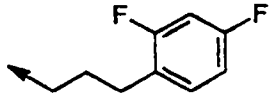
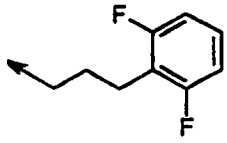
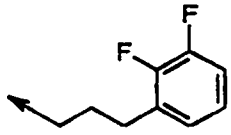
Ej.	Prec.	R^1	-X-Y	Datos
11	Prep. 11	metoxi-etilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 0,9 (t, 2H), 1,3 (m, 2H), 1,6 (m, 8H), 1,8 (m, 3H), 1,9 (m, 1H), 2,0 (dd, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,6 (t, 2H), 3,2 (t, 2H), 3,3 (m, 5H), 3,4 (m, 1H), 4,5 (t, 2H), 5,9 (s ancho, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,0 (s ancho, 1H). LRMS: m/z 404 ($M+H^+$). HRMS m/z 404,2434 ($C_{23}H_{34}NO_5$ requiere 404,2431)
12	Prep. 12	metoxi-etilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,5-1,6 (m, 3H), 1,6-1,7 (m, 6H), 1,7-1,85 (m, 3H), 1,9-2,05 (m, 4H), 2,5-2,6 (m, 1H), 2,7 (t, 2H), 3,1-3,2 (m, 1H), 3,2-3,3 (t, 1H), 3,3 (s, 3H), 3,4-3,5 (m, 2H), 6,6 (s ancho, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,8 (t, 1H), 7,0-7,1 (m, 2H). LRMS: m/z 376 ($M+H^+$).
13	Prep. 13	metoxi-etilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,5-1,75 (m, 9H), 1,8-2,0 (m, 5H), 2,1 (dd, 1H), 2,5-2,6 (m, 1H), 2,6 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,25-3,3 (m, 2H), 3,35-3,4 (m, 2H), 5,9 (s ancho, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,15-7,25 (m, 3H). LRMS: m/z 396 ($M+H^+$). HRMS m/z 396,1949 ($C_{21}H_{31}NO_4Cl$ requiere 396,1936)
14	Prep. 14	metoxi-etilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,5-1,75 (m, 9H), 1,75-2,0 (m, 5H), 2,1 (dd, 1H), 2,45-2,55 (m, 1H), 2,75 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,20-3,3 (m, 2H), 3,35-3,4 (m, 2H), 6,1 (s ancho, 1H), 7,1-7,25 (m, 4H). LRMS: m/z 396 ($M+H^+$). HRMS m/z 396,1946 ($C_{21}H_{31}NO_4Cl$ requiere 396,1936)

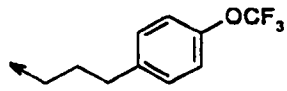
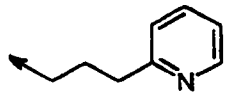
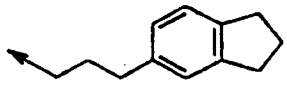
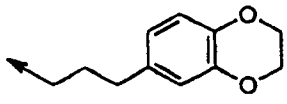
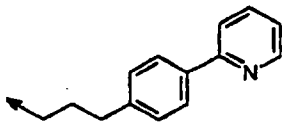
Ej.	Prec.	R^1	-X-Y	Datos
15	Prep. 15	metoxi-etilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,5-1,75 (m, 9H), 1,8-1,95 (m, 5H), 2,05 (dd, 1H), 2,4-2,5 (m, 1H), 2,6 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,20-3,3 (m, 2H), 3,35-3,4 (m, 2H), 6,1 (s ancho, 1H), 7,1 (d, 2H), 7,2 (d, 2H). LRMS: m/z 396 ($M+H^+$). HRMS m/z 396,1943 ($C_{21}H_{31}NO_4Cl$ requiere 396,1936)
16	Prep. 16	(R)-Pr		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 0,8 (t, 3H), 1,2-1,95 (m, 16H), 2,3 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 5,7 (s, 1H), 6,8 (d, 2H), 7,1 (d, 2H). LRMS: m/z 374 ($M-H^-$). HRMS m/z 376,2485 ($C_{22}H_{35}NO_4$ requiere 376,2482)
17	Prep. 17	(R)-Me		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,18 (d, 3H), 1,45-1,96 (m, 11H), 2,08 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,59 (t, 2H), 3,3 (t, 2H), 3,8 (s, 3H), 5,67 (m, 1H), 6,82 (d, 2H), 7,08 (d, 2H). LRMS: m/z 348 ($M+H^+$).
18	Prep. 18	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,47 (m, 2H), 1,73 (m, 4H), 1,77-2,00 (m, 6H), 2,31 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 5,57 (m, 1H), 6,82 (d, 2H), 7,11 (d, 2H). LRMS: m/z 334 ($M+H^+$).
19	Prep. 19	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,47 (m, 2H), 1,73 (m, 4H), 1,77-2,00 (m, 6H), 2,31 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 5,57 (m, 1H), 6,82 (d, 2H), 7,11 (d, 2H). LRMS: m/z 338 ($M+H^+$).
20	Prep. 20	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,40-1,98 (m, 12H), 2,37 (t, 2H), 2,58 (t, 2H), 3,23 (q, 2H), 5,57 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,20 (d, 2H). LRMS: m/z 338 ($M+H^+$).

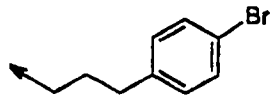
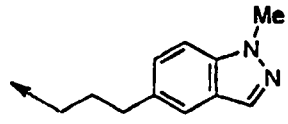
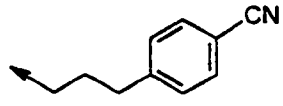
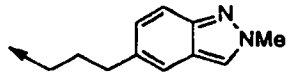
Ej.	Prec.	R^1	-X-Y	Datos
21	Prep. 21	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,46 (m, 2H), 1,66 (m, 4H), 1,73-1,98 (m, 6H), 2,29 (t, 2H), 2,58 (t, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,26 (q, 2H), 4,53 (t, 2H), 6,59 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,01 (s, 1H). PF 94,5-97,0°C. LRMS: m/z 346 ($M+H^+$). Anál. Encontrado C, 68,50; H, 7,78; N, 4,01. $C_{20}H_{27}NO_4 \cdot 0,25H_2O$ requiere C, 68,65; H, 7,92; N, 4,00%
22	Prep. 22	(S)-metoxi-etilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,5-1,7 (m, 9H), 1,75-1,95 (m, 5H), 2,05 (dd, 1H), 2,4-2,5 (m, 1H), 2,6 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,20-3,3 (m, 2H), 3,35-3,4 (m, 2H), 6,1 (s ancho, 1H), 7,1 (d, 2H), 7,2 (d, 2H). PF 75-77°C. LRMS: m/z 394 ($M-H^-$)
23	Prep. 23	(S)-metoxi-etilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,4-2,1 (m, 14H), 2,45 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 3,2 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 5,9 (s ancho, 1H), 6,9 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 10,4 (s ancho, 1H): LRMS: m/z 378 ($M-H^+$). $[\alpha]_D$ +0,4 (EtOH, c 1). HRMS m/z 380,2232 ($C_{22}H_{33}NO_5$ requiere 380,2225). Anál. Encontrado C, 63,73; H, 7,92; H, 4,11. $C_{21}H_{30}NO_4F \cdot 0,67H_2O$ requiere C, 63,62; H, 8,04; N, 3,82%
24	Prep. 24	(S)-metoxi-etilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,4-1,70 (m, 8H), 1,80-2,05 (m, 6H), 2,4-2,5 (m, 1H), 2,6 (t, 2H), 3,2 (s, 3H), 3,2-3,3 (m, 2H), 3,4 (t, 2H), 3,8 (s, 3H), 5,8 (s ancho, 1H), 6,8 (d, 2H), 7,1 (d, 2H). LRMS: m/z 390 ($M-H^-$). $[\alpha]_D$ -0,01 (EtOH, c 1,87). HRMS m/z 392,2425 ($C_{22}H_{33}NO_5$ requiere 392,2432)

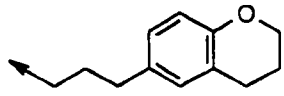
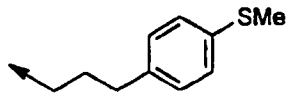
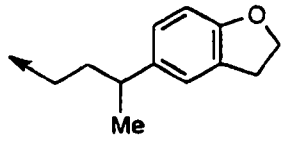
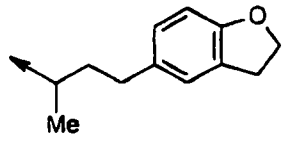
Ej.	Prec.	R^1	-X-Y	Datos
25	Prep. 25	(S)-metoxi-etilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,41-2,06 (m, 14H), 2,43-2,60 (m, 2H), 3 2,57 (t, 2H), 3,18 (t, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,24-3,4 (m, 4H), 4,53 (t, 2H), 5,80 (s ancho, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,0 (s, 1H). LRMS: m/z 402 ($M-H^-$). $[\alpha]_D$ 0,00 (EtOH, c 0,93). Anál. Encontrado C, 66,85; H, 8,24; N, 3,35. $C_{25}H_{35}NO_5 \cdot 0{,}5H_2O$ requiere C, 66,97; H, 8,31; N, 3,40%
26	Prep. 26	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,13-1,98 (m, 10H), 2,16-2,28 (m, 4H),2,70-3,03 (m, 4H), 5,60 (s ancho, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,86 (d, 1H). LRMS: ES^- 353 (M-H).
27	Prep. 27	metoxi-etilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,20 (m, 2H), 1,60 (m, 8H), 1,80 (t, 2H), 1,90 (m, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,0 (t, 2H), 3,20 (m, 5H), 3,40 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,00 (s ancho, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,20 (d, 2H). LRMS: ES+ m/z 392 (M+H). HRMS: m/z 392,2431 ($C_{22}H_{33}NO_5$ requiere 392,2422).
28	Prep. 28	metoxi-etilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,30 (m, 2H), 1,40-1,70 (m, 6H), 1,80 (m, 2H), 1,90-2,10 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,42 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 5,85 (s ancho, 1H), 7,15 (s ancho, 4H). LRMS: ES+ m/z 376 (M+H): HRMS m/z 376,2484 ($C_{22}H_{33}NO_4$ requiere 376,2483).
29	Prep. 29	metoxi-etilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,60 (m, 8H), 1,90 (m, 4H), 2,00 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,60 (t, 2H), 3,20 (m, 5H), 3,30 (q, 2H), 5,00 (s, 2H), 5,80 (s ancho, 1H), 6,90 (m, 3H), 7,20 (t, 2H), 7,40 (m, 5H). LRMS: ES+ 468 (M+H).

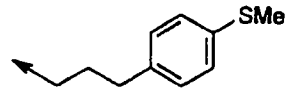
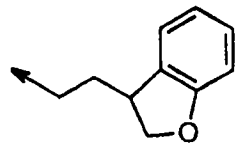
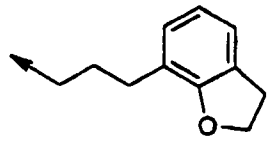
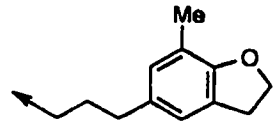
Ej.	Prec.	R^1	-X-Y	Datos
30	Prep. 30	metoxi-etilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,43-1,76 (m, 10H), 1,80-2,15 (m, 4H), 2,50 (m, 1H), 2,60 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,78 (d, 2H), 4,01 (t, 1H), 5,75-5,95 (m ancho, 1H), 6,10-6,45 (m ancho, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,18 (m, 1H). LRMS: ES+ 392,2 (M+H).
31	Prep. 31	metoxi-etilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 1,50-1,70 (m, 8H), 2,00 (m, 3H), 2,10 (dd, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,60 (t, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,40 (q, 2H), 3,8 (d, 6H), 6,10 (s ancho, 1H), 6,30 (d ancho, 2H), 7,00 (d, 1H). LRMS: ES+ 422,3 (M+H). Anál. Encontrado C 65,16; H 8,46; N 3,17%. $C_{23}H_{35}NO_6$ requiere: C 65,53; H 8,36; N 3,32%
32	Prep. 32	(S)-metoxi-etilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 1,50-1,78 (m, 12H), 1,91-2,13 (m, 4H), 1,48-1,62 (m, 3H), 3,20-3,47 (m, 7H), 3,80 (s, 3H), 5,82 (t, 1H), 6,83 (d, 2H), 7,10 (d, 2H). LRMS: TS^+ m/z (M+H).
33	Prep. 33	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,40 (m, 2H), 1,55 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 3,1 (t, 2H), 3,3 (q, 2H), 5,60 (s ancho, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,95 (d, 1H). LRMS: ES^- m/z 352 (M-H), 705 (2M-H).
34	Prep. 34	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,40 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), 1,70-1,90 (m, 6H), 2,20 (m, 2H), 2,80 (t, 2H), 3,30 (q, 2H), 5,60 (s ancho, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,55 (s 1H), 7,70 (m, 3H). LRMS: ES^- m/z 352 (M-H), 705 (2M-H).

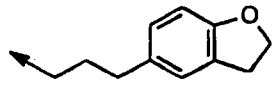
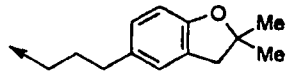
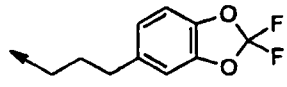
Ej.	Prec.	R^1	-X-Y	Datos
35	Prep. 35	(S)-metoxi-etilo		^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ: 1,45-1,88 (m, 8H), 2,0-2,12 (m, 3H), 2,45 (c, 1H), 2,65 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,35 (t, 2H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,35 (d, 1H). LRMS: ES^- m/z 412 (M-H). CHN: 0,15 CH_2Cl_2
36	Prep. 36	(S)-metoxi-etilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,45-1,70 (m, 10H), 1,75-1,83 (m, 1H), 1,85-1,96 (m, 3H), 2,05-2,15 (m, 2H), 2,43-2,52 (m, 1H), 2,57 (t, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,35 (s ancho, 2H), 5,80 (s ancho, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,23-7,30 (m, 1H). LRMS: ES^+ m/z 436 (M+Na). Encontrado: C, 59,36, 59,17; H, 7,30, 7,27; N, 2,68, 2,69. Requiere: C, 58,96; H, 7,46; N, 3,03 (M + 0,29 pentano + 0,11 TFA + 0,80 agua)
37	Prep. 37	(S)-metoxi-etilo		^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,25 (m, 1H), 1,40-1,82 (m, 11H), 2,0 (m, 3H), 2,38 (c, 1H), 2,60 (t, 2H), 3,08-3,18 (m, 7H), 5,46 (s ancho, 1H), 6,80 (d, 2H), 7,25 (s, 1H). LRMS: ES^- m/z 396 (M-H). CHN: 0,36 CH_2Cl_2 0,6 H_2O
38	Prep. 38	H		^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,23 (d, 2H), 1,32-1,45 (m, 4H), 1,72 (t, 2H), 1,81 (t, 2H), 1,93 (m, 2H), 2,16 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 3,15 (t, 2H), 6,77 (m, 2H), 7,08 (t, 1H). LRMS: ES^- m/z 338 (M-H). CHN: 0,51 CH_2Cl_2
39	Prep. 39	H		^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,45 (m, 2H), 1,51-1,65 (m, 4H), 1,75 (t, 2H), 1,80 (t, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,15 (t, 2H), 2,61 (t, 2H), 3,18 (t, 2H), 6,85-7,95 (m, 3H). LRMS: ES^- m/z 338 (M-H). CHN: 0,08 H_2O

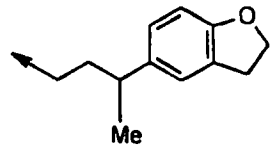
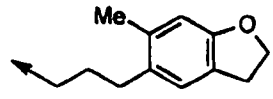
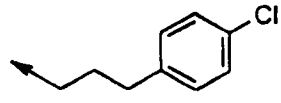
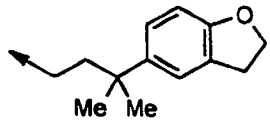
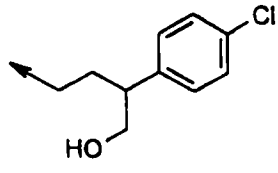
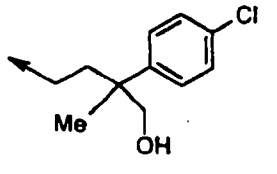
Ej.	Prec.	R^1	-X-Y	Datos
40	Prep. 40	H		^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,47 (m, 2H), 1,52-1,69 (m, 4H), 1,75 (t, 2H), 1,88 (t, 2H), 2,0 (m, 2H), 2,17 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 3,18 (t, 2H), 7,1 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,68 (s ancho, 1H). LRMS: ES^- m/z 386 (M-H). CHN: 0,1 H_2O
41	Prep. 41	(S)-metoxi-etilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,40-2,80 (m, 12H), 2,16-2,43 (m, 2H), 2,90-3,08 (m, 2H), 3,18-3,50 (m, 7H), 6,18 (s, 1H), 7,20-7,31 (m, 2H), 7,77 (t, 1H), 8,50 (d, 1H).
42	Prep. 42	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,35-1,43 (m, 2H), 1,55-1,65 (m, 4H), 1,66-1,90 (m, 6H), 1,97-2,05 (m, 2H), 2,20-2,9 (m, 2H), 2,58 (t, 2H), 2,80-2,90 (m, 4H), 3,24-3,30 (m, 2H), 5,49 (s ancho, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,10 (d, 1H). LRMS: ES^- m/z 342 (M-H). Encontrado: C, 73,71, 73,77; H, 9,08, 9,18; N, 3,36, 3,36. Requiere: C, 73,81; H, 9,06; N, 3,75 (M + 0,06 EtOAc + 0,34 pentano)
43	Prep. 43	(S)-metoxi-etilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,50-2,212 (m, 14H), 2,48-2,62 (m, 3H), 3,23-3,47 (m, 7H), 4,25 (s, 3H), 5,77 (t, 1H), 6,65-6,75 (m, 2H), 6,81 (d, 2H). LRMS: TS^+ m/z 420 (M+H).
44	Prep. 44	(S)-metoxi-etilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,37-2,02 (m, 14H), 2,40-2,51 (m, 1H), 2,68-2,83 (q, 2H), 3,23-3,50 (m, 7H), 5,61 (s, 1H), 7,22-7,38 (m, 3H), 7,67-7,90 (m, 3H), 8,72 (d, 1H). LRMS: TS^+ m/z 439 (M+H).

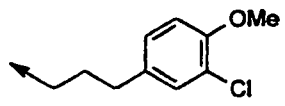
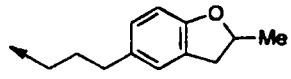
Ej.	Prec.	R^1	-X-Y	Datos
45	Prep. 45	H		^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,42-1,51 (m, 2H), 1,55-1,68 (m, 4H), 1,72-1,79 (m, 2H), 1,83-1,90 (m, 2H), 1,98-2,05 (m, 2H), 2,17 (t, 2H), 2,55 (t, 2H), 3,17 (t, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,35 (d, 2H). LRMS: ES^- m/z 380 (M-H). Encontrado: C, 57,52, 57,59; H, 6,65, 6,66; N, 3,37, 3,35. Requiere: C, 57,19; H, 6,58; N, 3,58 (M + 0,13 pentano)
46	Prep. 46	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,41-1,55 (m, 2H), 1,57-1,73 (m, 4H), 1,82-2,00 (m, 6H), 2,33 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 3,33 (q, 2H), 4,07 (s, 3H), 5,59 (t, 1H), 7,22-7,36 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,91 (s, 1H).
47	Prep. 67	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,45-1,52 (m, 2H), 1,58-1,65 (m, 4H), 1,75-1,90 (m, 4H), 1,93-1,95 (m, 2H), 2,25-2,29 (m, 2H), 2,66 (t, 2H), 3,22-3,30 (m, 2H), 5,67 (s ancho, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,51 (d, 2H). ES^- m/z 327 (M-H). Encontrado: C, 58,78, 58,89; H, 6,96, 6,96; N, 6,40, 6,41. Requiere: C, 58,57; H, 6,58; N, 6,80 (M + 1,17 agua + 0,55 TFA).
48	Prep. 47	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,49 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,90 (m, 6H), 2,30 (t, 2H), 2,77 (t, 2H), 3,35 (q, 2H), 4,27 (s, 3H),5,63 (s ancho, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,87 (s, 1H). LRMS: m/z 358 (M+H), TS.

Ej.	Prec.	R^1	-X-Y	Datos
49	Prep. 48	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,40-1,53 (m, 2H), 1,74-2,03 (m, 12H), 2,28 (t, 2H), 2,56 (t, 2H), 2,77 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 5,56 (s ancho, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,88 (d, 1H). LRMS: m/z 358 (M-H), ES^-. Anál. Encontrado C, 69,81; H, 8,09; N, 3,88%. $C_{21}H_{29}NO_4$ requiere C, 70,17; H, 8,13; N, 3,90%.
50	Prep. 49	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,37-1,45 (m, 2H), 1,56-1,59 (m, 4H), 1,73-1,90 (m, 6H), 2,23 (t, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,55 (t, 2H), 3,24 (dt, 2H), 5,60 (s ancho, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,14 (d, 2H). LRMS: m/z 348 (M-H), ES^-. Anál. Encontrado C, 63,68; H, 7,66; N, 3,67%. $C_{19}H_{27}NO_3S \cdot 0,09$ TFA requiere C, 64,04; H, 7,59; N, 3,89%.
51	Prep. 50	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,20 (d, 3H), 1,40 (m, 2H), 1,50-1,90 (m, 10H), 2,20 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,15 (t, 2H), 3,25 (m, 1H), 4,50 (t, 2H), 5,50 (s ancho, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,0 (s, 1H). LRMS: m/z 358 (M-H), ES^-.
52	Prep. 51	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,10 (d, 3H), 1,40 (m, 2H), 1,60 (m, 6H), 1,90 (m, 4H), 2,30 (m, 2H), 2,50 (t, 2H), 3,10 (t, 2H), 4,00 (m, 1H), 4,50 (t, 2H), 5,40 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,95 (s, 1H). LRMS: m/z 358 (M-H), ES^-.

Ej.	Prec.	R^1	-X-Y	Datos
53	Prep. 52	(*S*)-metoxi-etilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,45-1,64 (m, 8H),1,78-1,94 (m, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,45-2,50 (m, 1H), 2,58 (t, 2H), 3,22-3,27 (m, 5H), 3,32-3,37 (m, 2H), 5,72 (s ancho, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,15 (d, 2H). LRMS: m/z 406 (M-H), ES^-. Anál. Encontrado C, 65,02; H, 8,54; N, 2,87%. $C_{22}H_{33}NO_4S \cdot 0,26$ EtOAc requiere C, 64,84; H, 8,46; N, 3,16%.
54	Prep. 53	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,43-1,53 (m, 3H), 1,58-1,69 (m, 8H), 1,70-1,82 (m, 1H), 1,83-2,01 (m, 4H), 2,28 (t, 2H), 3,33 (t, 2H), 3,42 (m, 1H), 4,23 (t, 1H), 4,60 (t, 1H), 5,70 (s ancho, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,88 (t, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,18 (dd, 1H). LRMS: m/z 330 (M-H) ES^- 332 MH^+ 354 MNa^+ ES^+. Anál. Encontrado C, 69,81; H, 8,09; N, 3,88%. $C_{21}H_{29}NO_4$ requiere C, 70,17; H, 8,13; N, 3,90%.
55	Prep. 54	(*S*)-metoxi-etilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,47-1,70 (m, 8H), 1,73-1,79 (m, 2H), 1,94-2,06 (m, 5H), 2,45-2,51 (m, 1H), 2,55 (t, 2H), 3,15-3,18 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 3,33-3,36 (m, 2H), 4,53 (t, 2H), 6,26 (s ancho, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,02 (d, 1H). LRMS: m/z 402 (M-H), ES^-. Anál. Encontrado C, 66,36; H, 8,20; N, 3,29%. $C_{23}H_{33}NO_5 \cdot 0,14$ TFA requiere C, 66,66; H, 7,96; N, 3,34%.
56	Prep. 55	(*S*)-metoxi-etilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,50-1,70 (m, 6H), 1,80 (t, 2H), 1,90-2,05 (m, 5H), 2,20 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,55 (t, 2H), 3,15 (t, 2H), 3,30 (m, 5H), 3,40 (m, 2H), 4,50 (t, 2H), 5,80 (s ancho, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,85 (s, 1H). LRMS: m/z 432 (M-H), ES^-.

Ej.	Prec.	R^1	-X-Y	Datos
57	Prep. 56	(*S*)-metoxi-etoxi-metilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,43-2,06 (m, 12H), 2,57 (t, 2H), 2,63 (m ancho, 1H), 3,18 (t, 2H), 3,27 (q, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,44-3,53 (m, 3H), 3,58 (t, 2H), 3,64 (t ancho, 1H), 4,53 (t, 2H), 5,90 (s ancho, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,00 (s, 1H). LRMS: m/z 432 (M-H). ES^-. Anál. Encontrado C, 64,90; H, 8,16; N, 2,99%. $C_{24}H_{35}NO_6 \cdot 0,5\ H_2O$ requiere C, 65,14; H, 8,20; N, 3,16%.
58	Prep. 57	(*S*)-metoxi-etoxi-metilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,42 (s, 6H), 1,47-1,67 (m, 7H), 1,76-1,86 (m, 4H), 2,04 (dd, 1H), 2,55 (t, 2H), 2,59-2,65 (m, 1H), 2,94 (s, 2H), 3,23-3,28 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,46-3,50 (m, 3H), 3,55-3,62 (m, 3H), 6,00 (s ancho, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,92 (s, 1H). LRMS: m/z 460 (M-H), ES^-. Anál. Encontrado C, 56,62; H, 6,93; N, 2,41%. $C_{26}H_{39}NO_6 \cdot 1,2$ TFA requiere C, 57,00; H, 6,77; N, 2,34%.
59	Prep. 58	(*R*)-metilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,08 (s, 3H), 1,42-1,76 (m, 7H), 1,80 (t, 2H), 1,88-2,0 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,60 (t, 2H), 3,28 (m, 2H), 5,80 (s ancho, 1H), 6,82-6,92 (m, 2H), 6,95 (dd, 1H). LRMS: m/z 396 (M-H) ES^- 398 MH^+ 420 MNa^+ ES^+. Anál. Encontrado C, 55,84; H, 6,20; N, 3,01%. $C_{20}H_{25}F_2NO_5 \cdot 1H_2O \cdot 0,21\ CH_2Cl_2$ requiere C, 56,03; H, 6,38; N, 3,23%.

Ej.	Prec.	R^1	-X-Y	Datos
60	Prep. 59	(*S*)-metoxi-etilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,20 (d, 3H), 1,40-1,85 (m, 12H), 1,95 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,15 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,30 (m, 3H), 4,50 (t, 2H), 5,60 (s ancho, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,00 (s, 1H). LRMS: m/z 416 (M-H), ES^-.
61	Prep. 60	(*S*)-metoxi-etilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,50-1,70 (m, 8H), 1,75 (t, 2H), 1,90-2,10 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,60 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 4,50 (m, 2H), 5,80 (s ancho, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,95 (s, 1H). LRMS: m/z 416 (M-H), ES^-.
62	Prep. 61	(*S*)-metoxi-etoxi-metilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,50 (m, 2H), 1,60-2,00 (m, 10H), 2,60 (m, 3H), 3,20 (t, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,45 (m, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 6,0 (s ancho, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,19 (d, 2H). LRMS: m/z 424 (M-H), ES^-.
63	Prep. 62	(*S*)-metoxi-etilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,3 (s, 6H), 1,4-1,79 (m, 10H), 1,8 (t, 2H), 1,93 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 3,17 (m, 4H), 3,3 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 4,55 (t, 2H), 5,5 (s ancho, 1H), 6,7 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,2 (s, 1H). LRMS: M-H, 430. (ES^-)
64	Prep. 63	(*S*)-metoxi-etilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,40-2,23 (m, 15H), 2,43-2,63 (m, 1H), 2,80-2,95 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,03-3,57 (m, 3H), 3,60-3,83 (m, 2H), 5,99 (s ancho, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,30 (d, 2H). LRMS: M+H, 426. (TS^+)
65	Prep. 64	(*S*)-metoxi-etilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,17-2,17 (m, 17H), 2,40-2,58 (m, 1H), 2,98-3,57 (m, 7H), 3,61-3,77 (m, 2H), 5,93 (s ancho, 1H), 7,20-7,43 (m, 4H). LRMS: M+H, 440. (TS^+)

Ej.	Prec.	R^1	-X-Y	Datos
66	Prep. 65	(*S*)-metoxi-etilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,40-2,18 (m, 16H), 2,43-2,68 (m, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,26-3,48 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 5,83 (s ancho, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,20 (s, 1H). Anál. Encontrado C, 60,01; H, 7,60; N, 3,00%. $C_{22}H_{32}ClNO_5.0,75H_2O$ requiere C, 60,13; H, 7,68; N, 3,19%.
67	Prep. 66	(*S*)-metoxi-etilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,42 (d, 3H), 1,45-1,66 (8H), 1,74-1,80 (m, 2H), 1,82-1,95 (m, 3H), 1,97-2,02 (1H), 2,42-2,55 (m, 3H), 2,75 (dd, 1H), 3,20-3,27 (m, 6H), 3,31-3,36 (m, 2H), 4,80-4,87 (m, 1H), 5,77 (s ancho, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,93 (s, 1H). LRMS: M+Na, 440. (ES^+).

Alternativamente, el Ejemplo 22 se puede preparar como sigue:

Ácido *(2S)*-2-{[1-({[3-(4-clorofenil)propil]amino}carbonil)ciclopentil]metil}-4-metoxi-butanoico

A una solución del producto de la Preparación 22 (9,6 g, 21,2 mmol) en diclorometano (52 ml) se añadió ácido trifluoroacético (16,3 ml, 212 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3,75 horas bajo una atmósfera de N_2. Luego, se añadió a la reacción solución acuosa de carbonato de sodio (95 ml de una solución al 10% p/v) con agitación hasta que el pH de la capa acuosa estuvo entre pH 2 y 3. Luego se separaron las capas y la capa orgánica se extrajo con solución acuosa de carbonato de sodio (2 x 20 ml de una solución al 10% p/v). Las capas acuosas se combinaron y se añadió salmuera saturada (80 ml), seguida por 2-butanona (40 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con 2-butanona (2 x 50 ml). Luego las capas orgánicas combinadas se secaron por destilación azeotrópica a presión atmosférica a un volumen de 70 ml tras lo que ocurrió la cristalización y la mezcla se diluyó con 2-butanona (70 ml). Luego el producto se recogió por filtración y se secó a 50°C durante 65 horas a vacío para dar la sal de sodio bruta del compuesto del título como un sólido blanco (5,76 g) que

luego se purificó por recristalización como sigue. Al producto bruto se añadieron acetato de etilo (87 ml) y etanol (13 ml) y el material insoluble remanente se separó por filtración. Luego el etanol se separó por destilación azeotrópica a presión atmosférica (para separar 110 ml del disolvente) y se reemplazó con acetato de etilo (145 ml) tras lo que ocurrió la cristalización. Luego el producto cristalizado resultante se recogió por filtración a vacío para dar la sal de sodio pura del producto del título como un sólido cristalino blanco (4,51 g, 10,8 mmol, 51%); p.f. (acetato de etilo) 214-216°C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6 300 MHz) δ: 1,26-158 (m, 8H), 1,62-1,74 (m, 3H), 1,74-1,86 (m, 1H), 1,97-2,07 (m, 3H), 2,57 (t, 2H), 3,03 (q, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,13,3-27 (m, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 9,16 (t ancho, 1H); LRMS (ES negativa); 789 $[2M-H]^-$ (^{35}Cl), 394 $[M-H]^-$ (^{35}Cl). Para fines analíticos, el producto del título (es decir el ácido libre) se obtuvo disoviendo esta sal de sodio en agua, acidulando con ácido clorhídrico 5 M y extrayéndolo con diclorometano. La separación del disolvente por soplado de una corriente de nitrógeno sobre la muestra dio el producto del título; ^{1}H NMR (DMSO-d_6 300 MHz) δ: 1,22-1,80 (m, 11H), 1,81-1,96 (m, 2H), 1,96-2,08 (m, 1H), 2,93-2,27 (m, 1H), 2,53 (t, 2H), 3,03 (q, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,16-3,25 (m, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,51 (t, 1H); LRMS (ES negativa); 789 $[2M-H]^-$ (^{35}Cl), 394 $[M-H]^-$ (^{35}Cl); HPLC (columna: ChiralPak AS (25 x 0,46 cm); fase móvil: hexano/IPA/ácido acético (95/5/0,5 v/v/v); régimen de flujo: 1,0 ml/min; temperatura: ambiente; volumen de inyección: 20 µl; detección: UV a 200 nm; concentración de la muestra: 1,0 mg/ml preparado en fase móvil; tiempo de retención: enantiómero minoritario 11,4 min (5,7%), enantiómero mayoritario 14,3 min (94,3%).

Sales de sodio del Ejemplo 22

a) **Monohidrato**

Se añadió 1 ml de una solución al 3,9% de agua en isopropanol a la sal de sodio del Ejemplo 22 (200 mg). La suspensión resultante se agitó durante 12 días tras lo cual se aisló por filtración. El producto dio el siguiente modelo PXRD.

Ángulo °2-Theta	Intensidad %	Ángulo °2-Theta	Intensidad %	Ángulo °2-Theta	Intensidad %	Ángulo °2-Theta	Intensidad %
3,552	30,8	17,708	13,5	22,881	35	30,672	15
7,154	8	17,93	29	23,141	23,2	30,952	17,5
9,526	3,1	18,313	12	23,478	15,1	31,437	15,7
10,359	15,7	18,545	23,9	24,088	13,9	31,788	13,9
10,608	14,3	18,811	14	24,313	12,6	32,114	24,6
11,03	5	19,7	34,2	24,588	22,7	32,998	13,3
12,369	3,7	19,978	100	25,013	25,8	33,375	18,8
12,939	13,2	20,273	90,6	25,514	29,9	33,815	14
13,233	12,3	20,627	51,9	25,987	25,5	34,266	14,4
13,835	14,2	20,829	29,4	27,107	18,2	35,705	15,7
14,345	37,9	20,926	28,4	27,395	30,6	35,989	14,1
14,887	16	21,443	52,7	27,869	19,2	36,514	16,7
15,16	16,8	21,611	41,6	28,716	21	38,151	14,6
16,372	24,9	21,881	21,2	28,788	19	38,925	17
16,813	6,9	22,174	24,3	28,989	27,2	39,091	19
17,203	22,1	22,472	47,1	30,232	13,4	39,961	13
17,408	32,7						

La calorimetría de exploración diferencial (DSC) se realizó utilizando un instrumento Perkin-Elmer DSC-7 equipado con un cambiador automático de muestras. Se pesaron con precisión aproximadamente 3 mg de la muestra en una cubeta de aluminio de 50 microlitros y se cerró por presión con una tapa perforada. Las muestras se calentaron a razón de 20°C/minuto a lo largo de un intervalo de 40°C a 300°C con una purga de gas nitrógeno. Los resultados de deshidratación ocurrían entre 50 y 150°C y una fusión principal entre 212 y 225°C. El experto en la técnica apreciará que el punto de fusión puede variar fuera de este intervalo como resultado de una impureza de las muestras.

b) **Sal anhidra**

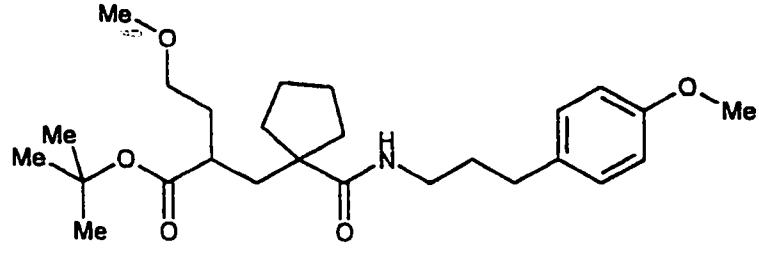
La sal de sodio del Ejemplo 22 dio el siguiente modelo PXRD.

Ángulo °2-Theta	Intensidad %	Ángulo °2-Theta	Intensidad %	Ángulo °2-Theta	Intensidad %	Ángulo °2-Theta	Intensidad %
5,463	12,2	17,714	95,6	22,735	30	28,926	23,8
6,654	100	18,083	31,7	23,36	56,5	29,802	23,5
7,546	66	18,64	28,8	24,126	31,9	30,454	30,7
9,336	31,3	18,902	82,4	24,388	45,2	30,885	29,2
10,953	9,7	19,696	40,1	24,72	25,8	31,48	21
11,571	55,9	20,406	33,9	25,298	26,7	32,66	16,8
12,56	10,9	20,502	31,8	25,579	20,4	34,027	23,1
13,287	22,9	20,683	45,4	26,718	17,6	34,494	17,6
15,125	33,6	20,942	31,5	27,151	24,2	36,011	19
15,667	60,3	21,559	92,6	27,46	22,7	36,997	17,4
16,403	17,2	21,898	66,2	27,737	20,2	38,704	21,2
17,024	62,2	22,274	36,6	28,56	27,1	39,961	18,7

PREPARACIONES

PREPARACIÓN 1

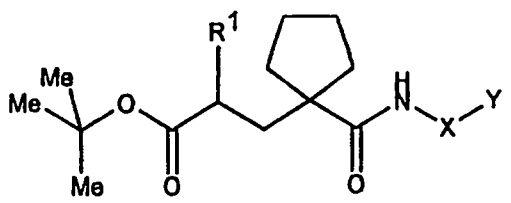
4-Metoxi-2-{[1-({[3-(4-metoxifenil)propil]amino}carbonil)ciclopentil]metil}butanoato de terc-butilo



El producto de la Preparación 68 (325 mg, 1,08 mmol), el producto de la Preparación 73 (178 mg, 1,08 mmol), HOBt (146 mg, 1,08 mmol), WSCDI (207 mg, 1,08 mmol) y trietilamina (0,3 ml, 2,16 mmol) se agitaron juntos en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluyó con

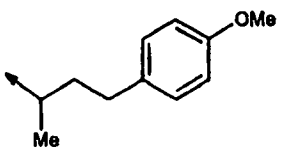
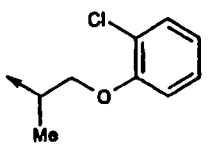
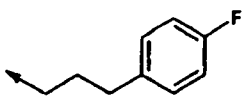
diclorometano (10 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna utilizando diclorometano, luego diclorometano:metanol 99:1 y luego diclorometano:metanol 98:2 (R_f 0,2) para dar el producto como un aceite amarillo (267 mg, 0,6 mmol); ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,4 (s, 9H), 1,6 (m, 5H), 1,8 (m, 4H), 2,0 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,6 (t, 2H), 3,2 (s, 3H), 3,3 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 5,7 (t, 1H), 6,8 (d, 2H), 7,0 (d, 2H); LRMS: m/z 448 ($M-H^+$).

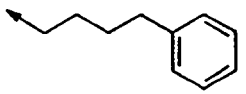
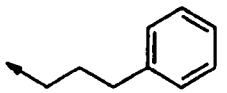
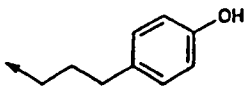
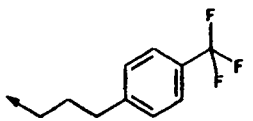
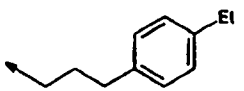
Los siguientes Ejemplos de fórmula (IVa), es decir los compuestos de fórmula general IV en la que prot es terc-butilo, se prepararon por métodos similares a la Preparación 1, a partir de los precursores indicados (véase la Tabla 2).

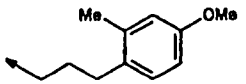
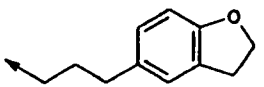
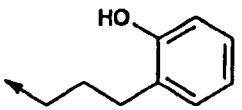
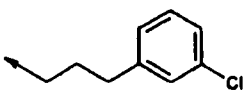
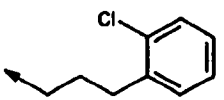


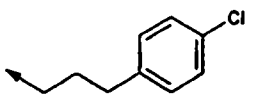
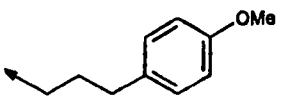
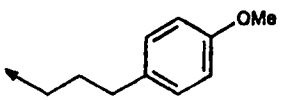
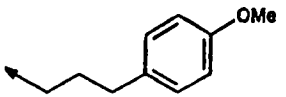
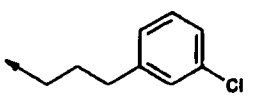
(IVa)

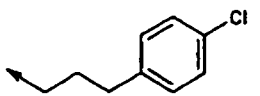
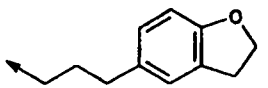
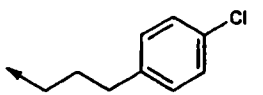
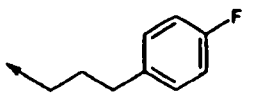
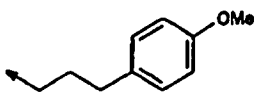
Tabla 2

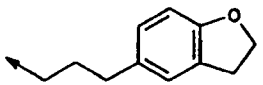
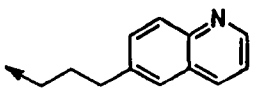
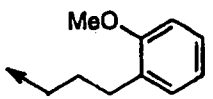
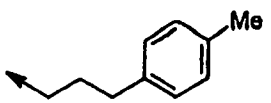
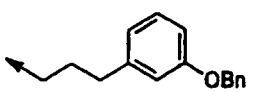
Prep.	Ácido precursor	Amina precursora	R^1	-X-Y	Datos analíticos
2	Prep. 68	Comercialmente disponible de ICN Biomedicals Inc.	metoxietilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,4 (s, 9H), 1,6-2,0 (m, 16H), 2,3 (m, 1H), 2,6 (t, 2H),3,2 (d, 3H), 3,3 (m, 3H), 3,7 (s, 3H), 4,0 (m, 1H), 5,5 (s ancho, 1H), 6,8 (d, 2H, 7,1 (d, 2H). LRMS: m/z 462 ($M-H^+$).
3	Prep. 68	Prep. 120	metoxietilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,4-1,45 (m, 10H), 1,5-1,7 (m, 6H), 1,7-1,8 (m, 2H), 1,9.-2,1 (m, 4H), 2,3-2,4 (m, 1H), 3,1 (d, 3H), 3,1-3,35 (m, 3H), 3,9-4,0 (m, 2H), 4,3-4,4 (m, 1H), 6,1-6,2 (m, 1H), 6,8-6,9 (s, 2H), 7,2 (t, 1H), 7,3 (d, 1H).
4	Prep. 68	US 4533655, Ejemplo 7A	metoxietilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,4 (s, 9H), 1,5 (m, 2H), 1,6 (m, 4H), 1,7 (dd, 3H), 1,8 (m, 2H), 1,9 (m, 3H), 2,3 (m, 1H), 2,6 (t, 2H), 3,1 (m, 1H), 3,2 (s, 3H), 3,3 (t, 2H), 5,9 (m, 1H), 6,9 (t, 2H), 7,1 (t, 2H). LRMS: m/z 436 ($M-H^+$).

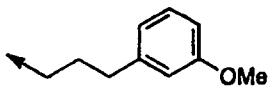
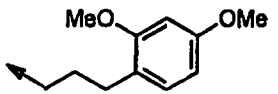
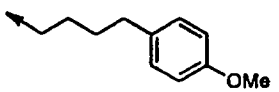
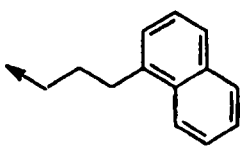
Prep.	Ácido precursor	Amina precursora	R^1	-X-Y	Datos analíticos
5	Prep. 68	Comercialmente disponible de Aldrich Chemical Company	metoxietilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,4 (s, 9H), 1,5-1,6 (m, 10H), 1,7 (m, 2H), 2,0 (m, 4H), 2,3 (m, 1H), 2,6 (t, 2H), 3,2 (s, 5H), 3,3 (t, 2H), 5,9 (s ancho, 1H), 7,1 (m, 3H), 7,2 (t, 2H), 10,4 (s ancho, 1H). LRMS: m/z 432 ($M-H^+$).
6	Prep. 68	Comercialmente disponible de Aldrich Chemical Company	metoxietilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,4 (s, 9H), 1,45 (m, 2H), 1,6 (m, 8H), 1,8 (m, 4H), 2,3 (m, 1H), 2,6 (t, 2H), 3,2 (s, 3H), 3,3 (m, 4H), 3,8 (s ancho, 1H), 7,1 (d, 3H), 7,2 (d, 2H). LRMS: m/z 418 ($M-H^+$).
7	Prep. 68	Bioorg. Med. Chem., 1997, 5, 1675-83	metoxietilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,4 (s, 10H), 1,6 (m, 10H), 1,8 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 2,6 (t, 2H), 3,2 (s, 3H), 3,3 (m, 4H), 5,7 (s ancho, 1H), 6,7 (d, 2H), 7,0 (d, 2H). LRMS: m/z 434 ($M-H^+$).
8	Prep. 68	Bioorg. Med. Chem., 1997, 5, 1675-83	metoxietilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,5 (s, 9H), 1,5-2,4 (m, 15H), 2,7 (m, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,3 (m, 4H), 5,9 (s, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,3 (m, 2H). LRMS: m/z 486 ($M-H^+$).
9	Prep. 68	Prep. 74	metoxietilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,2 (t, 3H), 1,4 (s, 11H), 1,6 (m, 9H), 1,8 (m, 3H), 1,9 (m, 2H), 2,3 (q, 1H), 2,6 (q, 4H), 3,2 (s, 3H), 3,3 (m, 2H), 3,35 (t, 2H), 5,8 (s ancho, 1H), 7,1 (s, 4H). LRMS: m/z 446 ($M-H^+$).

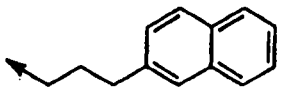
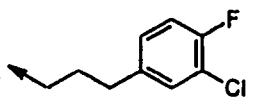
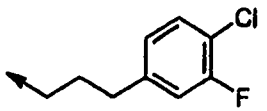
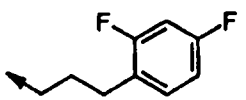
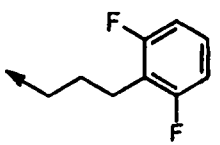
Prep.	Ácido precursor	Amina precursora	R^1	-X-Y	Datos analíticos
10	Prep. 68	Prep. 75	metoxietilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,4 (s, 9H), 1,45 (m, 2H), 1,5-2,03 (m, 12H), 2,28 (s, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,59 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,33 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 5,79 (s, 1H), 6,7 (m, 2H), 7,03 (d, 1H). LRMS: mz 462 ($M+H^+$).
11	Prep. 68	Prep. 76	metoxietilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,40 (s, 9H), 1,6 (m, 10H), 1,8 (m, 3H), 1,9 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 2,6 (t, 2H), 3,1 (t, 2H), 3,2 (s, 3H), 3,3 (q, 2H), 4,5 (t, 2H), 5,7 (m, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,0 (s, 1H). LRMS: m/z 460 ($M-H^-$).
12	Prep. 68	Comercialmente disponible de Xenobiotica	metoxietilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,4 (s, 10H), 1,5-1,7 (m, 6H), 1,7-1,85 (m, 4H), 1,9-2,0 (m, 3H), 2,3-2,4 (m, 1H), 2,6-2,7 (m, 2H), 3,2 (d, 2H), 3,3 (s, 3H), 3,3-3,4 (m, 2H), 6,3 (s ancho, 1H), 6,9 (t, 2H), 7,05 (dd, 2H). LRMS: m/z 434 ($M+H^+$).
13	Prep. 68	J. Med. Chem., 1996, 39 (20), 4017	metoxietilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,4 (s, 10H), 1,5-2,0 (m, 14H), 2,3-2,4 (m, 1H), 2,6 (t, 2H), 3,2 (s, 3H), 3,2-3,3 (m, 3H), 3,4-3,5 (m, 2H), 5,8 (s ancho, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,1-7,2 (m, 3H). LRMS: m/z 452 ($M+H^+$).
14	Prep. 68	Tet. Lett., 1999, 40, 2033-4	metoxietilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,4-1,45 (m, 10H),1,5-2,0 (m, 13H), 2,3-2,4 (m, 1H), 2,7 (t, 2H), 3,2 (s, 3H), 3,25-3,35 (m, 4H), 5,8 (s ancho, 1H), 7,05-7,3 (m, 4H). LRMS: m/z 452 ($M+H^+$).

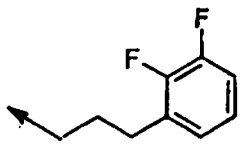
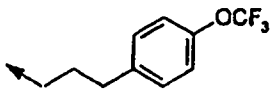
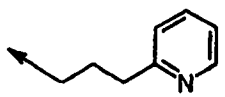
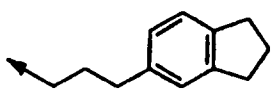
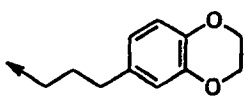
Prep.	Ácido precursor	Amina precursora	R^1	-X-Y	Datos analíticos
15	Prep. 68	J. Med. Chem., 1996, 39, 4942-51	metoxietilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,4 (s, 10H), 1,5-2,05 (m, 13H), 2,3-2,4 (m, 1H), 2,6 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,20-3,35 (m, 4H), 5,8 (s ancho, 1H), 7,1 (d, 2H), 7,2 (d, 2H). LRMS: m/z 452 ($M+H^+$).
16	Prep. 71	Prep. 73	(R)-propilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 0,8 (t, 3H), 1,2 (m, 6H), 1,4 (s, 9H), 1,4-1,9 (m, 10H), 2,2 (m, 1H), 2,5 (t, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 5,6 (s, 1H), 6,8 (d, 2H), 7,1 (d, 2H). LRMS: m/z 432 ($M-H^-$).
17	Prep. 70	Prep. 73	(R)-metilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,11 (t, 3H), 1,38-2,10 (m, 21H), 2,03 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,62 (t, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 5,73 (m, 1H), 6,83 (d, 2H), 7,12 (d, 2H).
18	EP 274234 B1, Ejemplo 35	Prep. 73	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,43 (m, 9H), 1,48 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,83 (m, 4H), 1,99 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 2,61 (t, 2H), 3,29 (q, 2H), 3,8 (s, 3H), 5,59 (m, 1H), 6,84 (d, 2H), 7,11 (d, 2H).
19	EP 274234 B1, Ejemplo 35	J. Med. Chem., 1996, 39 (20), 4017	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,36-1,50 (m, 11H), 1,62 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,94 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,59 (t, 2H), 3,25 (q, 2H), 5,61 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,15 (m, 3H).

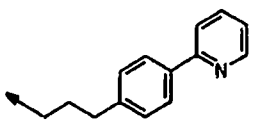
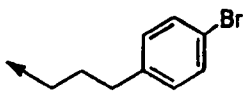
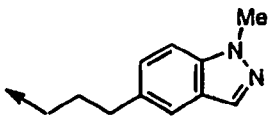
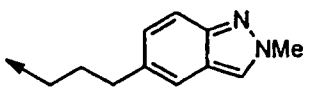
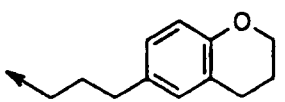
Prep.	Ácido precursor	Amina precursora	R^1	-X-Y	Datos analíticos
20	EP 274234 B1, Ejemplo 35	J. Med. Chem., 1996, 39, 4942-51	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,61-1,78 (m, 11H), 1,66 (m, 4H), 1,85 (m, 4H), 2,00 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,63 (t, 2H), 3,29 (q, 2H), 5,64 (m, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,26 (d, 2H).
21	EP 274234 B1, Ejemplo 35	Prep. 76	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,35-1,45 (m, 11H), 1,61 (m, 4H), 1,78 (m, 4H), 1,92 (m, 2H), 2,14 (t, 2H), 2,53 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 3,24 (q, 2H), 4,50 (t, 2H), 5,53 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,98 (s, 1H).
22	Prep. 69	J. Med. Chem., 1996, 39, 4942-51	(S)-metoxietilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,4 (s, 10H), 1,5-2,05 (m, 13H), 2,3-2,4 (m, 1H), 2,6 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,20-3,35 (m, 4H), 5,8 (s ancho, 1H), 7,1 (d, 2H), 7,2 (d, 2H). LRMS: m/z 452 ($M-H^-$). $[\alpha]_D$ +0,0 (MeOH, c 0,35). Anál. Encontrado C, 65,95; H, 8,66; N, 3,25. $C_{25}H_{38}NO_4Cl \cdot 0{,}18H_2O$ requiere C, 65,95; H, 8,49; N, 3,08%
23	Prep. 69	US 4533655, Ejemplo 7A	(S)-metoxietilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,4 (s, 9H), 1,5-2,0 (m, 14H), 2,2 (m, 1H), 2,5 (m, 2H), 3,2 (s, 3H), 3,2-3,3 (m, 4H), 5,8 (s ancho, 1H), 6,9 (m, 2H), 7,1 (m, 2H). LRMS: m/z 436 ($M-H^+$).
24	Prep. 69	Prep. 73	(S)-metoxietilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,4 (s, 9H), 1,5-2,0 (m, 15H), 2,3 (m, 1H), 2,6 (t, 2H), 3,2 (s, 3H), 3,2-3,3 (m, 3H), 3,3 (t, 2H), 3,7 (s, 3H), 5,7 (s ancho, 1H), 6,8 (d, 2H), 7,0 (d, 2H). LRMS: m/z 448 ($M-H^+$). HRMS m/z 448,3048 ($C_{26}H_{41}NO_5$ requiere 448,3058)

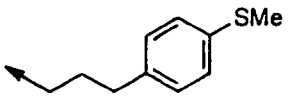
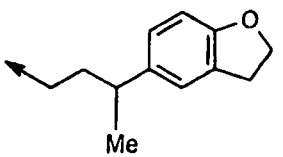
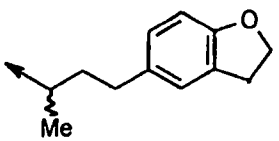
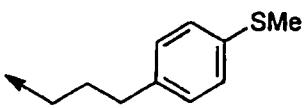
Prep.	Ácido precursor	Amina precursora	R^1	-X-Y	Datos analíticos
25	Prep. 69	Prep. 76	(S)-metoxietilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,40 (s, 9H), 1,50-2,03 (m, 16H), 2,30-2,39 (m, 1H), 2,57 (t, 2H), 3,16 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,32 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 5,78 (s ancho, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,0 (s, 1H). LRMS: m/z 460 ($M-H^-$). HRMS m/z 460,3064 ($C_{27}H_{42}NO_5$ requiere 460,3057).
26	EP 274234 B1, Ejemplo 35	Prep. 99	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,41 (s, 9H), 1,23-1,78 (m, 5H), 1,80-2,03 (m, 4H), 2,07-2,28 (m, 4H), 2,83 (dt, 2H), 3,00 (s ancho, 2H), 3,33 (q, 1H), 5,63 (s ancho, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,52-7,60 (m, 2H), 8,03 (dd, 2H), 8,84 (d, 1H). LRMS: ES^+ m/z 411 (M+H).
27	Prep. 68	Prep. 82	metoxietilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,40 (s, 10H), 1,60 (m, 6H), 1,80 (m, 2H), 2,01 (m, 4H), 2,45 (m, 1H), 2,6 (t, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,41 (m, 2H), 5,86 (s ancho, 1H), 6,90 (m ancho, 2H), 7,10 (m, 2H). LRMS: ES^+ m/z 448,8 (M+H)
28	Prep. 68	Prep. 83	metoxietilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,40 (s, 9H), 1,60 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 2,10 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,60 (t, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,40 (m, 4H), 5,81 (s ancho, 1H), 7,10 (s, 4H).
29	Prep. 68	Prep. 84	metoxietilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,61 (m, 10H), 1,90 (m, 4H), 2,01 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,60 (t, 3H), 3,20 (m, 5H), 3,30 (q, 2H), 5,01 (s, 2H), 5,80 (s ancho, 1H), 6,90 (m, 3H), 7,21 (t, 1H), 7,40 (m, 5H). LRMS: ES^+ m/z 468 (M+H)

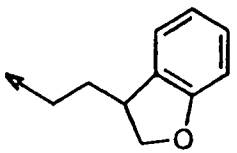
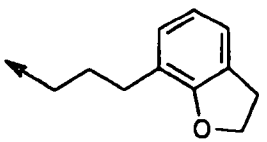
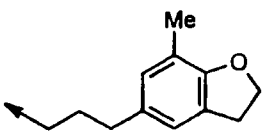
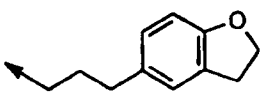
Prep.	Ácido precursor	Amina precursora	R^1	-X-Y	Datos analíticos
30	Prep. 68	Prep. 85	metoxietilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,40 (m, 10H), 1,60 (m, 6H), 1,80 (m, 4H), 2,01 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,59 (t, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 3,80 (d, 3H), 5,91 (s ancho, 1H), 6,21-6,39 (dd, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,11 (q, 1H). LRMS: ES^+ m/z 448 (M+H)
31	Prep. 68	Prep. 86	metoxietilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,39 (s, 10H), 1,55-1,61 (m, 4H), 1,63-1,81 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 2,05 (dd, 2H), 2,55 (t, 2H), 3,20 (q, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,30 (t, 2H), 3,78 (d, 6H), 5,88 (t ancho, 1H), 6,40 (m, 2H), 6,95 (d, 1H). LRMS: ES^+ m/z 478 (M+H).
32	Prep. 69	Prep. 107	(S)-metoxietilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,39-2,08 (25H, m), 2,34 (1H, m), 2,57 (2H, t), 3,20-3,28 (5H, m), 3,33 (2H, t), 3,78 (3H, s), 5,74 (1H, m), 6,81 (2H, d), 7,07 (2H, d).
33	EP 274234 B1, Ejemplo 35	Prep. 79	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,20 (s, 9H), 1,60 (m, 4H), 1,75 (m, 2H), 1,80-2,00 (m, 6H), 2,10 (m, 2H), 3,05 (t, 2H), 3,30 (m, 2H), 5,60 (s ancho, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,95 (d, 1H). LRMS: ES^+ m/z 410,2 (M+H).

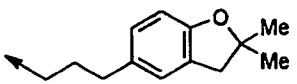
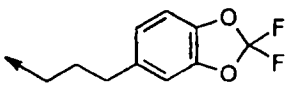
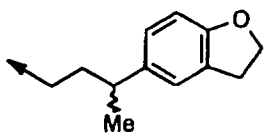
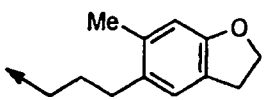
Prep.	Ácido precursor	Amina precursora	R^1	-X-Y	Datos analíticos
34	EP 274234 B1, Ejemplo 35	Prep. 78	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,40 (s, 9H), 4,42 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 2,80 (t, 2H), 3,30 (q, 2H), 5,60 (s ancho, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,75 (m, 3H). LRMS: ES^+ m/z 410,2 (M+H).
35	Prep. 69	Prep. 95	(S)-metoxietilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,4 (s, 9H), 1,55-1,81 (m, 11H), 1,8-2,0 (m, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,55 (t, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 3,30 (t, 2H), 5,82 (s ancho, 1H), 7,0 (dd, 2H), 7,18 (d, 1H). LRMS: ES^+ m/z 471 (M+H).
36	Prep. 69	Prep. 94	(S)-metoxietilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,41 (s, 9H), 1,55-2,06 (m, 13H), 2,15-2,21 (m, 1H), 2,32-2,38 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,25-3,35 (m, 4H), 5,81 (s ancho, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,22-7,24 (m, 1H). LRMS: TSP^+ m/z 470 (M+H).
37	Prep. 69	Prep. 77	(S)-metoxietilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,4 (s, 9H), 1,55-1,80 (m, 11H), 1,85-2,05 (m, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,60 (t, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,25 (t, 2H), 3,30 (t, 2H), 5,85 (s ancho, 1H), 6,75 (q, 2H), 7,10 (q, 1H). LRMS: ES^+ m/z 454 (M+H).
38	EP 274234 B1, Ejemplo 35	Prep. 97	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,41 (s, 9H), 1,50 (m, 2H), 1,67 (m, 4H), 1,75-1,90 (m, 4H), 2,0 (m, 2H), 2,20 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 3,28 (q, 2H), 5,80 (s ancho, 1H), 6,85 (t, 2H), 7,16 (m, 1H). LRMS: ES^+ m/z 396 (M+H).

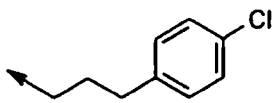
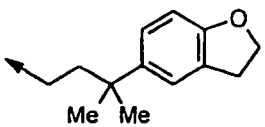
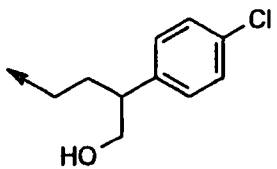
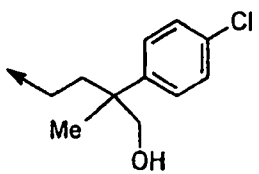
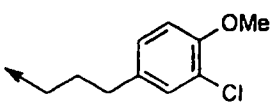
Prep.	Ácido precursor	Amina precursora	R^1	-X-Y	Datos analíticos
39	EP 274234 B1, Ejemplo 35	Prep. 96	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,42 (s, 9H), 1,50 (m, 2H), 1,67 (m, 4H), 1,78-1,90 (m, 4H), 2,0 (m, 2H), 2,20 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 3,30 (q, 2H), 5,85 (s ancho, 1H), 6,92-7,05 (m, 3H). LRMS: ES^+ m/z 396 (M+H).
40	EP 274234 B1, Ejemplo 35	Prep. 98	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,41 (s, 9H), 1,48 (m, 2H), 1,53 (m, 4H), 1,75-1,90 (m, 4H), 2,0 (m, 2H), 2,18 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 3,28 (q, 2H), 5,71 (s ancho, 1H), 7,10 (dd, 2H), 7,20 (dd, 2H). LRMS: ES^+ m/z 444 (M+H).
41	Prep. 69	Prep. 108	(S)-metoxietilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,38-2,10 (23H, m), 2,38 (1H, m), 2,88 (2H, t), 3,27-3,38 (7H, m), 6,45 (1H, m), 7,10-7,22 (2H, m), 7,61 (1H, m), 8,54 (1H, d).
42	EP 274234 B1, Ejemplo 35	Prep. 117	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,41 (s, 9H), 1,58 (s ancho, 4H), 1,72-1,82 (m, 4H), 1,86-1,92 (m, 2H), 1,96-2,05 (m, 2H), 2,10 (t, 2H), 2,54 (t, 2H), 2,83 (s ancho, 4H), 3,20-3,30 (m, 2H), 5,52 (s ancho, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,07 (d, 1H). LRMS: TSP^+ m/z 400 (M+H).
43	Prep. 69	Prep. 81	(S)-metoxietilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,39-2,08 (23H, m), 2,38 (1H, m), 2,58 (2H, t), 3,23-3,39 (7H, m), 4,23 (3H, s), 5,78 (1H, m), 6,63-6,72 (2H, m), 6,79 (1H, d).

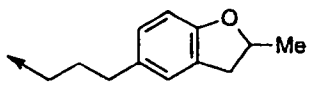
Prep.	Ácido precursor	Amina precursora	R^1	-X-Y	Datos analíticos
44	Prep. 69	Prep. 80	(S)-metoxietilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,38-2,10 (23H, m), 2,39 (1H, m), 2,73 (2H, t), 3,06-3,41 (7H, m), 5,83 (1H, m), 7,19-7,35 (3H, m), 7,69-7,78 (2H, m), 7,94 (2H, d), 8,68 (1H, d).
45	EP 274234 B1, Ejemplo 35	Prep. 119	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,40 (s, 9H), 1,42-1,44 (m, 2H), 1,58-1,63 (m, 4H), 1,72-1,81 (m, 4H), 1,95-1,98 (m, 2H), 2,15 (t, 2H), 2,55 (t, 2H), 3,20-3,26 (m, 2H), 5,57 (s ancho, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,35 (d, 2H). LRMS: ES^+ m/z 461 (M + Na).
46	EP 274234 B1, Ejemplo 35	Prep. 113	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,39-1,52 (11H, m), 1,63 (4H, m), 1,79-2,01 (6H, m), 2,18 (2H, t), 2,78 (2H, t), 3,32 (2H, q), 4,06 (3H, s), 5,61 (1H, m), 7,23 (1H, d), 7,33 (1H, d), 7,52 (1H, s), 7,90 (1H, s).
47	EP 274234 B1, Ejemplo 35	Prep. 90	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,35-1,50 (m, 11H), 1,62 (m, 4H), 1,72-2,02 (m, 6H), 2,18 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 3,31 (q, 2H), 4,21 (s, 3H), 5,60 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,80 (s, 1H).
48	EP 274234 B1, Ejemplo 35	Prep. 88	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0,83 (t, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,18-1,49 (m, 4H), 1,70-1,84 (m, 4H), 1,85-2,01 (m, 4H), 2,03-2,18 (m, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 3,22 (q, 2H), 4,11 (t, 2H), 5,60 (s ancho, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,84 (d, 1H). LRMS: M + H, 416 (ES^+).

Prep.	Ácido precursor	Amina precursora	R^1	-X-Y	Datos analíticos
49	EP 274234 B1, Ejemplo 35	Prep. 100	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,39 (s, 9H), 1,40-1,45 (m, 2H), 1,58-1,63 (m, 4H), 1,76-1,80 (m, 4H), 1,89-1,95 (m, 2H), 2,05-2,12 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,66 (t, 2H), 3,25 (dt, 2H), 5,56 (s ancho, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,15 (d, 2H). LRMS: M + Na, 428 (ES^+).
50	EP 274234 B1, Ejemplo 35	Prep. 133	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,20 (d, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,50-1,80 (m, 12H), 2,10 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,1 (t, 2H), 3,20 (m, 1H), 4,50 (t, 2H), 5,40 (s ancho, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,0 (s, 1H). LRMS: M + H, 415,8 (TS^+).
51	EP 274234 B1, Ejemplo 35	Prep. 141	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,10 (d, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,45 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,65 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,50 (t, 2H), 3,10 (t, 2H), 4,00 (m, 1H), 4,50 (t, 2H), 5,40 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,95 (s, 1H). LRMS: M + H, 415,8 (TS^+).
52	Prep. 69	Prep. 100	(*S*)-metoxietilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,40 (s, 9H), 1,41-1,43 (m, 2H), 1,56-2,00 (m, 12H), 2,26-2,36 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,58 (t, 2H), 3,21-3,28 (m, 5H), 3,30 (t, 2H), 5,73 (s ancho, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,15 (d, 2H). LRMS: M + Na, 486 (ES^+).

Prep.	Ácido precursor	Amina precursora	R^1	-X-Y	Datos analíticos
53	EP 274234 B1, Ejemplo 35	Prep. 131	H		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,42 (s, 9H), 1,44-1,55 (m, 2H), 1,58-1,70 (m, 3H), 1,75-1,88 (m, 4H), 1,90-2,01 (m, 4H), 2,18 (t, 2H), 3,35 (m, 2H), 4,27 (t, 1H), 4,62 (t, 1H), 5,72 (s ancho, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,88 (t, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,18 (dd, 1H). LRMS: MNa^+, 410 (ES^+).
54	Prep. 69	Prep. 100	(*S*)-metoxietilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,40 (s, 9H), 1,42-1,48 (m, 2H), 1,54-1,80 (m, 9H), 1,88-2,03 (m, 4H), 2,29-2,35 (m, 1H), 2,57-2,60 (m, 2H),3,15-3,21 (m, 4H), 3,23 (s, 3H),3,30 (t, 2H), 4,53 (t, 2H), 6,11 (s ancho, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,01 (d, 1H). LRMS: M + Na, 482 (ES^+).
55	Prep. 69	Prep. 90a	(*S*)-metoxietilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,40 (s, 9H), 1,50-2,00 (m, 14H), 2,10 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,50 (t, 2H), 3,10 (t, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,30 (m, 4H), 4,50 (t, 2H), 5,70 (s ancho, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,80 (s, 1H). LRMS: M + H, 474,6 (TS^+).
56	EP 0342850, véase también *Tet. Letts.*, 1999, 40, 2187	Prep. 76	(*S*)-metoxietoxi-metilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,41 (s, 9H), 1,57-2,03 (m, 16H), 2,58 (t, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,11-3,57 (m, 8H), 4,53 (t, 2H), 5,98 (s ancho, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,01 (s, 1H). LRMS: M + H, 490 (ES^+).

Prep.	Ácido precursor	Amina precursora	R^1	-X-Y	Datos analíticos
57	EP 0342850, véase también *Tet. Letts.*, 1999, 40, 2187	Prep. 87	(*S*)-metoxietoxi-metilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,36 (s, 9H), 1,40 (s, 6H), 1,56-1,62 (m, 4H), 1,67-1,79 (m, 3H), 1,86-1,99 (m, 3H), 2,50-2,56 (m, 3H), 2,94 (s, 2H), 3,19-3,27 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,38 (dd, 1H), 3,43-3,45 (m, 2H), 3,50-3,54 (m, 3H), 5,92 (s ancho, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,91 (s, 1H). LRMS: M + Na, 540 (ES^+).
58	Prep. 70	Prep. 89	(*R*)-metilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,10 (d, 3H), 1,35-1,52 (m, 13H), 1,53-1,63 (m, 5H), 1,65-1,95 (m, 3H), 1,96-2,15 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 5,85 (s ancho, 1H), 6,82-6,98 (m, 3H). LRMS: M + H (454) MNa^+ (476) ES^+.
59	Prep. 69	Prep. 133	(*S*)-metoxietilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,20 (d, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,50-1,90 (m, 14H), 2,30 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,15 (t, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,30 (t, 2H), 4,50 (t, 2H), 5,65 (s ancho, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,0 (s, 1H). LRMS: M + H, 474,3 (TS^+).
60	Prep. 69	Prep. 91	(*S*)-metoxietilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,40 (s, 9H), 1,50-2,00 (m, 14H), 2,20 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,55 (t, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,30 (m, 7H), 4,50 (t, 2H), 5,80 (s ancho, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,90 (s, 1H). LRMS: M + H, 474,4 (TS^+).

Prep.	Ácido precursor	Amina precursora	R^1	-X-Y	Datos analíticos
61	EP 0342850, véase también *Tet. Letts.*, 1999, 40, 2187	*J. Med. Chem.*, 1996, 39, 4942-4951	(*S*)-metoxietoxi-metilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,40 (s, 9H), 1,42 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,70 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 2,50 (m, 1H), 2,55 (t, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,50 (m, 3H), 6,05 (s ancho, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,17 (d, 2H). LRMS: M+H, 483,8 (TS^+).
62	Prep. 69	Prep. 146	(*S*)-metoxietilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,35 (s, 6H), 1,4 (s, 9H), 1,5-1,65 (m, 8H), 1,7-1,9 (m, 6H), 2,3 (m, 1H), 3,1 (q, 2H), 3,2 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,35 (t, 2H), 4,53 (t, 2H), 5,45 (s ancho, 1H), 6,7 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,2 (s, 1H).
63	Prep. 69	Prep. 148	(*S*)-metoxietilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,30-2,20 (m, 23H), 2,38 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 3,11-3,39 (m, 7H), 3,72 (m, 2H), 5,90 (m, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,26 (d, 2H).
64	Prep. 69	Prep. 152	(*S*)-metoxietilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,41 (s, 9H), 1,26-2,02 (m, 17H), 2,26-2,38 (m, 1H), 3,00-3,11 (m, 1H), 3,12-3,22 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,27-3,39 (m, 2H), 3,65-3,73 (m, 2H), 5,97 (s ancho, 1H), 7,26-7,37 (m, 4H).
65	Prep. 69	Prep. 123	(*S*)-metoxietilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,20-2,00 (m, 23H), 2,34 (m ancho, 1H), 2,57 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,24-3,37 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,10 (q, 2H), 5,80 (s ancho, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,18 (s, 1H).

Prep.	Ácido precursor	Amina precursora	R^1	-X-Y	Datos analíticos
66	Prep. 69	Prep. 92	(*S*)-metoxietilo		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,39-1,46 (m, 14H), 1,56-2,02 (m, 12H), 2,30-2,46 (m, 1H), 2,55 (dd, 2H), 2,76 (dd, 1H), 3,23-3,32 (m, 8H), 4,83-4,93 (m, 1H), 5,76 (s ancho, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,97 (s, 1H). LRMS: M + Na, 496 (ES^+).

Alternativamente, la Preparación 22 se hizo como sigue:

A una solución de 1,1'-carbonildiimidazol (73,9 g, 0,45 mol) en acetato de isopropilo secado azeotrópicamente (339 ml) se añadió la solución de acetato de isopropilo del producto de la Preparación 69 con agitación a 60°C bajo una atmósfera de N_2 a lo largo de un período de 1,5 horas. Luego las líneas de transferencia se lavaron con acetato de isopropilo seco (50 ml). Luego la solución resultante se agitó a 60°C durante 4,5 horas más y después la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. Luego a la solución resultante se añadió trietilamina (46,1 g, 0,46 mol), seguido por hidrocloruro de 3-(4-clorofenil)-propilamina (J. Med. Chem., 1996, 39, 4942-51) (94,3 g, 0,46 mol). Luego la mezcla resultante se calentó a 60°C durante 7 horas antes de enfriarla a temperatura ambiente. Luego se añadió agua desionizada (100 ml) a la mezcla de reacción con agitación, seguida por ácido clorhídrico acuoso (190 ml de una solución 5 M) hasta que el pH de la capa acuosa estuvo entre pH 2 y 3. Luego la capa acuosa se separó y la capa orgánica se lavó con carbonato de potasio acuoso (50 ml de una solución 0,5 M). La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con solución de salmuera saturada (100 ml). Luego la capa acuosa se separó y la fase orgánica se concentró por destilación a vacío para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (200,3 g, 443 mmol, 98% de rendimiento); ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 300 MHz) δ: 1,45 (s, 9H), 1,45-1,56 (m, 1H), 1,56-1,74 (m, 6H), 1,74-2,11 (m, 7H), 2,32-2,43 (m, 1H), 2,64 (t, 2H), 3,22-3,30 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,30-3,38 (m, 2H), 5,75-3,85 (m ancho, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,26 (d, 2H); LRMS (ES positiva): m/z 452 $[M+H]^+$ (^{35}Cl).

Alternativamente, se preparó 3-(4-clorofenil)propilamina como sigue:

A una solución agitada del material de partida de la etapa b) anterior (11,3 g, 62 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml) se añadió complejo de borano y sulfuro de dimetilo (30 ml) y el conjunto se mantuvo a reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con metanol (100 ml), se concentró a vacío y se mantuvo a reflujo durante 4 h en HCl 3 M (200 ml). La capa acuosa se concentró a vacío a 50 ml, el precipitado se separó por filtración y se secó a presión reducida para dar el producto del título como un polvo blanco (10,1 g, 59,7 mmol, 96%); ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 1,9 (quin., 2H), 2,65 (t, 2H), 2,9 (t, 2H), 7,2 (d, 2H), 7,25 (d, 2H).

Preparación de materiales de partida

a) **3-(4-Clorofenil)propanoato de metilo**

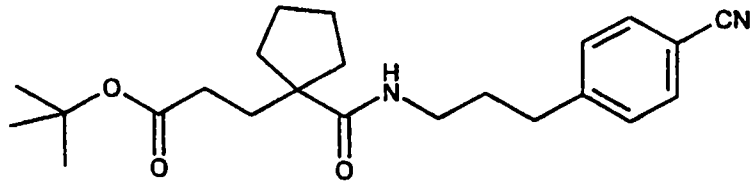
A una solución agitada de ácido 3-(4-clorofenil)propanoico (comercialmente disponible de Maybridge) (14,5 g, 77,1mmol) en metanol (400 ml) se añadió cloruro de acetilo (50 ml) y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 20 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar antes de ser concentrada a presión reducida. Luego el residuo se disolvió en DCM (200 ml) y se lavó con solución de hidróxido de sodio 1 M (100 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró a vacío para dar el producto del título como un aceite pardo (15,7 g, 77 mmol, 100%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,55 (t, 2H), 2,9 (t, 2H), 3,6 (s, 3H), 7,1 (d, 2H), 7,2 (d, 2H).

b) **3-(4-Clorofenil)propanamida**

El producto de la etapa a) anterior (15 g, 75,7 mmol) se disolvió en metanol (400 ml) antes de ser enfriado a 0°C. Luego se burbujeó amoníaco gaseoso a través de la mezcla de reacción durante 4 horas y la reacción se dejó agitar durante 3 días. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo se trituró con pentano caliente. El sólido remanente se secó a vacío para dar el producto del título como un polvo blanco (11,32 g, 61,8 mmol, 82%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,45 (t, 2H), 2,9 (t, 2H), 5,3 (s ancho, 1H), 5,5 (s ancho, 1H), 7,1 (d, 2H), 7,2 (d, 2H).

PREPARACIÓN 67

[1-({[3-(4-Cianofenil)propil]amino}carbonil)ciclopentil]acetato de terc-butilo

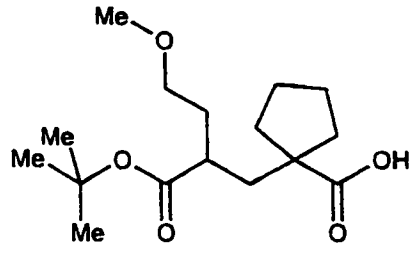


El producto de la Preparación 45 (44 mg, 0,1 mmol) y Cu(I)CN (13,4 mg,

0,15 mmol) se recogieron en DMF (0,5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó a aproximadamente 130°C durante 16 h. Después de este tiempo, se añadieron 13 g más de Cu(I)CN y la temperatura se elevó a 145°C durante 16 h. Después de este tiempo, se añadieron a la solución 26 mg finales de Cu(I)CN y el conjunto se calentó a 160°C durante 24 h. La reacción se inactivó por adición de agua y los materiales orgánicos se extrajeron con EtOAc (50 ml), se lavaron con salmuera y se secaron ($MgSO_4$) y evaporaron para dar un aceite amarillo. Este aceite se sometió a purificación por TLC preparativa utilizando pentano:EtOAc 7:3 como eluyente para dar el producto del título, 6 mg (16%); ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,40 (s, 9H), 1,45-1,49 (m, 2H), 1,62-1,64 (m, 4H), 1,79-1,83 (m, 4H), 1,94-2,00 (m, 2H), 2,12-2,17 (m, 2H), 2,65 (t, 2H), 3,22-3,35 (m, 2H), 5,65 (s ancho, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,54 (d, 2H); LRMS: m/z (ES^+) 407 (M + Na).

PREPARACIÓN 68

Ácido 1-[2-(terc-butoxicarbonil)-4-metoxibutil]ciclopentanocarboxílico



Se añadió una solución de 3-(1-carboxiciclopentil)propanoato de terc-butilo (12 g, 49,5mmol) (véase el documento EP 274234 B1, Ejemplo 35) en tetrahidrofurano (100 ml) a una solución agitada de diisopropilamiduro de litio (130 ml) en una mezcla de hexano (52 ml) y tetrahidrofurano (200 ml) a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 1 hora, se añadió una solución de éter 2-bromoetilmetílico en tetrahidrofurano (100 ml) manteniendo la temperatura a -78°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se inactivó con agua (100 ml) y se aciduló a pH 1 con ácido clorhídrico 2 M, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío para dar el ácido bruto que se cromatografió sobre sílice. La elución con proporciones incrementadas de metanol en diclorometano

(diclorometano neto a 1:50) dio un aceite (7,7 g, 25,6 mmol, 52%); Rf 0,3 metanol, diclorometano 1:20; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,4 (s, 9H), 1,4-1,7 (m, 7H), 1,75-1,95 (m, 2H), 2,0-2,15 (m, 3H), 2,3-2,4 (m, 1H), 3,3 (s, 3H), 3,3-3,4 (m, 2H); LRMS: m/z 299 ($M-H^+$).

Alternativamente, el compuesto de la Preparación 68 se obtuvo como sigue:

A una mezcla de heptano (41,2 l) y agua (30,9 l) se añadió el producto de la etapa b) anterior (5,15 kg, 12,9 mol). Luego se añadió con agitación ácido clorhídrico acuoso diluido (2,6 l de una solución 5 M) hasta que el pH de la capa acuosa estuvo entre pH 2 y 3. Las capas se separaron y luego la fase acuosa se extrajo con heptano (20,6 l). Luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera saturada (15,5 l) y después se concentraron por destilación a presión atmosférica para dar el compuesto del título (3,90 kg, 13,0 mol, 100% de rendimiento) como una solución en heptano (peso total de la solución 44,0 kg). Se pudo recoger una alícuota y el disolvente se separó a vacío para dar una muestra analítica; ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 300 MHz) δ: 1,42 (s, 9H), 1,45-1,58 (m, 2H), 1,58-1,70 (m, 5H), 1,70-1,90 (m, 2H), 2,03-2,18 (m, 3H), 2,32-2,46 (m, 1H), 3,27 (s, 3H),3,35 (t, 2H); LRMS (EI): m/z 244 [M-C4H8]+, 227 [M-C4H9O]+, 199 [M-C4H9O2C]+; GC (programa del inyector: temperatura inicial 0°C, intervalo 150°C/min, temperatura final 230°C; programa del horno: temperatura inicial 100°C, intervalo 10°C/min, temperatura final 230°C, tiempo final 10 min; columna, PB-21 25 m x 0,25 mm ID x 0,25 um FT; detector FID) RT 16,1 min.

Preparación de materiales de partida

a) **Ácido 1-[2-(terc-butoxicarbonil)-4-metoxibutil]ciclopentanocarboxílico bruto**

A una solución del diisopropilamiduro de litio comercialmente suministrado (9,63 kg de una solución 2 M en tetrahidrofurano/n-heptano/etilbenceno, 23,7 mol) en 1,2-dimetoxietano (25 l) a -10°C bajo una atmósfera de N_2, se añadió una solución de ácido 1-(3-terc-butoxi-3-oxopropil)ciclopentanocarboxílico (documento EP 274234 B1 - véase el Ejemplo 35) (2,5 kg, 10,3 mol) en 2,3-dimetoxietano (12,5 l) con agitación a lo largo de un período de 4 horas mientras que se mantenía la temperatura

de reacción a -10°C. El depósito colector se lavó con 1,2-dimetoxietano (2,5 l) y éste se añadió a la reacción. Luego la mezcla de reacción se dejó agitar a -10°C durante 1,75 horas. A la solución resultante se añadió una solución de éter 2-yodoetilmetílico (2,73 g, 14,4 mol) en 1,2-dimetoxietano (10 l) a lo largo de un período de 1,75 horas. Luego la reacción se agitó a esta temperatura durante 4 horas antes de calentarla a 20°C a lo largo de un período de 4 horas. Después de agitar a esta temperatura durante 8 horas, la reacción se inactivó por la adición de cloruro de amonio acuoso (25 l de una solución 2,8 M) y luego se añadió acetato de etilo (12,5 l). Después se añadió con agitación ácido clorhídrico acuoso (10 l de una solución 5 M) para ajustar el pH entre 2 y 3. Las dos fases se mezclaron y luego se separaron. Luego la fase orgánica se extrajo tres veces con solución acuosa de carbonato de potasio (solución 0,3 M; 37,5 l, 12,5 l y luego 6,25 l). A las fases acuosas combinadas se añadió luego n-heptano (15,6 l) y ácido clorhídrico acuoso (14,5 l de una solución 5 M) con agitación hasta que el pH de la capa acuosa estuvo entre 2 y 3. Luego las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con n-heptano (15,6 l). Luego las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3,1 l) y después se concentraron a vacío para dar el compuesto bruto del título (2,50 kg, 8,32 mmol, 81% de rendimiento) como una solución en n-heptano (21,8 kg en peso de la solución total).

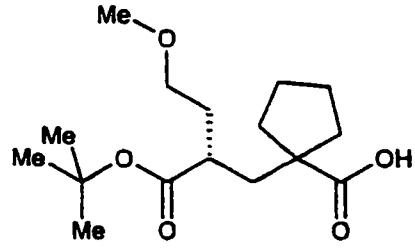
b) **1-[2-terc-Butoxicarbonil)-4-metoxibutil]ciclopentanocarboxilato de ciclohexanaminio**

Una solución del producto bruto de la etapa a) anterior en n-heptano (5,51 kg, 18,3 mol en una solución total de 41,4 kg en peso) se concentró por destilación a presión atmosférica para separar 20 l de n-heptano. A la solución resultante se añadió ciclohexilamina (1,82 kg, 18,4 mol) como una solución en n-heptano (9,9 l) a lo largo de un período de 0,5 horas. Luego las líneas de transferencia se lavaron con n-heptano (1,1 l) y éste se añadió a la reacción. Luego la suspensión resultante se granuló con agitación a 22°C durante un período de 19,5 horas. El producto se recogió por filtración y se lavó con n-heptano (2 x 11,0 l) y el sólido resultante se secó a vacío a 50°C durante 20 horas. El sólido blanquecino resultante (6,2 g, 15,5 mol) se

suspendió en acetato de isopropilo (37,2 l) y la suspensión resultante se calentó a 80°C hasta que se obtuvo una solución clara. Luego la solución resultante se enfrió a 50°C y se añadió una muestra del compuesto del título cristalizado auténtico (1,0 g) para sembrar la cristalización. Luego la suspensión cristalina se enfrió a 20°C a lo largo de 4 horas y después se granuló a esta temperatura durante 0,5 horas. Luego el producto se recogió por filtración y se lavó con n-heptano (2 x 6,2 l) antes de ser secado a vacío a 45°C durante 11 horas. Luego el sólido blanco resultante (5,5 kg, 13,8 mol) se suspendió en acetato de isopropilo (55,0 l) y se calentó a 80°C hasta que se obtuvo una solución cara. Luego la solución resultante se enfrió a 50°C y se añadió una muestra del compuesto del título cristalizado auténtico (1,0 g) para sembrar la cristalización. Luego la suspensión cristalina se enfrió a 20°C a lo largo de 4 horas y después se granuló a esta temperatura durante 22,5 horas. Luego el producto se recogió por filtración y se lavó con n-heptano (2 x 5,5 l) antes de ser secado a vacío a 45°C durante 16,5 horas para dar el producto del título (5,15 kg, 12,9 mol, 94% de rendimiento); p.f. (heptano) 121°C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz), δ: 1,06-1,37 (m, 7H), 1,42 (s, 9H), 1,50-1,67 (m, 5H), 1,67-1,86 (m, 5H), 1,86-2,18 (m, 5H), 2,30-2,58 (m, 1H), 2,80-2,93 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,35 (q, 2H), 7,29 (s ancho, 3H); Anál. Encontrado C, 66,20; H, 10,26; N, 3,50; $C_{22}H_{41}NO_5$ requiere C, 66,13; H, 10,34; N, 3,51%.

PREPARACIÓN 69

Ácido 1-[(2*S*)-2-(terc-butoxicarbonil)-4-metoxibutil]ciclopentanocarboxílico



El producto de la Preparación 68 y (+)-pseudoefedrina se recristalizaron nueve veces en hexano para dar un sólido cristalino blanco. La sal se disolvió en

acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 0,5 M, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío, obteniéndose el (S)-ácido con 31% de rendimiento como un aceite amarillo pálido con una pureza enantiomérica >90% ee (exceso enantiomérico) por análisis NMR del pico δ 3,3 de la sal de (+)-pseudoefedrina; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,4 (s, 9H), 1,4-1,7 (m, 7H), 1,75-1,9 (m, 2H), 2,02-2,15 (m, 3H), 2,35-2,45 (m, 1H), 3,3 (s, 3H), 3,3-3,4 (m, 2H); $[\alpha]_D$ -5,2 (EtOH, c 1,2).

Alternativamente, la Preparación 69 se preparó como sigue:

A una solución del producto de la Preparación 68 (3,90 kg, 13,0 mol) en heptano (58,5 l, peso total de la solución 44,0 kg) se añadió (1*S*,2*S*)-(+)-pseudoefedrina (2,13 kg, 12,9 mol) bajo una atmósfera de nitrógeno a 20°C. Luego la suspensión se calentó a 70°C con agitación hasta que se obtuvo una solución clara. Luego la solución se enfrió a 40°C y se añadió una muestra del compuesto del título cristalizado auténtico (0,8 g) para sembrar la cristalización. La temperatura de esta mezcla se mantuvo a 40°C durante 2 horas y luego la suspensión se enfrió a 20°C a lo largo de 6 horas. Luego el producto se recogió por filtración y se lavó con heptano (2 x 2,3 l) y después se secó a vacío durante 22 horas a 50°C para dar 1-[(2*S*)-2-(terc-butoxicarbonil)-4-metoxibutil]ciclopentanocarboxilato de (1*S*,2*S*)-1-hidroxi-N-metil-1-fenil-2-propanaminio (3,20 kg, 6,87 mol, 53% de rendimiento como una mezcla 86:14 de sales diastereoisómeras como se midieron por ^{1}H NMR). Luego el producto (3,20 kg, 6,87 mmol) se suspendió en heptano (30 l) y se calentó a 70°C hasta que se obtuvo una solución clara. Luego la solución resultante se enfrió a 58°C y se añadió una muestra del compuesto del título cristalizado auténtico (1,0 g) para sembrar la cristalización. Luego la solución se calentó a 58°C durante 1 hora y después se enfrió a 20°C a lo largo de 6 horas. Luego la suspensión se granuló a 20°C durante 12 horas. Luego el producto se recogió por filtración y se lavó con heptano (2 x 2 l). El secado en un horno a vacío a 50°C durante 22,5 horas dio 1-[(2*S*)-2-(terc-butoxicarbonil)-4-metoxibutil]ciclopentanocarboxilato de (1*S*,2*S*)-1-hidroxi-N-metil-1-fenil-2-propanaminio como un sólido cristalino blanco (2,35 kg, 5,0 mol, 73% de rendimiento). p.f. (heptano); 95°C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz), δ: 1,08 (d, 3H), 1,48 (s, 10H), 1,56-1,74 (m, 4H), 1,74-1,90 (m, 2H), 1,90-2,03 (m, 2H), 2,03-2,27 (m, 2H), 2,4-2,53 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 3,08 (dq, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,38 (q, 2H), 4,58 (d, 1H), 7,27-7,45 (m, 5H), 7,70 (s ancho, 3H); Anál. encontrado C,

67,06; H, 9,35; N, 3,04; $C_{26}H_{43}NO_6$ requiere C, 67,07; H, 9,31; N, 3,01%. El compuesto del título se obtuvo por descomposición de la sal como sigue. A una suspensión agitada de 1[(2*S*)-2-(terc-butoxicarbonil)-4-metoxibutil]ciclopentano-carboxilato de (1*S*,2*S*)-1-hidroxi-N-metil-1-fenil-2-propanaminio (210 g, 0,45 mmol) en agua desionizada (1,26 l) y acetato de isopropilo (1,47 l) se añadió ácido clorhídrico acuoso (99,5 ml de una solución 5 M, 0,50 mol) hasta que el pH de la capa acuosa estuvo entre pH 2 y 3. Luego las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de isopropilo (630 ml). Luego los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con solución de salmuera saturada (420 ml). Luego la fase orgánica se concentró por destilación a presión atmosférica (para separar 1,4 l de acetato de isopropilo) para dar el compuesto del título como una solución en acetato de isopropilo que se utilizó directamente en la etapa siguiente. Se puede recoger una alícuota y separar el disolvente para dar una muestra analítica; ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 300 MHz) δ: 1,44 (s, 9H), 1,48-1,59 (m, 2H), 1,59-1,72 (m, 5H), 1,72-1,93 (m, 2H), 2,03-2,18 (m, 3H), 2,35-2,46 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,38 (t, 2H); LRMS (EI): m/z 244 $[M-C_4H_8]^+$, 227 $[M-C_4H_9O]^+$, 199 $[M-C_4H_9O_2C]^+$; GC (programa del inyector: temperatura inicial 0°C, velocidad 150°C/min, temperatura final 230°C; programa del horno: temperatura inicial 100°C, velocidad 10°C/min, temperatura final 230°C, tiempo final 20 min; columna, BP-21 25 m x 0,25 mm ID x 0,25 um FT; detección FID) tiempo de retención 16,0 min; HPLC (columna: ChiralPak AD (25 x 0,46 cm); fase móvil: hexano/IPA/ácido acético (98/2/0,1 v/v/v); fase móvil de enjuagado: hexano/IPA/DEA (80/20/0,5 v/v/v); intervalo de flujo: 1,0 ml/min; temperatura: ambiente; volumen de inyección: 20 µl: detección: ELSD). Tiempo de elución: 20 minutos seguido por 10 minutos de enjuagado con hexano/IPA/ácido acético (98/2/0,1 v/v/v), seguido por 10 minutos de enjuagado con hexano/IPA/ácido acético (98/2/0,1 v/v/v); tiempo de retención: enantiómero mayor 15,5 min (3,3%), enantiómero mayor 17,5 min (96,7%).

Alternativamente, el producto de la Preparación 69 se preparó por hidrogenación asimétrica utilizando diversos catalizadores y condiciones como sigue:

i) Hidrogenación 1

El material de partida de la etapa c) siguiente (62 mg, 0,21 mmol) y cloruro de [(*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilcloro(*para*-cimeno)]rutenio (*J. Org.*

Chem., 1994, 59, 3064-76) (2,0 mg, 0,0021 mmol) se cargaron en un recipiente a presión. El recipiente se purgó con nitrógeno por presurización a 10 bar y luego por ventilación. Luego, este procedimiento de purga se repitió 4 veces más. Luego se añadió metanol desgasificado (2 ml). El recipiente se presurizó con hidrógeno (10 bar), luego se ventiló y se presurizó de nuevo con hidrógeno (10 bar). La mezcla se agitó a 65°C (temperatura de un baño de aceite) durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se liberó la presión y el disolvente se separó a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite, HPLC (columna: ChiralPak AD (25 x 0,46 cm); fase móvil: hexano/IPA/ácido acético (98/2/0,1 v/v/v); fase móvil de enjuagado: hexano/IPA/IDEA (80/20/0,5 v/v/v); caudal: 1,0 ml/min; temperatura: ambiente; volumen de inyección: 20 µl; detección: ELSD). Tiempo de elución: 20 minutos seguido por 10 minutos de enjuagado con hexano/IPA/ácido acético (98/2/0,1 v/v/v), seguido por 10 minutos de enjuagado con hexano/IPA/ácido acético (98/2/0,1 v/v/v); tiempo de retención: enantiómero *R* 15,5 min, enantiómero *S* 17,5 min; conversión 91%, enantiómero *S*, ee 97%.

ii) Hidrogenación 2

El material de partida de la etapa c) siguiente (82 mg, 0,27 mmol), terc-butóxido de sodio (25 mg, 0,26 mmol) y bis(trifluoroacetato) de [(S)-3,3',4,4',5,5'-hexametil(6,6'-difenil)-2,2'-diil]bis(difenil)fosfino)rutenio (véase el documento WO 01/94359) (2,5 mg, 0,0027 mmol) se cargaron en un recipiente a presión. El recipiente se purgó con nitrógeno por presurización a 10 bar y luego por ventilación. Luego, este procedimiento de purga se repitió 4 veces más. Luego se añadió metanol desgasificado (2 ml). El recipiente se presurizó con hidrógeno (10 bar), luego se ventiló y se presurizó de nuevo con hidrógeno (10 bar). Luego la mezcla se agitó a 65°C durante 18 h. Luego el recipiente se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se liberó la presión. Luego se añadieron a la mezcla de reacción acetato de etilo/heptano (1:1, 10 ml) y ácido clorhídrico (1 M, 5 ml). La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se separó a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite, HPLC (columna: ChiralPak AD (25 x 0,46 cm); fase móvil: hexano/IPA/ácido acético (98/2/0,1 v/v/v); fase móvil de enjuagado: hexano/IPA/IDEA (80/20/0,5 v/v/v); caudal: 1,0 ml/min; temperatura: ambiente; volumen de inyección: 20 µl; detección: ELSD). Tiempo de elución: 20 minutos seguido por 10 minutos de enjuagado con hexano/IPA/ácido acético (98/2/0,1 v/v/v),

seguido por 10 minutos de enjuagado con hexano/IPA/ácido acético (98/2/0,1 v/v/v); tiempo de retención: enantiómero *R* 15,5 min, enantiómero *S* 17,5 min; conversión >98%, enantiómero *R*, ee 91%.

iii) Hidrogenación 3

Utilizando el mismo método que se ha descrito para la Hidrogenación 2 anterior pero utilizando bis(trifluoroacetato) de [(*R*)-(6,6'-dimetoxibifenil-2,2'-diil)bis-(difenilfosfino)]rutenio (documento EP 398132) como el pre-catalizador, se obtuvo el compuesto del título como un aceite, HPLC (columna: ChiralPak AD (25 x 0,46 cm); fase móvil: hexano/IPA/ácido acético (98/2/0,1 v/v/v); fase móvil de enjuagado: hexano/IPA/IDEA (80/20/0,5 v/v/v); caudal: 1,0 ml/min; temperatura: ambiente; volumen de inyección: 20 µl; detección: ELSD). Tiempo de elución: 20 minutos seguido por 10 minutos de enjuagado con hexano/IPA/ácido acético (98/2/0,1 v/v/v), seguido por 10 minutos de enjuagado con hexano/IPA/ácido acético (98/2/0,1 v/v/v); tiempo de retención: enantiómero *R* 15,5 min, enantiómero *S* 17,5 min; conversión 57%, enantiómero *S*, ee >98%.

iv) Hidrogenación 4

El material de partida de la etapa i) siguiente (80 mg, 0,25 mmol) y tetrafluoroborato de [(*R*)-(-)-4,12-bis(diisopropilfosfino)-[2.2]-paraciclofano-(1,5-ciclooctadieno)]-rodio (I) (*J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 6207-6208) (1,8 mg, 0,0025 mmol) se cargaron en un recipiente a presión. Luego el recipiente se purgó con nitrógeno por presurización a 10,5 bar y luego por ventilación. Luego este procedimiento de purga se repitió 4 veces más. Luego se añadió metanol desgasificado (2 ml). El recipiente se presurizó con hidrógeno (10,5 bar), luego se ventiló y se presurizó de nuevo con hidrógeno (10,5 bar). Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se liberó la presión. A la mezcla de reacción se añadieron éter terc-butilmetílico y ácido clorhídrico 2 M y se mezclaron las fases. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se separó a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite, HPLC (columna: ChiralPak AD (25 x 0,46 cm); fase móvil: hexano/IPA/ácido acético (98/2/0,1 v/v/v); fase móvil de enjuagado: hexano/IPA/IDEA (80/20/0,5 v/v/v); caudal: 1,0 ml/min; temperatura: ambiente; volumen de inyección: 20 µl; detección: ELSD). Tiempo de elución: 20 minutos seguido por 10 minutos de enjuagado con hexano/IPA/ácido acético (98/2/0,1

v/v/v), seguido por 10 minutos de enjuagado con hexano/IPA/ácido acético (98/2/0,1 v/v/v); tiempo de retención: enantiómero *R* 15,5 min, enantiómero *S* 17,5 min; conversión >98%, enantiómero *R*, ee 91%.

v) Hidrogenación 5

El material de partida de la etapa i) siguiente (80 mg, 0,25 mmol) y bis(trifluoroacetato) de [(S)-3,3',4,4',5,5'-hexametil-(6,6'-difenil)-2,2'-diil]bis(difenilfosfino)rutenio (véase el documento WO 01/94359) (2,3 mg, 0,0025 mmol) se cargaron en un recipiente a presión. El recipiente se purgó con nitrógeno por presurización a 10,5 bar y luego por ventilación. Luego este procedimiento de purga se repitió 4 veces más. Luego se añadió metanol desgasificado (2 ml). El recipiente se presurizó con hidrógeno (10,5 bar), luego se ventiló y se presurizó de nuevo con hidrógeno (10,5 bar). La mezcla se agitó a 45°C durante 18 h y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Luego se liberó la presión y se añadieron a la mezcla de reacción éter terc-butilmetílico y ácido clorhídrico 2 M y se mezclaron las fases. La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio, y luego el disolvente se separó a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite, HPLC (columna: ChiralPak AD (25 x 0,46 cm); fase móvil: hexano/IPA/ácido acético (98/2/0,1 v/v/v); fase móvil de enjuagado: hexano/IPA/IDEA (80/20/0,5 v/v/v); caudal: 1,0 ml/min; temperatura: ambiente; volumen de inyección: 20 µl; detección: ELSD). Tiempo de elución: 20 minutos seguido por 10 minutos de enjuagado con hexano/IPA/ácido acético (98/2/0,1 v/v/v), seguido por 10 minutos de enjuagado con hexano/IPA/ácido acético (98/2/0,1 v/v/v); tiempo de retención: enantiómero *R* 15,5 min, enantiómero *S* 17,5 min; conversión >98%, enantiómero *R*, ee 97%.

vi) Hidrogenación 6

El material de partida de la etapa i) siguiente (80 mg, 0,25 mmol) y bis(trifluoroacetato) de [(*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]rutenio] (2,4 mg, 0,0025 mmol) o cloruro de [(*R*)-(+)-2,2'-bis(difenil]fosfino)-1,1'-binaftilcloro(*para*-quimeno)]rutenio (*J. Org. Chem.* 1994, 59, 3064-76) (2,4 mg, 0,0025 mmol) se cargaron en un recipiente a presión. Utilizando el mismo procedimiento que se ha descrito en la Preparación 6, se obtuvo el compuesto del título como un aceite; HPLC (columna: ChiralPak AD (25 x 0,46 cm); fase móvil: hexano/IPA/ácido acético (98/2/0,1 v/v/v); fase móvil de enjuagado: hexano/IPA/IDEA (80/20/0,5 v/v/v); caudal:

1,0 ml/min; temperatura: ambiente; volumen de inyección: 20 µl; detección: ELSD). Tiempo de elución: 20 minutos seguido por 10 minutos de enjuagado con hexano/IPA/ácido acético (98/2/0,1 v/v/v), seguido por 10 minutos de enjuagado con hexano/IPA/ácido acético (98/2/0,1 v/v/v); tiempo de retención: enantiómero *R* 15,5 min, enantiómero *S* 17,5 min; conversión >98%, enantiómero *S*, ee >98%.

vii) Hidrogenación 7

El material de partida de la etapa i) siguiente (80 mg, 0,25 mmol) y bis(trifluoroacetato) de [(*R*)-(6,6'-dimetoxibifenil-2,2'-diil)bis(difenilfosfino)]rutenio (documento EP 398132) (2,3 mg, 0,0025 mmol) se cargaron en un recipiente a presión. Utilizando el mismo procedimiento que se ha descrito en la Hidrogenación 6, se obtuvo el compuesto del título como un aceite, HPLC (columna: ChiralPak AD (25 x 0,46 cm); fase móvil: hexano/IPA/ácido acético (98/2/0,1 v/v/v); fase móvil de enjuagado: hexano/IPA/IDEA (80/20/0,5 v/v/v); caudal: 1,0 ml/min; temperatura: ambiente; volumen de inyección: 20 µl; detección: ELSD). Tiempo de elución: 20 minutos seguido por 10 minutos de enjuagado con hexano/IPA/ácido acético (98/2/0,1 v/v/v), seguido por 10 minutos de enjuagado con hexano/IPA/ácido acético (98/2/0,1 v/v/v); tiempo de retención: enantiómero *R* 15,5 min, enantiómero *S* 17,5 min; conversión >98%, enantiómero *S*, ee >98%.

Preparación de materiales de partida

a) **Ácido 1-(2-terc-butoxicarbonil-4-metoxi-3-oxobutil)ciclopentanocarboxílico**

Una solución de diisopropilamina (35,0 ml, 250 mmol) en THF (70 ml) se enfrió a -15°C bajo atmósfera de nitrógeno. Luego se añadió gota a gota n-Butil-litio (2,5 M, 100 ml, 250 mmol) mientras se mantenía la temperatura por debajo de -10°C. A la solución resultante se añadió una solución de ácido 1-(3-terc-butoxi-3-oxopropil)ciclopentanocarboxílico (véase el documento EP 274234 B1, Ejemplo 35) (27,52 g, 113,6 mmol) en THF (50 ml) y luego la reacción se agitó a -10 hasta -15°C durante 1 h. Luego a la mezcla de reacción se añadió una solución de metoxiacetato de metilo (18,0 ml) en THF (20 ml), y después la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se agitó durante 19 horas. A la mezcla de reacción se añadieron éter metílico de terc-butilo (300 ml) y agua desionizada

(300 ml), y luego la fase acuosa se aciduló con ácido clorhídrico 2 M a pH 3 con agitación. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter terc-butilmetílico (250 ml). Luego las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (250 ml) y después con salmuera (250 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y luego el disolvente se separó a presión reducida. Luego el compuesto bruto del título se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo/heptano (1:2 a 1:1) como eluyente para dar el compuesto del título (17,35 g, 55,2 mmol, 49% de rendimiento); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,43 (s, 9H), 1,69-1,47 (m, 6H), 2,17-2,05 (m, 2H), 2,18 (dd, 1H), 2,32 (dd, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,59 (t, 1H), 4,17 (q, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 24,7, 27,8, 34,9, 35,8, 36,7, 53,2, 53,3, 59,2, 82,3, 168,3, 183,4, 203,2.

b) **<u>Éster terc-butílico de ácido 8-metoximetil-6-oxo-7-oxa-espiro[4,5]decano-9-carboxílico</u>**

Una solución del producto de la etapa a) anterior (10,50 g, 33,4 mmol) en metanol (100 ml) se enfrió a una temperatura de 0 a -5°C bajo atmósfera de nitrógeno. Luego a la solución resultante se añadió, en porciones, borohidruro de sodio (2,02 g, 53,4 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de 0°C. Luego la mezcla se agitó durante 1 h. Luego se añadieron acetato de etilo (150 ml) y agua (150 ml) y la fase acuosa se aciduló por adición de ácido clorhídrico (50 ml de una solución 2 M) con agitación. Luego las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Luego las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y después con salmuera (50 ml). Luego los lavados acuosos combinados se extrajeron con acetato de etilo (100 ml). Luego los extractos de acetato de etilo combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se separó a presión reducida para dar un aceite amarillo pálido (11,29 g), que se utilizó en la siguiente etapa sin más purificación. Una porción de este aceite (10,89 g, 34,4 mmol) se disolvió en THF (100 ml) bajo nitrógeno, y a la solución resultante se añadió diciclohexil-carbodiimida (7,10 g, 34,4 mmol). Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Luego a la reacción se añadieron metanol (5 ml) y ácido acético (2 ml) y después la mezcla se agitó durante 30 minutos.

Luego el disolvente se separó a presión reducida. Después el producto bruto se suspendió en acetato de etilo (50 ml) y los productos de la reacción se separaron por filtración. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo (50 ml) y luego el filtrado se concentró a presión reducida. Luego el compuesto bruto del título se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo/heptano (1:3 a 2:3) como eluyente para dar el compuesto del título como una mezcla 2:1 de distereoisómeros (8,19 g, 27,4 mmol, 80%); para fines analíticos, se purificó una muestra por cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando EtOAc/heptano (1:2) como eluyente; mancha de Rf más alto (un solo diastereoisómero); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,47 s, 9H), 1,50-2,15 (m, 9H), 2,30 (m, 1H), 2,90 (td, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,58 (d, 2H), 4,62 (dt, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 25,5, 25,8, 28,0, 36,9, 38,3, 39,6, 40,4, 47,8, 59,5, 73,1, 79,5, 81,8, 171,3, 176,5; ii) mancha de Rf más bajo (no está completamente separada, mezcla 3,5:1 de diastereoisómeros); ^{1}NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: (isómero principal) 1,47 (s, 9H), 1,49-2,10 (m, 8H), 2,18 (dd, 1H), 2,43 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,60-3,67 (m, 2H), 4,72 (q, 1H).

c) **Ácido 1-(2-terc-butoxicarbonil-4-metoxibut-2*E*-enil)ciclopentanocarboxílico**

A una solución del producto de la etapa b) anterior (6,11 g, 20,49 mmol) en tolueno (50 ml) se añadió 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (3,7 ml, 24,58 ml), y luego la solución resultante se calentó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 5 h. Luego la solución se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se separó a presión reducida. Luego al residuo resultante se añadió agua desionizada (100 ml) y después la mezcla se extrajo con éter terc-butilmetílico (30 ml). Luego las fases se separaron y la fase acuosa se aciduló a pH 2 con ácido clorhídrico (15 ml de una solución 2 M) y después se extrajeron con éter terc-butilmetílico (2 x 30 ml). Luego los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (30 ml) y después con salmuera (30 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio. Luego el disolvente se separó a presión reducida para dar el compuesto bruto del título (6,29 g), que después cristalizó en heptano (15 ml) a 0°C. El sólido resultante se recogió por filtración y luego se lavó con heptano enfriado con hielo (2 x 5 ml) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,79

g, 6,0 mmol, 29%, isómero *E* asignado en base a los desplazamientos químicos); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,47 (s, 9H), 1,45-1,70 (m, 6H), 2,05-2,10 (m, 2H), 2,74 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 4,09 (d, 2H), 6,75 (t, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 23,9, 28,0, 34,1, 35,0, 55,0, 58,6, 69,2, 80,8, 132,7, 167,1, 183,3.

Los licores de filtración se concentraron para dar un aceite amarillo (4,02 g). Este mezcla se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo/heptano (1:2 + 0,5% de ácido acético) como eluyente para dar más cantidad del compuesto del título y un aceite incoloro (2,43 g, relación *E/Z* 1,1:1); ácido 1-(2-terc-butoxicarbonil-4-metoxibut-2*Z*-enil)ciclopentanocarboxílico: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: (señales clave) 1,48 (s, 9H), 2,65 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 4,29 (d, 2H), 5,99 (t, 1H).

Una muestra del éter vinílico de ácido 1-[(3*E*)-2-terc-butoxicarbonil)-4-metoxi-3-butenil]ciclopentanocarboxílico también se aisló por cromatografía instantánea (geometría *E* asignada en base a las constantes de acoplamiento): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,42 (s, 9H), 1,40-1,70 (m, 6H), 2,03 (d, 2H), 2,06 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,83 (s, 1H), 3,49 (s, 3H), 4,66 (dd, 1H), 6,35 (d, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 24,9, 25,2, 28,4, 34,7, 38,8, 41,7, 44,3, 53,5, 56,1, 80,9, 101,9, 149,2, 174,5, 184,5.

d) **3-terc-Butil-2-(2-metoxietil)malonato de 1-bencilo**

Una suspensión agitada de hidruro de sodio (14,4 g de una dispersión al 60% en aceite mineral, 360 mmol) en THF (300 ml) se enfrió a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. A la suspensión resultante se añadió, a lo largo de un período de 45 minutos, una solución de malonato de bencil-terc-butilo (90,0 g, 360 mmol) en THF (500 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se agitó durante 1 hora. Luego la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0°C, y después se añadió, a lo largo de un período de 0,5 horas, una solución de éter metílico de 2-bromo-etilo (50,0 g, 360 mmol) en THF (100 ml). Luego la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se dejó agitar durante 19 horas. Luego la reacción se llevó a reflujo durante 24 horas antes de enfriar a temperatura ambiente. Se añadió agua desionizada a la mezcla de reacción (500 ml) y luego el

producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y luego se concentraron por destilación a presión reducida para dar el producto como un aceite bruto (100 g). Luego el producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizado 10% de éter dietílico en heptano y luego 20% de éter dietílico en heptano como eluyente, para dar el compuesto del título como un aceite (37,1 g, 120 mmol, 33% de rendimiento); TLC (éter dietílico/heptano 3:7, visualizado con baño de Dragendorff); R_f 0,25; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,4 (s, 9H), 2,13 (dt, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,43 (t, 2H), 3,51 (t, 1H), 5,20 (d, 2H), 7,29-7,40 (m, 5H).

e) **Ácido 2-(terc-butoxicarbonil)-4-metoxibutanoico**

A una solución del producto de la etapa d) anterior (37,1 g, 120 mmol) en dioxano (740 ml) y agua (111 ml) se añadió hidróxido de potasio (6,73 g, 120 mmol) con agitación. Luego la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Luego el disolvente se separó por destilación a presión reducida y el concentrado resultante se diluyó con agua desionizada (300 ml). Luego la solución acuosa se lavó con éter dietílico (3 x 400 ml). Luego se añadió a la fase acuosa ácido clorhídrico 1 M hasta que el pH fue 2. Luego la solución acidulada se extrajo con acetato de etilo (3 x 400 ml) y después las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite (14,7 g, 67,4 mmol, 56% de rendimiento); TLC (éter dietílico/heptano 3:7, visualizado con baño de Dragendorff); R_f 0,20; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,48 (s, 9H), 2,16 (dt, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,27-3,51 (m, 3H).

f) **2-(2-Metoxietil)acrilato de terc-butilo**

A una solución del producto de la etapa e) anterior (20,8 g, 95,3 mmol) en piridina (170 ml) se añadió piperidina (1,70 ml, 19,1 mmol), seguido de paraformaldehído (3,89 g, 130 mmol). Luego la mezcla resultante se calentó a 63°C durante 3,5 horas. Luego la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 19 horas. Después el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Luego al concentrado

se añadió agua desionizada (250 ml) seguido de ácido clorhídrico (200 ml de una solución 2 M). Luego la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (1 x 350 ml, seguido por 2 x 400 ml). Luego los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido clorhídrico (400 ml de una solución 2 M) y se secaron sobre sulfato de magnesio. La separación del disolvente a presión reducida dio el compuesto del título como un aceite; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,50 (s, 9H), 2,56 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,46-3,53 (m, 2H), 5,54 (s, 1H), 6,13 (s, 1H); LRMS (EI): m/z 130 $[M-C_4H_8]^+$, 113 $[M-C_4H_9O]^+$.

g) **(2*E*)-2-(2-Metoxietil)-3-[(4-metilfenil)sulfonil]-2-propenoato de terc-butilo**

A una solución agitada de yoduro de *para*-toluenosulfonilo (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1988, 1029) (11,4 g, 40,2 mmol) en diclorometano (25,0 ml) se añadió una solución del producto de la etapa f) anterior (5,0 g, 26,8 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Luego la solución resultante se agitó durante 60 horas. Luego la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y después se añadió trietilamina (5,4 g, 53,4 mmol) a lo largo de un período de 15-20 minutos mientras se mantenía la temperatura a 0°C. Luego la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 0,5 horas antes de calentarla a temperatura ambiente y agitarla durante 5 horas más. Luego la reacción se inactivó por adición de agua desionizada (100 ml) y después se separaron las capas. Luego la fase acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml) y los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con ácido clorhídrico (50 ml de una solución 1 M). Luego la capa orgánica se lavó con tiosulfato de sodio acuoso (100 ml de una solución al 5% p/v) y después con agua desionizada (100 ml). Luego la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se separó a presión reducida para dar el producto bruto como un aceite oscuro (7,5 g, 22,0 mmol, 82% de rendimiento). Esta reacción se repitió dos veces más utilizando las mismas condiciones y luego los productos brutos combinados (74,6 g) se purificaron por cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo (4:1) como eluyente para dar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (48,0 g); p.f. (heptano/acetato de etilo) 84-86°C; TLC (acetato de etilo/heptano 1:4, visualizado con UV a 254 nm); R_f 0,20; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,45 (s, 9H), 2,48 (s,

3H), 3,14 (t, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,51 (t, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,83 (d, 2H).

h) **Ácido 1-[(1*E*)-2-(terc-butoxicarbonil)-4-metoxi-1-butenil]ciclopentano-carboxílico**

A una solución agitada de diisopropilamiduro de litio (64,6 ml de una solución 2 M en THF/heptano/etilbenceno) en THF anhidro (200 ml) a 0°C se añadió una solución de ácido ciclopentanocarboxílico (7,0 ml, 58,7 mmol) en THF anhidro (100 ml) a lo largo de un período de 10 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. Luego la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 2,5 horas. Luego la suspensión resultante se enfrió a 0°C y después se añadió cloruro de zinc (38,2 ml de una solución 1 M en éter dietílico) a lo largo de un período de 1 minuto. Luego la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y a la solución resultante se añadió una solución del producto de la etapa g) anterior (20,0 g, 58,7 mmol) en THF anhidro (160 ml) a lo largo de un período de 5 minutos. Luego la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas mientras se mantenía la temperatura entre 0 a 5°C. Luego la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 19 horas. Luego la reacción se inactivó por adición de isopropanol (120 ml) y después la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y luego los productos sólidos se lavaron con THF (10 ml). Luego al filtrado se añadieron agua desionizada (400 ml), hidróxido de sodio acuoso (200 ml de una solución 1 M) y acetato de etilo (600 ml). Se añadió más agua desionizada (600 ml) y el sólido resultante se separó por filtración. Luego se separaron las capas y después se añadió a la fase acuosa ácido clorhídrico (solución 1 M) hasta que el pH fue igual a 2. Luego la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 700 ml), las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y después el disolvente se separó por destilación a presión reducida para dar el producto bruto como un aceite amarillo (16,7 g). Luego el producto se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano/metanol (9:1) como eluyente para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (15,2 g, 50,9 mmol, 87% de rendimiento); LTC (diclorometano/metanol 9:1, visualizado con UV a 254 nm); R_f 0,70; ^1H

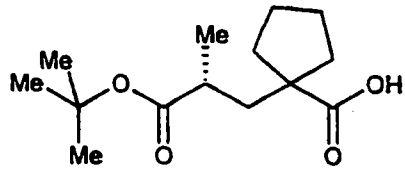
NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,48 (s, 9H), 1,67-1,90 (m, 6H), 2,37-2,48 (m, 2H), 2,58 (t, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,48 (t, 2H), 6,83 (s, 1H); LRMS (ES negativa): m/z 253 $[M-CO_2H]^-$.

i) **1-[(1*E*)-2-(terc-Butoxicarbonil)-4-metoxi-1-butenil]ciclopentanocarboxilato de sodio**

A una solución agitada del producto de la etapa h) anterior (15,0 g, 50,3 mmol) en acetato de isopropilo (300 ml) se añadió metóxido de sodio (3,0 g, 55,6 mmol). Luego la suspensión resultante se agitó durante 19 horas a temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración a vacío y se lavó con acetato de isopropilo antes de secar en un horno a vacío a 50°C durante 19 horas para dar el compuesto del título como un sólido blanco (10,0 g, 31,2 mmol, 62% de rendimiento); p.f. (acetato de isopropilo) 195-198°C; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,48 (s, 9H), 1,51-1,72 (m, 6H), 2,21-2,37 (m, 2H), 2,61 (t, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,51 (t, 2H), 6,86 (s, 1H); LRMS (ES negativa): m/z 253 $[M-CO_2Na]^-$.

PREPARACIÓN 70

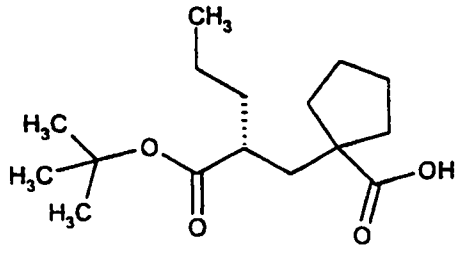
Ácido 1-[(2*R*)-3-terc-butoxi-2-metil-3-oxopropil]ciclopentanocarboxílico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con métodos similares a las Preparaciones 68 y 69, utilizando yoduro de metilo en lugar de éter 2-bromoetilmetílico. Su sal de (+)-pseudoefedrina se recristalizó tres veces en hexano. El compuesto del título se obtuvo con 28% de rendimiento como un aceite amarillo pálido en ee >95% por análisis NMR del pico δ 1,4 de la sal de (+)-pseudoefedrina; ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,13 (d, 3H), 1,40-160 (m, 11H), 1,60-1,78 (m, 5H), 2,14 (m, 3H), 2,38 (m, 1H); $[\alpha]_D$ - 24,2 (EtOH, c 1,2).

PREPARACIÓN 71

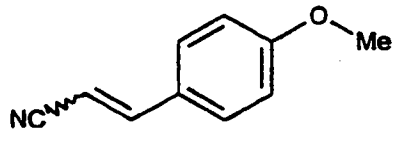
Ácido 1-[(2R)-2-(terc-butoxicarbonil)-4-pentil]ciclopentanocarboxílico



Una mezcla de ácido (R)-1-[2-(terc-butoxicarbonil)-4-pentenil]ciclopentanocarboxílico (documento WO 9113054, Ejemplo 10) (10 g, 35,4 mmol) y paladio al 10% sobre carbón vegetal (600 mg) en etanol seco (25 ml) se hidrógeno a 1 atmósfera y temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel® y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite amarillo, 9,6 g, 95%; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 0,86 (t, 3H), 1,22-1,58 (m, 15H), 1,64 (m, 4H), 1,78 (dd, 1H), 2,00-2,18 (m, 3H), 2,24 (m, 1H); $[\alpha]_D$ = -3,3° (c = 0,09, etanol).

PREPARACIÓN 72

3-(4-Metoxifenil)-2-propenonitrilo

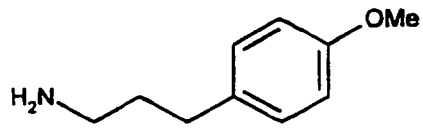


Una solución de 4-yodoanisol (1 g, 4,2 mmol), acrilonitrilo (0,3 ml, 4,7 mmol), tri-*o*-tolifosfina (243 mg, 0,4 mmol), acetato de paladio (II) (90 mg, 0,4 mmol) y trietilamina (1,78 ml, 12 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se mantuvo a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con hidrógenocarbonato de sodio 2 M (100 ml), la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se evaporó a vacío y se purificó por cromatografía en columna utilizando pentano, luego pentano:acetato de etilo 95:5

y luego pentano:acetato de etilo 90:10 para dar el compuesto del título (414 mg, 2,5 mmol) como una mezcla de isómeros *cis* y *trans* como cristales amarillos, ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3,8 (s, 3H), 5,7 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,4 (d, 2H); LRMS: m/z 176 ($M+NH_4^+$); Anál. Encontrado C, 74,44; H, 5,66; N, 8,36. $C_{10}H_{39}NO{\cdot}0,1H_2O$ requiere C, 74,42; H, 5,65; N, 8,41%.

PREPARACIÓN 73

3-(4-Metoxifenil)-1-propanamina



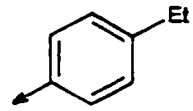
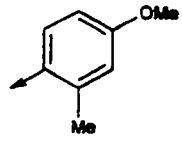
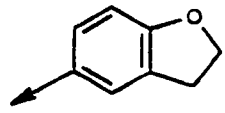
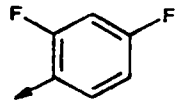
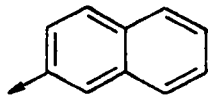
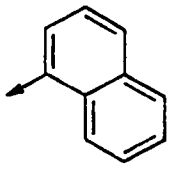
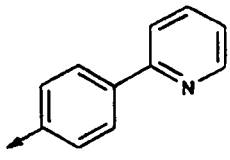
Una solución del producto de la Preparación 72 (414 mg, 2,6 mmol) en solución de hidróxido de amonio (10 ml) y etanol (10 ml) se sacudió en hidrógeno a 2,8 kg/cm^2 con Ni Raney (100 mg) durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel y se lavó con etanol (20 ml), el filtrado se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (183 mg, 1,1 mmol) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,7 (s ancho, 2H), 2,0 (s ancho, 2H), 2,5 (t, 2H), 2,7 (s ancho, 2H), 3,7 (s, 3H), 6,7 (d, 2H), 7,0 (d, 2H); LRMS: m/z 376 ($M+H^+$).

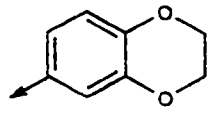
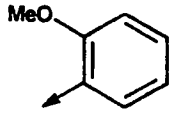
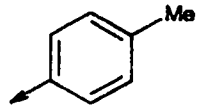
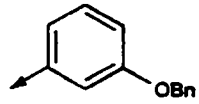
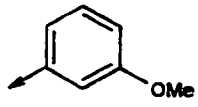
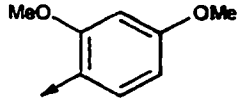
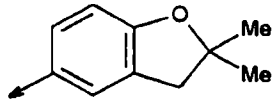
Los siguientes compuestos de fórmula (IIIa), es decir los compuestos de fórmula general III en la que X es -$(CH_2)_3$-, se prepararon por métodos similares a los descritos en las Preparaciones 72 y 73 a partir de los precursores indicados.

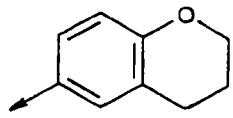
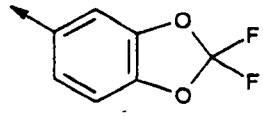
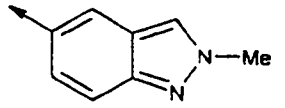
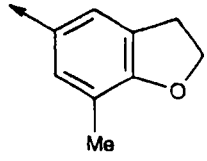
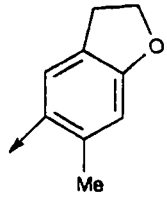
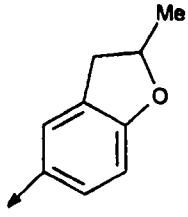


(IIIa)

Tabla 3

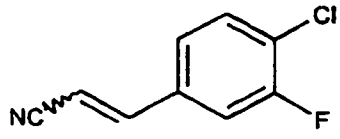
Prep.	Prec.	Y	Datos analíticos
74	1-bromo-4-etil-benceno (Aldrich Chemical Co.)		^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,1 (s ancho, 3H), 1,7 (s ancho, 2H), 2,6 (s ancho, 5H), 3,4 (s ancho, 1H), 7,1 (s ancho, 4H). LRMS: m/z 164 ($M+H^+$).
75	4-bromo-3-metil-anisol (Lancaster)		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,7 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,58 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 3,72 (d,3H), 6,65 (m, 2H), 7,01 (m, 1H). LRMS: m/z 180 ($M+H^+$).
76	5-yodo-2,3-dihidrobenzofurano (Maybridge Chemicals)		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,8 (m, 2H), 2,6 (t, 2H), 2,7 (t, 2H), 3,1 (m, 2H), 3,3 (t, 2H), 4,5 (t, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,1 (s, 1H).
77	2,4-difluoro-yodobenceno (Aldrich Chemical Co.)		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,64 (m, 2H), 2,6 (t, 2H), 2,7 (t, 2H), 6,7 (m, 2H), 7,1 (m, 1H). LRMS: m/z 172,1 (M+H).
78	2-bromonaftaleno (Aldrich Chemical Co.)		^{1}H NMR (MeOD, 400 MHz) δ: 2,0 (m, 2H), 2,9 (m, 4H), 7,4 (m, 3H), 7,6 (m, 1H), 7,7 (m, 3H). LRMS: m/z (ES^+) 186 (M+H).
79	1-bromonaftaleno (Aldrich Chemical Co.)		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2,1 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,5 (m, 2H), 7,7 (m, 1H), 7,8 (m, 1H). LRMS: m/z (ES^+) 186 (M+H).
80	Prep. 114		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,78-1,88 (m, 2H), 2,68-2,83 (m, 4H), 7,19-7,36 (m, 3H), 7,70-7,77 (m, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,69 (d, 1H).

Prep.	Prec.	Y	Datos analíticos
81	3,4-etilendioxi-bromobenceno (Lancaster Synthesis)		La amina bruta se utilizó sin purificación. Datos para la mezcla *cis* y *trans* de los vinilnitrilos: ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 4,25-4,39 (m, 4H), 5,30 y 5,70 (d, 1H), 6,83-7,00 (m, 3H), 7,21-7,40 (m, 1H).
82	2-bromoanisol (Lancaster Synthesis)		^{1}H NMR (MeOD, 400 MHz) δ: 1,9 (m, 2H), 2,6 (t, 2H), 2,8 (q, 2H), 3,8 (s, 3H), 6,8 (t, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,2 (t, 1H). LRMS: m/z (TS^+) 166 (M+H).
83	4-bromotolueno (Aldrich Chemical Co.)		^{1}H NMR (MeOD, 400 MHz) δ: 1,9 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,6 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 7,0 (s, 4H). LRMS: m/z (TS^+) 150 (M+H).
84	3-yodobenciloxi-benceno (Aldrich Chemical Co.)		^{1}H NMR (MeOD, 400 MHz) δ: 1,8 (s ancho, 2H), 2,6 (m ancho, 4H), 5,0 (s ancho, 2H), 6,9 (d, 3H), 7,1 (m, 2H), 7,3 (m, 3H). LRMS: m/z (TS^+) 242 (M+H).
85	3-bromoanisol (Lancaster Synthesis)		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,7 (m, 2H), 2,6 (t, 2H), 2,7 (t, 2H), 3,8 (d, 3H), 6,3-6,4 (dd, 1H), 6,7 (dd, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,1 (m, 1H).
86	2,4-dimetoxi-bromobenceno (Aldrich Chemical Co.)		LRMS: m/z (TS^+) 196 (M+H).
87	5-Bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b]furano (Preparación 126)		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,40 (s, 6H), 1,70 (tt, 2H), 2,54 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,95 (s, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,91 (s, 1H). LRMS: M+H, 206. (TS^+).

Prep.	Prec.	Y	Datos analíticos
88	6-Bromo-tetrahidrobenzopirano (Preparación 125)		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,62-1,78 (m, 2H), 1,84-2,03 (m, 2H), 2,44-2,58 (m, 2H), 2,61-2,78 (m, 4H), 4,03-4,18 (m, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,79-6,93 (m, 2H). LRMS: *m/z* (M+H) 192, ES$^+$.
89	5-bromo-2,2-difluoro-benzodioxolano (Fluorochem)		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,75 (quintete, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 6,80-6,95 (m, 3H). LRMS: M+H, 216. (ES$^+$).
90	5-bromo-1-metil-[1*H*]-indazol (Preparación 111)		Utilizado bruto sin purificación ni caracterización
90a	5-Bromo-7-metil-2,3-dihidrobenzo[b]furano (Preparación 136)		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,9 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 2,55 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 3,10 (t, 2H), 4,45 (t, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,80 (s, 1H). LRMS: M+H, 192 (ES$^+$).
91	5-Bromo-6-metil-2,3-dihidrobenzo[b]furano (Preparación 138)		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,8 (m, 2H), 2,2 (m, 3H), 2,6 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 4,4 (m, 2H), 6,5 (m, 1H), 6,6 (m, 1H). LRMS: M+H, 192 (ES$^+$).
92	5-Bromo-2-metil-2,3-dihidro-1-benzo[b]-furano (Preparación 127)		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,45 (d, 3H), 1,90-2,10 (m, 2H), 2,50-2,63 (m, 2H), 2,88 (dd, 1H), 3,27 (dd, 1H), 4,90 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,95 (s, 1H). LRMS: M+H, 192. (ES$^+$).

PREPARACIÓN 93

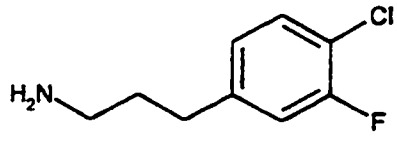
3-(4-Cloro-3-fluorofenil)-2-propenonitrilo



Se recogió fosfonato de dietilcianometilo (3,2 ml, 18,9 mmol) en THF seco (20 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno, y se agitó mientras se añadía poco a poco, y durante aproximadamente 10 min, una dispersión al 60% de NaH (756 mg, 18,9 mmol) en aceite. Luego, la suspensión gris resultante se agitó a 0°C durante 1 h antes de añadir gota a gota una solución de 4-cloro-3-fluorobenzaldehído (Lancaster Synthesis) (3 g, 18,9 mmol) en 5 ml de THF. Luego, la reacción completa se dejó calentar a temperatura ambiente a lo largo de 60 h. Se añadió agua (5ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron para dar un aceite amarillo que se purificó por cromatografía en columna utilizando 5% de EtOAc en pentano como eluyente para proporcionar el producto del título como una mezcla de isómeros geométricos (2,4 g, 70%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 5,82 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,42 (t ap., 1H); LRMS TS$^+$ 199,1 ($M+NH_4^+$).

PREPARACIÓN 94

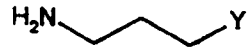
3-(4-Cloro-3-fluorofenil)-1-propilamina



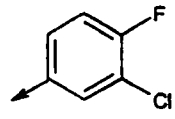
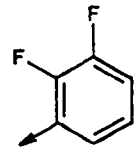
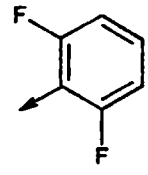
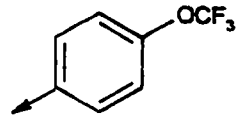
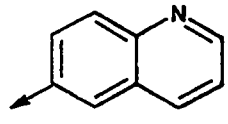
El cianuro de vinilo de la Preparación 93 (500 mg, 2,75 mmol) se recogió en etanol (36 ml) y solución de NH_3 0,88 (18 ml) y se sacudió con 150 mg de Ni Raney al 30% en peso bajo 10,5 kg/cm^2 de presión de H_2 durante una noche. El catalizador se filtró a través de un corto tapón de Arbocel y el filtrado se evaporó a vacío y luego se purificó por cromatografía en columna utilizando 90:10:1 (DCM, MeOH, NH_3) como eluyente para dar el producto del título (320 mg, 62%); ^{1}H NMR (400 MHz,

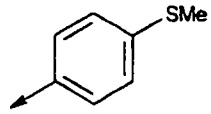
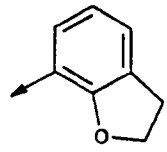
$CDCl_3$) δ:1,65-1,78 (m, 2H), 2,53-2,70 (m, 4H), 6,85 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,22 (s, 1H); LRMS: m/z (TS^+) 188 (M+H).

Los siguientes compuestos de fórmula (IIIa), es decir los compuestos de fórmula general III en la que X es $-(CH_2)_3-$, se prepararon por métodos similares a los descritos en las Preparaciones 93 y 94 a partir de los precursores indicados.



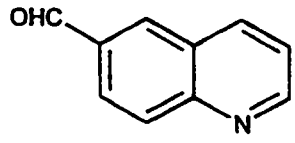
(IIIa)

Prep.	Aldehído precursor	Y	Datos analíticos
95	3-cloro-4-fluoro-benzaldehído (Lancaster Synthesis)		^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,62-1,77 (m, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 6,97-6,99 (m, 2H), 7,14 (d, 1H). LRMS: m/z TS^+ 188,1 (MH^+).
96	2,3-difluoro-benzaldehído (Lancaster Synthesis)		^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,66-1,78 (m, 2H), 2,58-2,75 (m, 4H), 6,83-6,98 (m, 3H). LRMS: m/z TS^+ 343,1 ($2MH^+$).
97	2,6-difluoro-benzaldehído (Lancaster Synthesis)		^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,68-1,83 (m, 2H), 2,57-2,83 (m, 4H), 6,70-6,92 (m, 2H), 7,01-7,22 (m, 1H). LRMS: m/z TS^+ 172,1 (MH^+).
98	4-trifluorometoxi-benzaldehído (Aldrich Chemical Co.)		^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,70-1,82 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,73 (t, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,18 (d, 2H). LRMS: m/z ES^+ 220 (MH^+).
99	Preparación 102		^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,66 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,50-7,62 (m, 2H), 8,02 (m, 2H), 8,93 (d, 1H).

Prep.	Aldehído precursor	Y	Datos analíticos
100	4-(metiltio)-benzaldehído (Aldrich Chemical Co.)		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,68-1,75 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 2,59 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,16 (d, 2H). LRMS: M+H, 182. (TS^+).
101	2,3-dihidrobenzo[b]-furan-7-carboxaldehído (Preparación 128)		^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,78 (tt, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,73 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 6,78 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,05 (d, 1H). LRMS: M+H, 178. (TS^+).

PREPARACIÓN 102

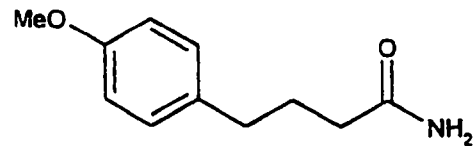
Quinolina-6-carboxaldehído



Se combinaron 6-metilquinolina (Aldrich Chemical Co.) (1 g, 7,0 mmol) y dióxido de selenio (2,32 g, 21,0 mmol) en ausencia de disolvente y se calentaron a 100°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se recogió en MeOH y se presorbió en gel de sílice. La cromatografía utilizando una mezcla 3:1 de pentano:EtOAc proporcionó el compuesto del título (236 mg, 21%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,46-7,52 (m, 2H), 7,98 (d, 1H), 8,33-8,37 (m, 2H), 9,03 (d, 1H), 10,18 (s, 1H); m/z (ES^+) 315 ($2MH^+$).

PREPARACIÓN 103

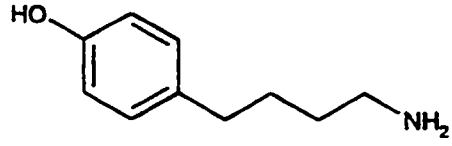
4-(4-Metoxifenil)butiramida



Se disolvió ácido 4-(4-metoxifenil)butírico (Aldrich Chemical Co.) (2 g, 10,4 mmol) en 50 ml de DCM y se añadió gota a gota, con agitación, cloruro de tionilo (1,85 g, 15,5 mmol). Una vez terminada la adición, la mezcla se mantuvo a reflujo durante 4 h. El disolvente se separó a vacío, se añadió más y luego se separó por evaporación y se continuó este ciclo de adición/evaporación hasta que se hubo separado de la mezcla bruta todo el cloruro de tionilo. La mezcla se disolvió en 20 ml de DCM y se añadió gota a gota a una solución agitada de NH_3 0,88 a 0°C. Una vez terminada la adición, el conjunto se agitó durante 4 h, la capa orgánica se separó, se secó (Na_2CO_3) y se evaporó para dar el producto del título como un sólido blanco de la amida (1,5 g) que se utilizó sin más purificación.

PREPARACIÓN 104

4-(4-Hidroxifenil)butiramina

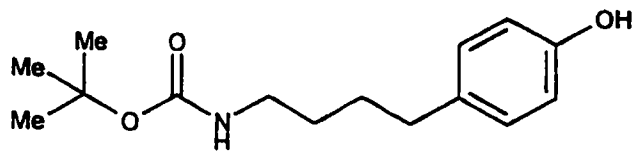


Se añadió gota a gota el producto de la Preparación 103 (38 g, 0,20 moles) a una solución agitada de $LiAlH_4$ (15 g, 0,40 moles) en 1 l de THF, y luego el conjunto se mantuvo a reflujo durante 16 h. Se destruyó el hidruro en exceso por adición de EtOAc (400 ml) y luego la mayor parte de los disolventes se separaron a presión reducida. La adición de 30 ml de solución de NaOH 2 N (¡PRECAUCIÓN!) completó la descomposición del hidruro, y luego la solución resultante se aciduló con HCl 1 N y se recogió por extracción en agua (2 x 200 ml). La alcalinización de los extractos acuosos con NaOH 2 N, la extracción con EtOAc, el secado ($MgSO_4$) y la evaporación dieron un aceite amarillo de la amina bruta. Este aceite se mantuvo a

reflujo en 160 ml de HBr acuoso durante 4 h, y luego se vertió en 100 ml de agua. Luego se añadió Na_2CO_3 sólido hasta que se obtuvo un pH de 9-10. La mezcla se extrajo a fondo con DCM (3 x 100 ml), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó para dar un sólido blanco que se recristalizó en benceno para dar el producto del título (6,4 g, 35%); p.f. 114-116°C.

PREPARACIÓN 105

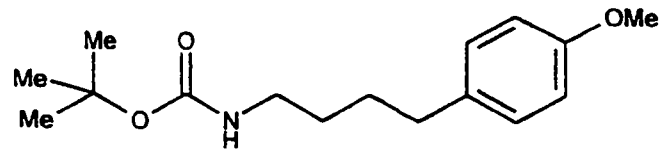
4-(4-Hidroxifenil)butilcarbamato de terc-butilo



Se añadió en una porción dicarbonato de di-terc-butilo (1,06 g, 4,8 mmol) a una solución agitada del producto de la Preparación 104 (400 mg, 2,4 mmol) en una mezcla de agua (10 ml) y dioxano (10 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 72 h, tiempo tras el cual se añadió en una porción carbonato de potasio (2,0 g, 14,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 23 h más para hidrolizar completamente cualquier éster formado durante la reacción. La mezcla se transfirió a un embudo de separación y la capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó para dar un aceite amarillo. El aceite se cromatografió utilizando una mezcla 2:1 de pentano:EtOAc como eluyente para dar el producto del título (555 mg, 86%); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,41-1,62 (m, 13H), 2,53 (t, 2H), 3,12 (m, 2H), 4,48 (1H, s ancho), 4,80 (s, 1H), 6,74 (d, 2H), 7,01 (d, 2H).

PREPARACIÓN 106

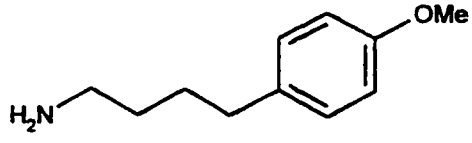
(4-4-Metoxifenil)butilcarbamato de terc-butilo



Se añadió una dispersión al 60% de NaH en aceite mineral (88 mg, 2,2 mmol) a una solución agitada del producto de la Preparación 105 (555 mg, 2,1 mmol) en THF (7 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 15 min antes de añadir en una porción MeI (0,14 ml, 2,2 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 16 h más. La reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con solución al 3% de $NaHCO_3$ (15 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se purificó por cromatografía utilizando DCM como eluyente para proporcionar el compuesto del título (500 mg, 85%); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,40-1,63 (m, 13H), 2,57 (t, 2H), 3,13 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,46 (1H, s ancho), 6,82 (d, 2H), 7,06 (d, 2H).

PREPARACIÓN 107

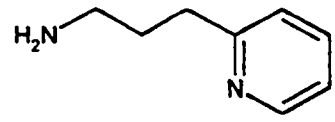
4-(4-Metoxifenil)butilamina



El producto de la Preparación 106 (500 mg, 1,8 mmol) se recogió en 3 ml de DCM y 3 ml de TFA y se agitó bajo atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Luego la mezcla se vertió en 50 ml de una solución acuosa al 10% de Na_2CO_3 y los materiales orgánicos se extrajeron con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron para proporcionar el producto del título (300 mg, 94%), que se utilizó sin más purificación.

PREPARACIÓN 108

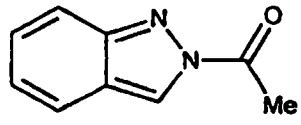
3-(2-Piridinil)-1-propanamina



Se combinaron 2-vinilpiridina (105 g) y anhídrido acético (204 g) a temperatura ambiente, y se añadió gota a gota una solución de KCN (130 g) en 250 ml de agua a la solución agitada. Se ajustó la velocidad de la adición para mantener un reflujo suave. Una vez terminada la adición, la mezcla se mantuvo a reflujo durante 22 h y el pH de la solución se ajustó a 8 con solución acuosa de Na_2CO_3. La mezcla se extrajo con DCM (600 ml), los extractos se secaron sobre $MgSO_4$ y luego se evaporaron para dar un aceite pardo. Luego este aceite se destiló a vacío a aproximadamente una presión de 0,6 mm de Hg. El producto destiló como un aceite claro a 100-107°C con 56% de rendimiento. El aceite de 2-(2-cianoetil)piridina (200 mg, 1,5 mmol) se recogió en 6 ml de EtOH y se trató con 2 ml de solución de NH_3 0,88 y 50 mg de RaNi. La mezcla se hidrogenó a una presión de H_2 de 2,1 kg/cm^2 durante 16 h y luego se filtró y evaporó para dar el producto del título (aproximadamente 200 mg) que se utilizó sin más purificación.

PREPARACIÓN 109

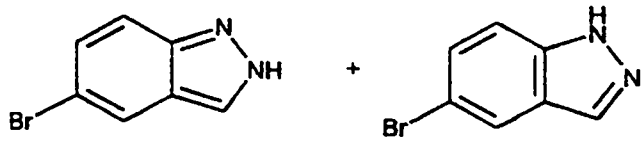
2-Acetil-2*H*-indazol



Se calentaron indazol (3,5 g, 29,6 mmol) y anhídrido acético (35 ml) a 60°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 h. Se evaporó el exceso de anhídrido acético y el residuo oleoso remanente se repartió entre $NaHCO_3$ acuoso al 3% (20 ml) y EtOAc (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó para proporcionar el producto del título (4,5 g, 96%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,80 (s, 3H), 7,37 (t, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,46 (d, 1H).

PREPARACIÓN 110

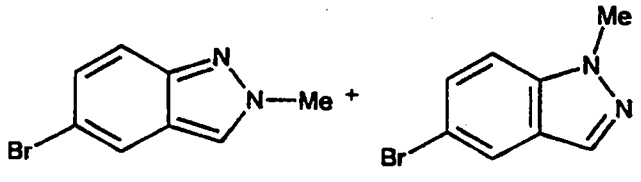
5-Bromo-*2H*-indazol y 5-bromo-*1H*-indazol



El producto de la Preparación 109 (450 mg, 2,8 mmol) se recogió en ácido acético (0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió bromo (0,5 ml) a lo largo de aproximadamente 1 min y luego la reacción se agitó durante 16 horas más. Se separó el exceso de bromo por burbujeo de gas nitrógeno a través de la solución durante 30 min, tras lo cual se produjo en el frasco un sólido denso. Se añadieron 5 ml de tolueno y el conjunto se evaporó a vacío y el residuo se trituró con petano (5 ml). El sólido remanente se separó por filtración y se secó a vacío antes de tratar con 6 ml tanto de NaOH 1 M como de EtOH. La mezcla se calentó a 50°C durante 1 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El EtOH se evaporó y el residuo se extrajo con DCM (2 x 10 ml), que luego se secó ($MgSO_4$) y se evaporó para dar 400 mg de una mezcla inseparable 3:1 de los isómeros de indazol 1-H:2-H del título; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,41 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,02 (s, 1H).

PREPARACIÓN 111

2-Metil-5-bromo-*2H*-indazol y 1-metil-5-bromo-*1H*-indazol

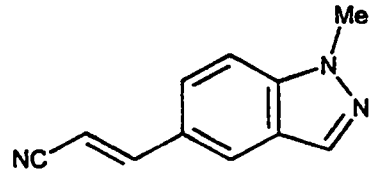


La mezcla de los isómeros de la Preparación 110 (400 mg, 2,0 mmol) se recogió en MeOH (8 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno y se añadió en una porción NaOMe (223 mg, 4,0 mmol). Se añadió gota a gota MeI (0,32 ml, 5 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. La reacción se dejó enfriar

a temperatura ambiente y luego se concentró a bajo volumen (aproximadamente 3 ml) antes de repartirla entre EtOAc (20 ml) y solución acuosa al 3% de $NaHCO_3$. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se purificó por cromatografía utilizando DCM:MeOH 99:1 como eluyente para proporcionar el isómero 1-Me (100 mg, 23%) y el isómero 2-Me y (112 mg, 26%); isómero 1-metilo; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4,08 (s, 3H), 7,30-7,50 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,92 (s, 1H); isómero 2-metilo; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4,13 (s, 3H), 7,35 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,85 (s, 1H).

PREPARACIÓN 112

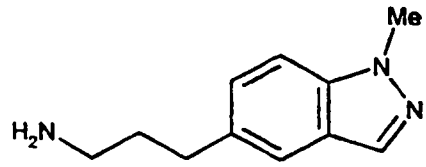
3-(1-Metil-*1H*-indazol-5-il)-2-propenonitrilo



El isómero 1-metilo de la Preparación 111 (100 mg, 0,47 mmol) se recogió en dioxano (6 ml) y se añadieron secuencialmente carbonato de potasio (72 mg, 0,52 mmol), acrilonitrilo (0,035 ml, 0,52 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (43 mg, 0,047 mmol) y P*terc*Bu_3 (0,038 ml, 0,16 mmol). Luego la reacción se mantuvo a reflujo durante 3 h bajo una atmósfera de nitrógeno antes de enfriar a temperatura ambiente, filtrar a través de un tapón corto de arbocel y la evaporación del filtrado a vacío. Luego el residuo se cromatografió urilizando DCM:MeOH 99:1 para dar el producto del título (57 mg, 66%) como una mezcla de isómeros geométricos *cis* y *trans*; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 4,11 (s, 3H), 5,40 y 5,84 (d, 1H), 7,37-8,18 (m, 5H).

PREPARACIÓN 113

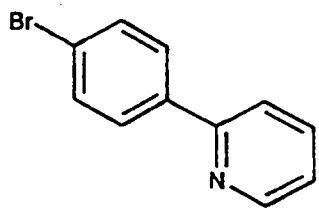
3-(1-Metil-1*H*-indazol-5-il)-1-propanamina



El producto de la Preparación 112 (55 mg, 0,29 mmol) se recogió en etanol (4 ml) y solución de NH_3 0,88 (1 ml) y se sometió a hidrogenación a 2,1 kg/cm^2 y temperatura ambiente en 10 mg de Ni Raney al 30% en peso durante 2 h. La mezcla se filtró a través de un tapón corto de Arbocel y el filtrado se evaporó para dar el producto del título que se utilizó sin más purificación.

PREPARACIÓN 114

2-(4-Bromofenil)piridina

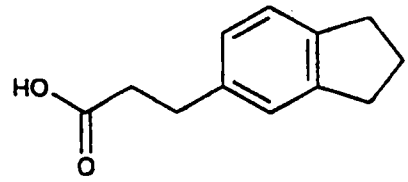


Se añadió gota a gota ^nBuLi (1,6 M en hexano, 34,4 ml, 55 mmol) a una solución agitada de 1,4-dibromobenceno (11,8 g, 50 mmol) en 100 ml de THF seco a -60°C. La mezcla se agitó durante 15 min a esta temperatura antes de añadir gota a gota una solución de $ZnCl_2$ (0,5 M en THF, 100 ml, 50 mmol) en THF. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente a lo largo de 90 min y luego se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (200 mg), seguido inmediatamente de 2-bromopiridina (4,8 ml, 50 mmol). El conjunto se agitó a temperatura ambiente durante una noche, luego se evaporó a bajo volumen (10 ml) y se diluyó con EtOAc (400 ml). La solución se lavó con una solución de 32 g de EDTA en 200 ml de agua y salmuera (200 ml), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó para dar un sólido amarillo/verde. Este sólido se purificó por cromatografía en columna utilizando hexano:DCM 1:1 como eluyente para proporcionar el

producto del título (8,3 g, 71%); m/z MH^+ 234 (TS^+); Encontrado C 56,61%, H 3,37%, N 5,90%; Calculado C 56,44%, H 3,44%, N 5,98%.

PREPARACIÓN 115

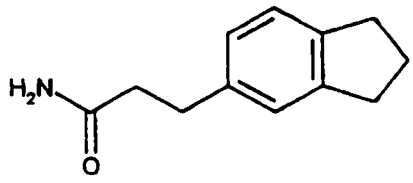
Ácido 3-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)propanoico



Se recogió ácido 3-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)propenoico (500 mg, 2,66 mmol) (disponible de Aldrich) en etanol (40 ml) y se hidrogenó a 1.05 kg/cm^2 de presión de H_2 con 40 mg de Pd al 10%/C durante 4 h. La mezcla se filtró a través de un tapón corto de Arbocel y el filtrado se evaporó para dar el producto del título (560 mg, aproximadamente cuantitativo) que se utilizó sin más purificación; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,98-2,07 (m, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,80-2,90 (m, 6H), 6,95 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,08 (d, 1H); LRMS: m/z ES^- 189 (M-H).

PREPARACIÓN 116

3-(2,3-Dihidro-1-*H*-inden-5-il)propanamida

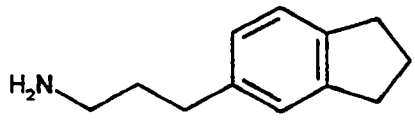


El producto de la Preparación 115 (190 mg, 1 mmol) se disolvió en DCM (2 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, y se añadieron primeramente 132 µl (1,5 mmol) de cloruro de oxalilo y luego 1 gota de DMF. Una vez que la efervescencia hubo cesado, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se concentró a vacío. El residuo se redisolvió en 2 ml de THF y se añadieron 0,6 ml de solución de NH_3 0,88, y el conjunto se agitó durante 4 días. La reacción se inactivó con agua y se extrajo en EtOAc (2 x 10 ml). Los materiales orgánicos

combinados se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron para dar el producto del título (190 mg, 99%); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,96-20,5 (m, 2H), 2,49 (t, 2H), 2,81-2,92 (m, 6H), 5,32 (s ancho, 2H); 6,93 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,08 (d, 1H); LRMS: m/z (ES^-) 189 (M-H).

PREPARACIÓN 117

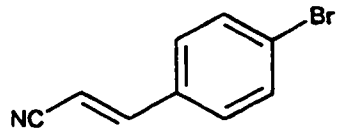
3-(2,3-Dihidro-1*H*-inden-5-il)propilamina



La amida de la Preparación 116 (170 mg, 0,9 mmol) se disolvió en THF seco (3 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó mientras se añadía gota a gota una solución de $LiAlH_4$ en THF (1 M, 0,9 ml, 0,9 mmol) con considerable efervescencia. La reacción se calentó a 60°C y se agitó a esta temperatura durante una noche. La mezcla se inactivó con agua (1 ml), se añadió solución de NaOH 1 N (1 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y concentró para dar un aceite amarillo pálido. Este aceite se purificó por cromatografía en columna utilizando 90:10:1 (DCM, MeOH, NH_3) como eluyente para dar el producto del título (30 mg, 35%); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,72-1,77 (m, 2H), 1,96-2,03 (m, 4H), 2,57 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,80-2,85 (m, 4H), 6,90 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,09 (d, 1H); LRMS: m/z (TS^+) 176 (M+H).

PREPARACIÓN 118

3-(4-Bromofenil)-2-propenonitrilo

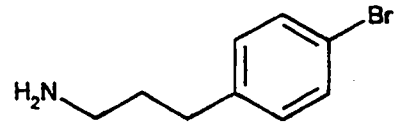


Una suspensión al 60% de NaH en aceite mineral (2,16 g, 54,1 mmol) se suspendió en THF (50 ml) y se enfrió a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota fosfonato de dietilcianometilo (8,74 ml, 54,1 mmol) y el conjunto se agitó

a 0°C durante 30 min. Luego se añadió gota a gota 4-bromobenzaldehído (10 g, 54,1 mmol) como una solución en 20 ml de THF, y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), se secó ($MgSO_4$) y luego se filtró y evaporó para dar un aceite amarillo. Este aceite se recogió en una mezcla 9:1 de pentano:EtOAc en la que cristalizó el producto del título (5,8 g, 52%); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 5,82 (d, 1H), 7,21-7,28 (m, 3H), 7,50 (d, 2H).

PREPARACIÓN 119

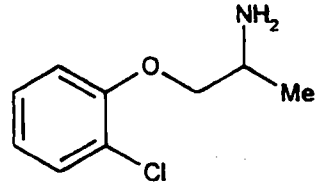
3-(4-Bromofenil)-1-propanamina



Se preparó el compuesto del título por un procedimiento modificado del descrito por Iddon *et al.* (*J.C.S. Perdin I*, 1977, 2357). Se suspendió $LiAlH_4$ sólido (1,2 g, 3,16 mmol) en éter dietílico (35 ml) y se agitó en atmósfera de nitrógeno mientras la suspensión se calentaba a aproximadamente 50°C. Se añadió gota a gota una solución del cianuro de vinilo de la Preparación 118 (2,06 g, 8,88 mmol) como una solución en éter (20 ml) y luego la mezcla se calentó durante 90 min. Transcurrido este tiempo, se detuvo el calentamiento y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua, seguido por NaOH 1 N (30 ml) y EtOAc (60 ml) y el conjunto se agitó vigorosamente durante 30 min. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó para dar un aceite amarillo que se purificó por cromatografía en columna utilizando 90:10:1 (DCM, MeOH, NH_3) como eluyente para proporcionar el producto del título (740 mg, 35%); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,65-1,74 (m, 2H), 2,52 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 7,02 (d, 2H), 7,35 (d, 2H); LRMS: m/z (TS^+) 214 (M + H).

PREPARACIÓN 120

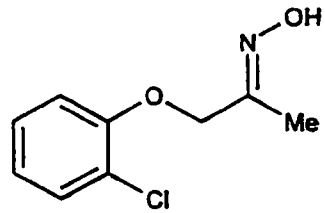
1-(2-Clorofenoxi)-2-propanamina



Se añadió gota a gota el producto de la Preparación 121 (11 g, 55,2 mmol) en éter dietílico (41ml) a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (4,1 g, 108 mmol) en éter dietílico (110 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 4 horas antes de añadir acetato de etilo y luego agua. La capa acuosa se aciduló con ácido clorhídrico 4 N, se sacudió y luego se separó antes de alcalinizarse con solución de hidróxido de sodio al 40%. Luego la capa acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio. Los extractos de éter dietílico se acidularon con cloruro de hidrógeno y se filtraron los precipitados resultantes. El sólido se recristalizó en etanol/éter de petróleo (p.e. 60-80°C) para dar el producto del título (2,5 g, 20%), p.f. 126-127°C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 1,55 (d, 3H), 3,80 (q, 1H), 4,20 (d, 2H), 6,90-7,00 (m, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 8,60 (s ancho, 3H); Anál. Encontrado C, 48,9; H, 6,0; N, 6,5. $C_9H_{13}NOCl_2$ requiere C, 48,7; H, 5,9; N, 6,3%.

PREPARACIÓN 121

Oxima de 1-(2-clorofenoxi)-2-propanona

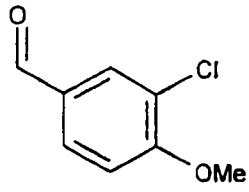


Se añadió 1-(2-clorofenoxi)acetona (106,6 g, 0,58 mmol) (*J. Am. Chem. Soc.*, 75, 1953, 1134) a una solución de hidrocloruro de hidroxilamina (27,8 g, 4 mol) en solución de hidróxido de sodio 2 N (420 ml) y suficiente etanol para dar una

solución clara. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 30 minutos y luego se concentró a vacío, el residuo bruto se extrajo con éter dietílico (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El residuo se destiló para dar el producto del título (134-136°C/1,35 mm de Hg) (4,5 g, 3,9%); ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ: 2,05 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,90-7,00 (m, 2H), 7,10 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,60 (s, 1H); Anál. Encontrado C, 54,95; H, 5,05. $C_9H_{10}NO_2Cl$ requiere C, 54,15; H, 5,05%.

PREPARACIÓN 122

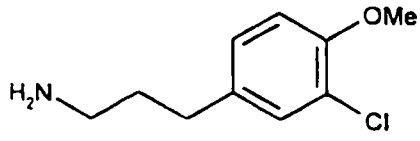
3-(4-Metoxi-3-clorofenil)-1-propilamina



Se agitaron juntos 4-metoxibenzaldehído (Aldrich) (42 g, 0,31 mol) y piridina (0,6 ml, catalítica) bajo atmósfera de nitrógeno y se añadió cloruro de sulfurilo (51 g, 0,37 mol) a lo largo de 30 min, manteniendo la temperatura interna de la reacción entre 25 y 30°C. Hubo un desprendimiento vigoroso de gas. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos más, y luego se calentó a 70°C durante 4 h. Los reactivos en exceso se separaron por evaporación a vacío y el residuo se recogió en 50 ml de éter diisopropílico y se vertió en 500 ml de hexano con agitación vigorosa, donde precipitó el producto. El sólido se separó por filtración y se lavó con hexano y luego se secó a vacío para dar el producto del título (40,3 g, 77%), p.f. 55-56°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,99 (s, 3H), 7,05 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H), 9,86 (s, 1H); Anál. Encontrado: C, 56,13; H, 4,14%. $C_8H_7ClO_2$ requiere C, 56,33; H, 4,14%.

PREPARACIÓN 123

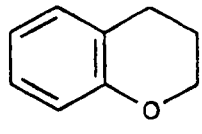
3-(4-Metoxi-3-clorofenil)-1-propilamina



El producto de la Preparación 122 se convirtió en una mezcla diastereómera de los correspondientes vinilnitrilos de acuerdo con la Preparación 93. Esta mezcla (300 mg, 1,55 mmol) se recogió en DCM (6 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno y se añadió en porciones borohidruro de *tetra*-^{n}butilamonio (1,6 g, 6,2 mmol) a lo largo de 5 min. Luego la mezcla se mantuvo a reflujo durante 4 h y después se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en aproximadamente 6 ml de HCl (acuoso) al 10% y luego se mantuvo a reflujo durante 1 h más. La reacción se enfrió, se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó para dar un aceite amarillo. Este aceite se cromatografió en columna en DCM/MeOH/NH_3 95/5/0,5 y luego 95/5/1 para dar el producto del título (75 mg, 24%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,60-1,74 (m, 2H), 2,56 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,79 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,15 (s, 1H).

PREPARACIÓN 124

Cromano

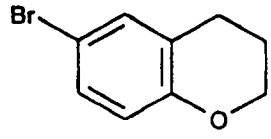


Se recogió 4-cromanol (Aldrich) (2,77 g, 18,4 mmol) en anhídrido acético (3,5 ml, 36,9 mmol) y ácido acético (30 ml) y se mantuvo a reflujo durante 3 h y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente a lo largo de 16 h. Luego se añadió a la solución Pd/C al 10% en peso y el conjunto se hidrogenó a 2,8 kg/cm^2 de presión de hidrógeno durante 16 h. El catalizador se filtró a través de una almohadilla de Arbocel y el filtrado se evaporó a bajo volumen (5 ml). El líquido remanente se disolvió en EtOAc (30 ml) y se lavó con agua y luego con solución de $NaHCO_3$ (100 ml de cada

uno). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó para dar un aceite amarillo pálido. Este aceite se cromatografió en columna en 10% de EtOAc/pentano para dar el producto del título (2,1 g, 85%); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,93-2,04 (m, 2H), 2,79 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 6,78-6,83 (m, 2H), 7,00-7,10 (m, 2H).

PREPARACIÓN 125

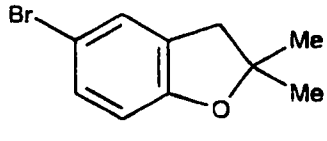
6-Bromocromano



El producto de la Preparación 124 (1 g, 7,5 mmol) se recogió en DCM (10 ml) y se añadió bromo (403 µl, 7,8 mmol) como una solución en DCM (3 ml) a lo largo de varios minutos. Hacia el final de la adición, persistía un color pardo en la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml) y la capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó para dar un aceite amarillo denso, que se purificó por cromatografía en columna utilizando 5% de EtOAc en pentano para dar el producto del título (1,3 g, 82%); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,90-1,98 (m, 2H), 2,73 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,61 (d, 1H), 7,08-7,15 (m, 2H).

PREPARACIÓN 126

5-Bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b]furano

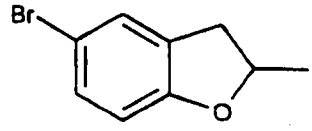


Se recogió 2,3-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b]furano (preparado de acuerdo con el método de Baker y Shulgin, *J. Org. Chem.*, 28, 1963, 2468) (500 mg, 3,38 mmol) en dicloroetano (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno y se añadió en una porción N-bromosuccinimida (661 mg, 3,72 mmol). Luego la reacción se mantuvo a reflujo durante 2 h, se añadió éter (10 ml) y se separó por

filtración un precipitado blanco de succinimida. El filtrado se evaporó a sequedad y luego se purificó por cromatografía en columna utilizando 5% de éter en pentano como eluyente para dar el producto del título (604 mg, 79%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,43 (s, 6H), 2,92 (s, 2H), 6,54 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,19 (s, 1H); LRMS: M+H, 227. (TS^+).

PREPARACIÓN 127

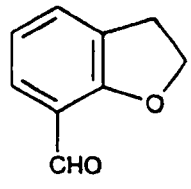
5-Bromo-2-metil-2,3-dihidro-1-benzo[b]furano



Se preparó el producto del título a partir de 2-metil-2,3-dihidro-1-benzo[b]-furano (comercialmente disponible de TCI, Japón) utilizando un procedimiento idéntico al utilizado para la Preparación 126 (87%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,43 (d, 3H), 2,80 (dd, 1H), 3,29 (dd, 1H), 4,94 (m, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,22 (s, 1H).

PREPARACIÓN 128

2,3-Dihidrobenzo[b]furan-7-carboxaldehído

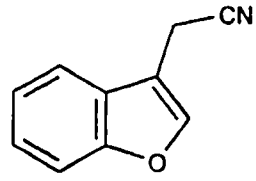


Se recogió 2,3-dihidrobenzo[b]furano (Maybridge Chemicals) (25 g, 0,21 moles) en DCM (500 ml) y se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C. Se añadió en una porción $SnCl_4$ (36,5 ml, 0,3 moles) para producir una solución amarilla pálida. Luego se añadió éter diclorometilmetílico (18,8 ml, 0,21 moles) y la solución se agitó durante 30 min, tiempo tras el cual se separó el baño por enfriamiento y la reacción se vertió en agua enfriada con hielo (1.000 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 100 ml), HCl 2 N (100 ml) y salmuera (50 ml) y luego se añadieron a

la solución carbón vegetal (30 g) y Na_2SO_4. La filtración a través de Celite y la evaporación dieron un aceite negro, que se sometió a cromatografía instantánea utilizando 7-10% de EtOAc en pentano para dar el producto del título (190 mg, 0,01%); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,24 (t, 2H), 4,75 (t, 2H), 6,93 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 10,2 (s, 1H); LRMS: (M+H) 149, TS^+. Anál. Encontrado: C, 72,98; H, 5,46%. $C_9H_8O_2$ requiere C, 72,96; H, 5,44%.

PREPARACIÓN 129

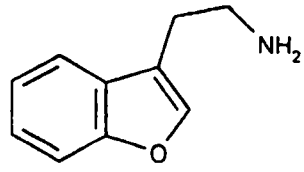
1-Benzofuran-3-ilacetonitrilo



Se agitó hidruro de sodio (268 mg, 6,7 mmol) en THF seco (10 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno y se añadió gota a gota fosfonato de dietilcianometilo (1,1 ml, 6,7 mmol) y el conjunto se agitó durante 45 min. Luego se añadió gota a gota 3-cumaranona (Lancaster) (900 mg, 6,7 mmol) y el conjunto se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La reacción se diluyó con EtOAc (15 ml) y agua (15 ml) y luego se separó la capa orgánica, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía instantánea utilizando 0-5% de EtOAc en pentano para dar el producto del título (940 mg, 91%); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,77 (s, 2H), 7,25-7,40 (m, 2H), 7,52 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,67 (s, 1H); LRMS: $M+NH_4^+$, 175. (TS^+).

PREPARACIÓN 130

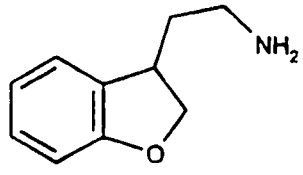
2-(1-Benzofuran-3-il)etilamina



El producto de la Preparación 129 (400 mg, 2,55 mmol) se combinó con solución de hidróxido de amonio (10 ml), etanol (20 ml) y Ni Raney al 30% en peso (120 mg, cat.) y se hidrogenó a 2,1 kg/cm^2 de presión de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 h. El catalizador se filtró a través de un tapón de Arbocel y el filtrado amarillo-pardo se cromatografió utilizando 0-5% de MeOH en DCM para proporcionar el producto del título (380 mg, 93%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,20 (s ancho, 2H), 2,80 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 7,15-7,25 (m, 2H), 7,43 (dd, 2H), 7,55 (dd, 1H); LRMS: M+H, 162. (ES$^+$).

PREPARACIÓN 131

2-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-3-il)etilamina

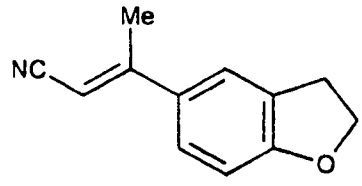


El producto de la Preparación 130 (200 mg, 1,24 mmol) se mezcló con etanol (20 ml) y 20 mg de Pd/C al 10% en peso y se hidrogenó a 2,8 kg/cm^2 de presión de hidrógeno durante 48 h. Se añadieron 20 mg más de catalizador y el conjunto se hidrogenó a 4,2 kg/cm^2 y 40°C durante 72 h más. El catalizador se separó por filtración a través de un tapón corto de Arbocel y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna utilizando DCM/MeOH/NH_3 90/10/1 como eluyente para proporcionar el producto del título (11 mg, 55%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,81 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,75-2,83 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 4,22 (t, 1H), 4,60 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,85 (t, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,20 (d, 1H);

LRMS: M + H, 164. (ES^+).

PREPARACIÓN 132

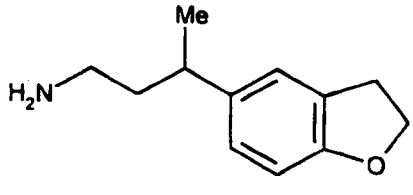
(2*E* y 2*Z*)-3-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-butenonitrilo



A una suspensión agitada de hidruro de sodio (247 mg, 6,16 mmol) en THF seco (6 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno se añadió una solución de fosfonato de dietilcianometilo (0,98 ml, 6,16 mmol) en 2 ml de THF y el conjunto se agitó a 0°C durante 1 h. Se añadió gota a gota 5-acetil-2,3-dihidro[b]benzofurano (Aldrich) (1 g, 6,16 mmol) en THF (2 ml) y el conjunto se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadieron agua (20 ml) y EtOAc (20 ml), la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y evaporaron para proporcionar un aceite pardo pálido que solidificó al dejarlo estar. Este sólido se purificó por cromatografía en columna utilizando 20-30% de EtOAc en pentano como eluyente para dar el producto del título (789 mg, 69%); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,4 (s, 3H), 3,2 (t, 2H), 4,6 (t, 2H), 5,5 (s, 1H), 6,7 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,3 (s, 1H); LRMS: $M + NH_4$ 203 (ES^+).

PREPARACIÓN 133

3-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)butilamina

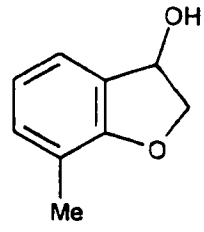


El producto de la Preparación 132 se disolvió en etanol (20 ml) y solución de hidróxido de amonio (5 ml), y el conjunto se hidrogenó a 2,1 kg/cm^2 de presión de hidrógeno sobre 200 mg de Ni Raney al 30% en peso durante 16 h. Luego se

añadieron 100 mg más de catalizador y se continuó la hidrogenación durante 16 h más. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón corto de Arbocel y el filtrado se evaporó a vacío hasta un pequeño volumen. Luego el residuo se co-evaporó en tolueno (2 x 20 ml) para separar los últimos indicios de agua para proporcionar el producto del título (780 mg, 96%), que se utilizó sin más purificación; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,2 (d, 3H), 1,7 (q, 2H), 2,5 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 3,1 (t, 2H), 4,45 (t, 2H), 6,6 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,0 (s, 1H); LRMS: M+H 192. (ES^+).

PREPARACIÓN 134

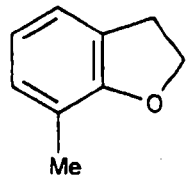
7-Metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ol



A una suspensión agitada de cloruro de trimetilsulfoxonio (3,78 g, 0,03 moles) en THF seco (60 ml) se añadió hidruro de sodio (1,16 g, 0,03 moles) y el conjunto se calentó a reflujo durante 1 h. Se añadió 2-hidroxi-3-metil-benzaldehído (Lancaster) (4 g, 0,03 moles) en 30 ml de THF mediante una jeringa y la suspensión anaranjada resultante se agitó a reflujo durante 5 h. Se añadió agua (50 ml) y los materiales orgánicos se extrajeron con éter (3 x 50 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y evaporaron a vacío para dar un aceite anaranjado que se purificó por cromatografía en columna utilizando 15-25% de EtOAc en pentano para dar el producto del título (2 g, 45%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,2 (s, 3H), 4,45 (m, 2H), 5,3 (m, 1H), 6,8 (t, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,2 (d, 1H); LRMS: M+H, 151. (ES^+).

PREPARACIÓN 135

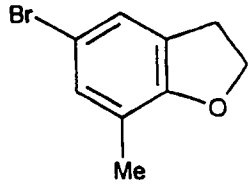
7-Metil-2,3-dihidro-1-benzofurano



A una solución agitada del producto de la Preparación 134 (500 mg, 3,3 mmol) en ácido acético (5 ml) se añadió anhídrido acético (0,63 ml, 6,7 mmol) y el conjunto se agitó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 h y luego se dejó calentar a temperatura ambiente a lo largo de 16 h. Se añadió Pd/C al 10% en peso directamente a la solución y se hidrogenó a 2,8 kg/cm^2 de presión de hidrógeno durante 16 h a temperatura ambiente. El catalizador se filtró a través de un tapón de Arbocel y el filtrado se concentró a vacío para dar un residuo amarillo pálido, que se disolvió en EtOAc (20 ml), se lavó con agua (3 x 20 ml), $NaHCO_3$ (20 ml), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó para dar un aceite amarillo pálido. Este aceite se purificó por cromatografía en columna utilizando 3% de EtOAc en pentano como eluyente para proporcionar el producto del título (261 mg, 58%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,2 (s, 3H), 3,2 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 6,75 (t, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,05 (d, 1H).

PREPARACIÓN 136

5-Bromo-7-metil-2,3-dihidro-1-benzofurano

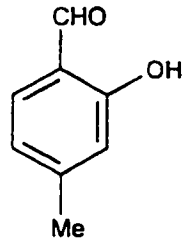


A una solución agitada del producto de la Preparación 135 (200 mg, 1,49 mmol) en dicloroetano (2,5 ml) se añadió *N*-bromosuccinimida (318 mg, 1,79 mmol) y el conjunto se agitó a reflujo durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró a vacío para proporcionar un sólido pardo-anaranjado pálido que se purificó por cromatografía en columna utilizando 1% de EtOAc en pentano como

eluyente para proporcionar el producto del título (112 mg, 35%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,1 (s, 3H), 3,15 (t, 2H), 4,5 (t, 2H), 7,0 (s, 1H), 7,1 (s, 1H).

PREPARACIÓN 137

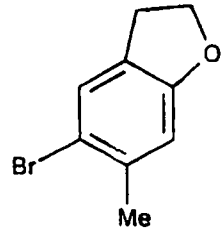
2-Hidroxi-4-metilbenzaldehído



A una solución agitada de 3-metilfenol (1 g, 9,2 mmol) en tolueno (5 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, se añadieron $SnCl_4$ (241 mg, 0,92 mmol) y *tri*-^{n}butilamina (0,6 ml, 2,77 mmol). Transcurridos 20 minutos, se añadió paraformaldehído (611 mg, 20,3 mmol) y el conjunto se agitó a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se aciduló con HCl 2 N a pH 2. La solución se extrajo con éter (25 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y evaporó para dar un aceite pardo. Este aceite se purificó por cromatografía en columna utilizando 5% de EtOAc en pentano como eluyente para proporcionar el producto del título (319 mg, 25%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,3 (s, 3H), 6,75 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 9,75 (s, 1H), 11,00 (s, 1H).

PREPARACIÓN 138

5-Bromo-6-metil-2,3-dihidrobenzofurano

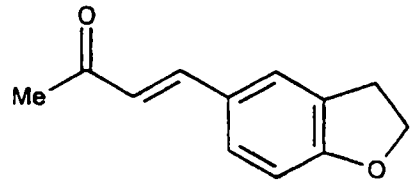


El producto de la Preparación 137 se transformó en el compuesto del título por una secuencia de 3 etapas idéntica a la detallada en las Preparaciones 134-136;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,3 (s, 3H), 3,55 (t, 2H), 4,5 (t, 2H), 6,7 (s, 1H), 7,3 (s, 1H); LRMS: M+H, 214. (ES^+).

PREPARACIÓN 139

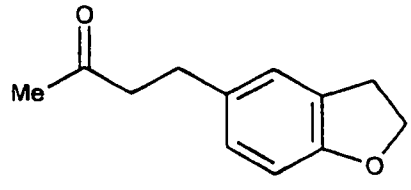
(3*E*)-4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-buten-2-ona



Se añadieron juntos 2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-carboxaldehído (Aldrich Chemicals) (2 g, 13,5 mmol), acetona (2,73 ml, 37,1 mmol), agua (1,35 ml) y 10% de NaOH (acuoso) (0,34 ml) y el conjunto se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido amarillo se redisolvió en aproximadamente 15 ml de DCM y se añadió HCl 2 N para conseguir una solución de pH 2. Se añadió agua (10 ml) y la capa orgánica se extrajo con DCM (2 x 20 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo de nuevo con DCM (2 x 15 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a vacío para dar un sólido amarillo que se purificó por cromatografía en columna utilizando 15-30% de EtOAc en pentano como eluyente para proporcionar el producto del título (2,13 g, 84%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,3 (s, 3H), 3,2 (t, 2H), 4,6 (t, 2H), 6,5 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,45 (d, 1H); LRMS: M+H, 189. (ES^+).

PREPARACIÓN 140

4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-butanona

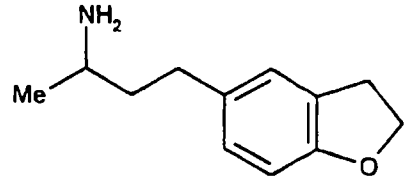


El producto de la Preparación 139 (2,12 g, 11,3 mmol) se recogió en etanol (40 ml) y se hidrógeno a 1,05 kg/cm^2 de presión de hidrógeno a lo largo de 200 mg

de Pd/C al 10% en peso durante 4 h. La mezcla se filtró a través de un tapón corto de Arbocel y el filtrado se evaporó a vacío para dar un aceite incoloro que se purificó por cromatografía en columna utilizando 15-25% de EtOAc en petano para proporcionar el producto del título (1,53 g, 71%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,1 (s, 3H), 2,7 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 3,1 (t, 2H), 4,5 (t, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,0 (s, 1H); LRMS: M + NH_4, 208. (ES^+).

PREPARACIÓN 141

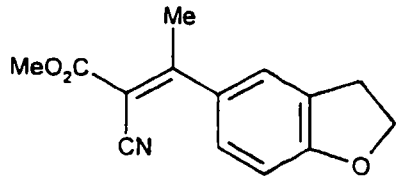
4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-butanamina



A una solución agitada del producto de la Preparación 140 (500 mg, 2,6 mmol) en metanol (25 ml) se añadieron acetato de amonio (4,05 g, 52,6 mmol) y cianoborohidruro de sodio (661 mg, 10,5 mmol) y el conjunto se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). Los materiales orgánicos se extrajeron y se lavaron con agua (2 x 20 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron para dar un aceite claro. Este aceite se purificó por cromatografía en columna utilizando 5% de MeOH en DCM como eluyente para dar el producto del título (187 mg, 37%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,3 (d, 3H), 1,8 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 3,1 (t, 2H), 3,2 (m, 1H), 4,45 (t, 2H), 6,6 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,05 (s, 1H); LRMS: M + H, 192. (ES^+).

PREPARACIÓN 142

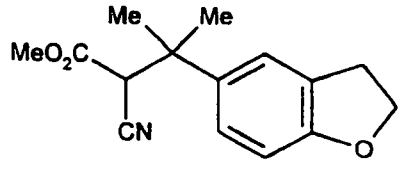
(2*E*)-2-Ciano-3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-butenoato de metilo



A una solución agitada de 5-acetil-2,3-dihidrobenzo[b]furano (Aldrich) (1 g, 6,17 mmol) en tolueno (60 ml) se añadieron cianoacetato de metilo (0,60 ml, 6,78 mmol), bencilamina (0,07 ml, 0,61 mmol) y ácido acético (0,3 ml, 5,3 mmol) y el conjunto se mantuvo a reflujo en un aparato Dean-Stark durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se lavó con HCl 2 N (30 ml), $NaHCO_3$ (30 ml), salmuera (30 ml), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó para dar un residuo amarillo. Este residuo se purificó por cromatografía en columna utilizando 15-20% de EtOAc en pentano como eluyente para proporcionar el producto del título (902 mg, 60%); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,65 (s, 3H), 3,25 (t, 2H), 3,9 (s, 3H), 4,6 (t, 2H), 6,8 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,8 (s, 1H); LRMS: $M+NH_4^+$, 261. (ES^+).

PREPARACIÓN 143

2-Ciano-3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-metilbutanoato de metilo

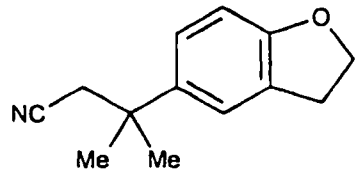


Se añadió yoduro de cobre (I) (109 mg, 0,57 mmol) a una mezcla agitada de MeLi (1,4 M en éter, 0,76 ml, 1,07 mmol) en éter (2 ml) a -25°C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 10 min, se añadió gota a gota una solución del producto de la Preparación 142 (100 mg, 0,41 mmol) en éter (2 ml) y el conjunto se agitó a -25°C durante 2 h, y durante 2 horas más mientras se calentaba a 0°C. Se añadió salmuera (10 ml) y los materiales orgánicos se extrajeron con EtOAc (10 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y evaporaron. Luego el residuo se purificó por

cromatografía en columna utilizando 20% de EtOAc en pentano para proporcionar el producto del título (92 mg, 86%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,55 (d, 6H), 3,2 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,62 (s, 1H), 4,5 (t, 2H), 6,7 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,2 (s, 1H); LRMS: $M+NH_4^+$, 277. (ES^+).

PREPARACIÓN 144

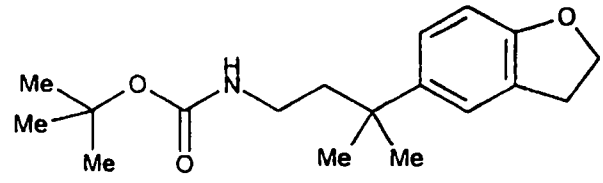
3-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-metilbutanonitrilo



A una solución agitada del producto de la Preparación 143 (400 mg, 1,54 mmol) en etanol (1,5 ml) y dioxano (1,5 ml) se añadió KOH sólido (87 mg, 1,54 mmol) y el conjunto se agitó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se disolvió en agua (15 ml). La capa acuosa se lavó con tolueno (15 ml) y luego se aciduló a pH 1 con HCl 2 N a partir de lo que el producto se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y concentraron a vacío para proporcionar un aceite anaranjado, que se utilizó sin más purificación; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,6 (d, 6H), 3,15 (t, 2H), 3,7 (s, 1H), 4,5 (t, 2H), 6,7 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,22 (s, 1H); LRMS: $M+NH_4^+$, 263. (ES^+). Este aceite se recogió en DMA (2 ml) y se calentó a 150°C durante 2 h y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y luego se disolvió en EtOAc (10 ml). Los materiales orgánicos se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron a vacío para proporcionar un aceite anaranjado. Éste se purificó por cromatografía en columna utilizando 15% de EtOAc en pentano como eluyente para dar el producto del título (100 mg, 32%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,45 (s, 6H), 2,55 (s, 2H), 3,2 (t, 2H), 4,5 (t, 2H), 6,7 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,2 (s, 1H); LRMS: $M+NH_4^+$, 219. (ES^+).

PREPARACIÓN 145

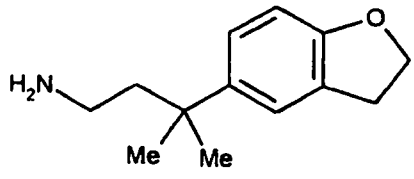
3-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-metilbutilcarbamato de terc-butilo



El producto de la Preparación 144 (250 mg, 1,24 mmol) se recogió en metanol (12 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó con dicarbonato de di-terc-butilo (542 mg, 2,48 mmol), $NiCl_2$ (161 mg, 1,24 mmll) y luego se añadió en porciones $NaBH_4$ (329 mg, 8,69 mmol). La solución negra se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche y luego se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (20 ml) y solución de $NaHCO_3$ (20 ml), la mezcla se filtró para separar todos los sólidos, y el filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y evaporaron para dar el producto del título (366 mg, 96%) que se utilizó sin más purificación; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,25 (s, 6H), 1,35 (s, 9H), 1,7 (t, 2H), 2,9 (s ancho, 2H), 3,1 (t, 2H), 4,2 (s ancho, 1H), 4,5 (t, 2H), 6,65 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,1 (s, 1H); LRMS: M-BOC, 206. (ES^+).

PREPARACIÓN 146

3-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-metilbutilamina

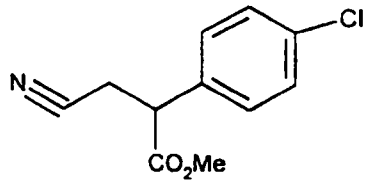


El producto de la Preparación 145 (366 mg, 1,20 mmol) se recogió en DCM (15ml) a 0°C y agitó mientras se burbujeaba gas cloruro de hidrógeno a través de la solución durante 15 min. Se detuvo el flujo de HCl y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La solución se inundó con éter (20 ml), lo que produjo un precipitado blanco. Este sólido se separó por filtración,

se lavó con éter y se secó a vacío para dar el producto del título (177 mg, 61%); ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 1,3 (s, 6H), 1,9 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 4,5 (m, 2H), 6,6 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,2 (s, 1H); LRMS: M+H, 207 (ES^+).

PREPARACIÓN 147

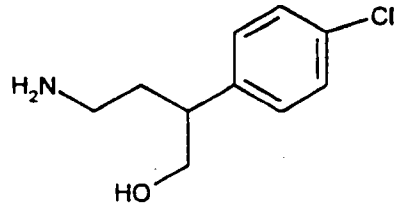
2-(4-Clorofenil)-3-cianopropanoato de metilo



A una solución agitada de diisopropilamina (8,65 ml, 61,8 mmol) en THF seco (100 ml) a -20°C bajo atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota una solución 2,5 M de ^{n}BuLi en hexano (23,7 ml, 59,2 mmol). La solución se dejó calentar a 0°C a lo largo de 20 min y luego se enfrió a -70°C. Se añadió gota a gota una solución de 2-(4-clorofenil)acetato de metilo (9,5 g, 51,5 mmol) en THF (5 ml) a lo largo de 5 min, y luego el conjunto se agitó durante 30 min. Luego se añadió lentamente yodoacetonitrilo (5,03 ml, 69,5 mmol) y la solución combinada se dejó calentar a temperatura ambiente a lo largo de 72 h. Se añadió solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 ml), la mezcla se concentró a aproximadamente 50 ml a vacío, y luego se trató con HCl 1 N (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (120 ml) que se secó ($MgSO_4$) y evaporó para dar un aceite pardo oscuro, que se purificó por cromatografía en columna utilizando DCM:pentano 2:1 como eluyente para dar el producto del título (8,6 g, 75%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,80 (dd, 1H), 3,00 (d, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,92 (dd, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,37 (d, 2H).

PREPARACIÓN 148

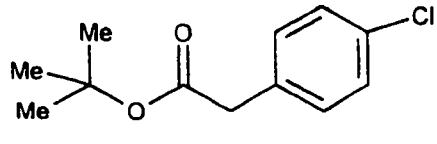
4-Amino-2-(4-clorofenil)butanol



El producto de la Preparación 147 (235 mg, 1,05 mmol) se recogió en 1 ml de THF y se añadió gota a gota a una solución agitada de $LiAlH_4$ (2,1 ml, solución 1 M en THF, 2,1 mmol) en THF a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se enfrió a 0°C. Se añadió agua (0,08 ml), seguido por solución acuosa de NaOH 3 N (0,08 ml) y el conjunto se diluyó con THF (2 ml) y agua (0,24 ml). La suspensión se agitó durante 5 min y luego se filtró y el filtrado se evaporó para dar una goma amarilla. Ésta se recogió en EtOAc (5 ml) y se extrajo con solución de HCl 0,5 N (0,3 ml), que luego se alcalinizó con solución de Na_2CO_3 a pH 10 y se extrajo con EtOAc (5 x 3 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y evaporaron para dar el producto del título (60 mg, 29%); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,62-1,95 (m, 2H), 2,58-3,00 (m, 3H), 3,58-3,80 (m, 2H), 7,02-7,39 (m, 4H).

PREPARACIÓN 149

(4-Clorofenil)acetato de terc-butilo

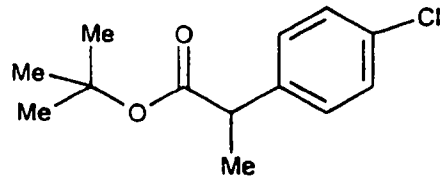


A una suspensión de di-terc-butil-acetal de *N,N*-dimetilformamida (25 ml, 104,4 mmol) en tolueno seco (90 ml) se añadió ácido p-clorofenilacético (5,94 g, 34,8 mmol) y el conjunto se calentó a 80°C durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (50 ml), solución acuosa de $NaHCO_3$ al 3% (50 ml) y salmuera (20 ml) y luego se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó para dar un aceite. Este

aceite se purificó utilizando 35% y luego 50% de DCM en pentano para dar el producto del título (2,4 g, 30%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,42 (s, 9H), 3,44 (s, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,28 (d, 2H).

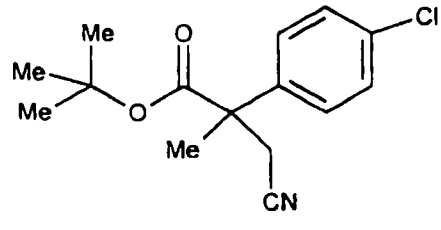
PREPARACIÓN 150

2-(4-Clorofenil)propanoato de terc-butilo



El producto de la Preparación 149 se alquiló de acuerdo con un procedimiento idéntico al descrito en la Preparación 147 utilizando yoduro de metilo como agente alquilante. Se obtuvo el producto del título con 95% de rendimiento después de purificación por cromatografía en columna utilizando 25% de DCM en pentano como eluyente; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,39 (s, 9H), 1,41 (d, 3J), 3,59 (q, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,25 (d, 2H).

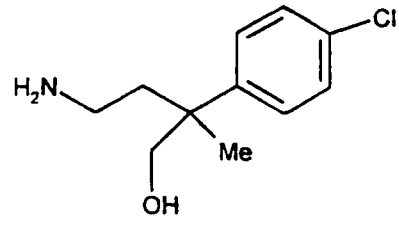
PREPARACIÓN 151



El producto de la Preparación 150 se alquiló de acuerdo con un procedimiento idéntico al descrito en la Preparación 137. Se obtuvo el producto del título con 82% de rendimiento después de purificación por cromatografía en columna, utilizando 35% y luego 70% de DCM en pentano como eluyente; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,40 (s, 9H), 1,74 (s, 3H), 2,80 (d, 1H), 2,95 (d, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,35 (d, 2H).

PREPARACIÓN 152

4-Amino-2-(4-clorofenil)-2-metilbutanol



El producto de la Preparación 151 se redujo con $LiAlH_4$ de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 148 para proporcionar el producto del título (35%). El producto de esta reducción fue suficientemente puro para utilizarlo sin más purificación; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,22 (s, 3H), 1,71 (ddd, 1H), 2,01 (ddd, 1H), 2,60 (ddd, 1H), 2,83 (ddd, 1H), 3,60 (d, 1H), 3,82 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,38 (d, 2H).

Ensayos biológicos

Los valores de CI50 de los compuestos de la invención frente a NEP y ACE se determinaron utilizando los métodos descritos en la Solicitud de Patente publicada EP 1097719-A1, párrafos [0368] a [0376]. Los valores de CI50 presentados a continuación se determinaron utilizando NEP de riñón canino. Además, los valores de CI50 de algunos compuestos de la invención se determinaron utilizando NEP de riñón humano; estos valores eran similares a los valores determinados utilizando NEP canina.

Los compuestos de la invención son inhibidores potentes de NEP y son selectivos frente a ACE.

Los compuestos del título de los Ejemplos dados aquí demostraron una CI50 frente a NEP menor que 400 nM.

Los compuestos del título de los Ejemplos 1-25, 27-37, 39-41, 43-48, 50-53 y 55-67 demostraron una CI50 frente a NEP menor o igual que 150 nM y una selectividad para ACE 300 veces mayor.

En particular, el compuesto del título del Ejemplo 3 demostró una CI50 frente a NEP de 22 nM; el compuesto del título del Ejemplo 4 demostró una CI50 frente a NEP de 4 nM; el compuesto del título del Ejemplo 21 demostró una CI50 frente a NEP

de 3 nM; el compuesto del título del Ejemplo 33 demostró una CI50 frente a NEP de 47 nM; el compuesto del título del Ejemplo 43 demostró una CI50 frente a NEP de 29 nM; y el compuesto del título del Ejemplo 51 demostró una CI50 frente a NEP de 9 nM. Los compuestos del título de los Ejemplos 3, 4, 21, 33, 43 y 51 eran todos 300 veces más selectivos frente a ACE.

Modelo animal de respuesta de excitación sexual femenina

Se administró el compuesto del título del Ejemplo 22 (de aquí en adelante referido como "el compuesto seleccionado") de acuerdo con el protocolo descrito en el documento EP 1097719-A1, párrafos [0495] a [0499]. El compuesto seleccionado se preparó en solución salina al 5%. El compuesto seleccionado y los testigos con vehículo se infundieron utilizando una bomba Harvard 22, infundiendo a razón de 500 µl/min a través de un grifo de 3 vías en la vena femoral. Después de la infusión, el catéter se lavó con solución salina heparinizada (Hepsaline) de modo que no quedara nada del compuesto seleccionado en el catéter.

El compuesto seleccionado, ensayado en dosis clínicamente relevantes, intensificó significativamente los incrementos estimulados por el nervio pélvico en el flujo sanguíneo genital (véase la Figura 1). El compuesto seleccionado intensificó el incremento máximo en el flujo sanguíneo vaginal hasta 56% (n=3) y en el flujo sanguíneo clitoral hasta 50% (n=3) en comparación con los incrementos testigo equiparables en el tiempo.

La Figura 1 muestra el efecto de administración del compuesto seleccionado en el flujo sanguíneo genital en un conejo. El compuesto seleccionado intensificó los incrementos estimulados por el nervio pélvico (PNS) en el flujo sanguíneo genital en el modelo de excitación sexual en conejas anestesiadas. PNS repetitivo a intervalos de 15 minutos indujo incrementos reproducibles en el flujo sanguíneo genital (barras rayadas). La administración del compuesto elegido (barras en gris) intensificó el incremento máximo en el flujo sanguíneo clitoral y vaginal inducido por frecuencias de estimulación submáximas (p.ej. 4 Hz) en comparación con los incrementos observados durante estimulaciones testigo o testigos de vehículo equiparables en el tiempo (barra rayada). Se observaron las siguientes intensificaciones simultáneas después de un bolo iv de 0,5 mg/kg - 50% de incremento en flujo sanguíneo clitoral y 56% de incremento en flujo sanguíneo vaginal (n = 3). Los datos se expresan como valor medio ± desviación típica; todos los cambios se vigilaron utilizando tecnología láser Doppler.

213

No hay efectos importantes de inhibición de NEP sobre el flujo sanguíneo genital basal/no estimulado.

Conejas de Nueva Zelanda (~2,5 kg) se premedicaron con una combinación de Medetomidina (Domitor®) 0,5 ml/kg *i.m.* y Ketamina (Vetalar®) 0,25 ml/kg *i.m.* mientras se mantenía suministro de oxígeno mediante una mascarilla facial. Las conejas se traqueotomizaron utilizando un tubo endotraqueal desprovisto de balón inflable Portex^{MC}, 3 ID, conectado a un respirador y manteniéndose un ritmo de respiración de 30 ó 40 exalaciones por minuto, con un volumen de ventilación pulmonar de aproximadamente 18-20 ml, y una presión máxima de las vías respiratorias de 10 cm de H_2O. Después se comenzó la anestesia con Isoflurane y se continuó la respiración con O_2 a 2 l/min. La vena marginal derecha de la oreja se canuló utilizando un catéter de calibre 23G ó 24G y se perfundió solución Ringer con lactato a 0,5 ml/min. La coneja se mantuvo con un 3% de Isofurane durante la cirugía invasiva, rebajándola a 2% como anestesia de mantenimiento.

Se afeitó la superficie de la ingle izquierda de la coneja y se hizo una incisión vertical de aproximadamente 5 cm de longitud a lo largo del muslo. La vena y la arteria femoral se expusieron, aislaron y después se canularon con un catéter de PVC (17G) para la infusión de fármacos y compuestos. Se repitió la canulación para la arteria femoral, insertando el catéter a una profundidad de 10 cm para garantizar que el catéter llegaba hasta la aorta abdominal. Este catéter arterial se conectó a un sistema Gould para registrar la presión sanguínea. A través del catéter arterial también se extrajeron las muestras para el análisis de gases en sangre. Se midieron las presiones sistólica y diastólica y se calculó la presión arterial media utilizando la fórmula (diastólica x 2 + sistólica) ÷ 3. El ritmo cardíaco se midió mediante el oxímetro de pulso y el sistema informático de adquisición de datos *Po-ne-mah* (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc.).

Se hizo una incisión en la línea media ventral en la cavidad abdominal. La incisión tenía aproximadamente 5 cm de longitud justo encima del pubis. La grasa y la masa muscular se diseccionaron bruscamente para dejar a la vista el nervio hipogástrico que desciende por la cavidad corporal. Fue esencial mantener cerrada la curva lateral de la pared del pubis con el fin de evitar dañar la vena y la arteria femoral que caen por encima del pubis. Los nervios ciático y pélvico están a nivel más profundo y se localizaron después de hacer una disección adicional en el lado dorsal de la coneja. Una vez que se identifica el nervio ciático, el nervio pélvico se localiza

214

fácilmente. La expresión "*nervio pélvico*" es poco utilizada. Los libros de anatomía sobre la materia no llegan a identificar los nervios con suficiente detalle. Sin embargo, la estimulación del nervio produce un incremento en el flujo sanguíneo vaginal y clitoral e inervación de la región pélvica. El nervio pélvico se liberó de tejido circundante y se colocó un electrodo estimulador bipolar *Harvard* alrededor del nervio. El nervio se levantó ligeramente para producir alguna tensión, y después el electrodo se aseguró en su sitio. Se puso aproximadamente 1 ml de aceite de parafina ligero en torno al nervio y el electrodo. Esto sirve de lubricante protector para el nervio y evita la contaminación del electrodo con sangre. El electrodo se conectó a un estimulador *Grass* S88. El nervio pélvico fue estimulado utilizando los siguientes parámetros: 0,5-5 V, amplitud de pulso 0,5 ms, duración de estímulo 10 segundos e intervalo de frecuencias de 2 a 16 Hz. Se obtuvieron respuestas reproducibles cuando el nervio se estimulaba cada 15-20 minutos. Se determinó una curva de frecuencia-respuesta al comienzo de cada experimento con el fin de determinar la frecuencia óptima que convenía utilizar como respuesta submáxima, normalmente 4 Hz. Los compuestos de ensayo se infundieron, a través de la vena femoral, utilizando una bomba de infusión *Harvard* 22 permitiendo un ciclo continuo de estimulación de 15 minutos.

Se hizo una incisión en la línea central ventral, en el extremo caudal del pubis, para exponer el área púbica. Se separó el tejido conjuntivo, y se expuso la túnica del clítoris, asegurando que la pared quedara libre de pequeños vasos sanguíneos. También se expuso la pared vaginal externa separando tejido conjuntivo. Se insertó una sonda de flujo Doppler láser 3 cm en la vagina, de modo que fuera visible la mitad del eje de la sonda. Se colocó una segunda sonda de modo que cayera justo por encima de la pared clitoral externa. La posición de esta sonda se ajustó después hasta que se obtuvo una señal. Se colocó una segunda sonda justo por encima de la superficie de un vaso sanguíneo sobre la pared vaginal externa. Ambas sondas se sujetaron en su sitio. El flujo sanguíneo vaginal y clitoral se registró o bien en forma de números directamente a partir del Flujímetro utilizando el programa de adquisición de datos *Po-ne-mah* (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc.), o bien indirectamente a partir del trazado de un registrador gráfico Gould. Al comienzo del experimento se hace una calibración (0-125 ml/min/100 g de tejido).

215

Modelos animales de respuesta eréctil masculina

Metodología de conejos anestesiados

El compuesto del Ejemplo 22 ("el compuesto seleccionado") a solas y en combinación con el inhibidor selectivo y potente de PDE5 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-*n*-propoxifenil]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona se administró de acuerdo con el siguiente protocolo. El compuesto seleccionado se preparó en solución salina + NaOH 1 M al 5%. El compuesto seleccionado y los testigos con vehículo se infundieron utilizando una bomba Harvard 22, infundiendo a razón de 500 µl/min a través de un grifo de 3 vías en la vena femoral. Después de la infusión, el catéter se lavó con solución salina heparinizada (Hepsaline) de modo que no quedara nada del compuesto seleccionado en el catéter. El inhibidor de PDE5 se preparó en solución salina + HCl 1 M al 5%, los compuestos y los testigos con vehículo se infundieron a razón de 0,1 ml/segundo y se separaron durante 15 minutos antes de la estimulación del nervio pélvico.

Análogo Sildenafil

Se realizaron dos experimentos: el efecto en la presión intracavernosa (ICP) administrando a) el compuesto seleccionado a solas, y b) en combinación con un inhibidor de PDE5. El efecto en ICP se muestra en la Figura 2. Los datos se expresan como los incrementos de porcentaje de la media (%) ± d.t. de la media. *P<0,01, ensayo de la t de Student no emparejado comparado con los incrementos del testigo.

Se observó que la administración del compuesto seleccionado a solas dio como resultado una potenciación de 37 ± 7% de presión intracavernosa estimulada submáxima (véase la Figura 2, columna gris claro; n = 4).

La administración de una combinación del compuesto seleccionado con un inhibidor selectivo de PDE5 (bolo iv de 1 mg/kg) dio como resultado una potenciación de 70 ± 4% de presión intracavernosa estimulada submáximamente (véase la Figura 2, columna gris oscuro; n = 3).

Conclusión.

No hubo efectos importantes de inhibición de NEP ni tampoco inhibición de NEP/PDE5 concomitante sobre la presión basal/intracavernosa no estimulada.

Conejos de Nueva Zelanda machos (~2,5 kg) se premedicaron con una combinación de Medetomidina (Domitor®) 0,5 ml/kg *i.m.* y Ketamina (Vetalar®) 0,25 ml/kg *i.m.* mientras se mantenía suministro de oxígeno mediante una mascarilla facial. Los conejos se traqueotomizaron utilizando un tubo endotraqueal desprovisto de balón inflable Portex^{MC}, 3 ID, conectado a un respirador y manteniéndose un ritmo de respiración de 30 ó 40 exalaciones por minuto, con un volumen de ventilación

pulmonar de aproximadamente 18-20 ml, y una presión máxima de las vías respiratorias de 10 cm de H_2O. Después se comenzó la anestesia con Isoflurane y se continuó la respiración con O_2 a 2 l/min. La vena marginal derecha de la oreja se canuló utilizando un catéter de calibre 23G ó 24G y se perfundió solución Ringer con lactato a 0,5 ml/min. El conejo se mantuvo con un 3% de Isoflurane durante la cirugía invasiva, rebajándola a 2% como anestesia de mantenimiento. Se expuso, se aisló y luego se canuló la vena yugular izquierda con un catéter de PVC (17G) para la infusión de un compuesto o combinación del mismo.

Se afeitó la superficie de la ingle izquierda del conejo y se hizo una incisión vertical de aproximadamente 5 cm de longitud a lo largo del muslo. La vena y la arteria femoral se expusieron, aislaron y después se canularon con un catéter de PVC (17G) para la infusión de un compuesto o combinación de la invención. Se repitió la canulación para la arteria femoral, insertando el catéter a una profundidad de 10 cm para garantizar que el catéter llegaba hasta la aorta abdominal. Este catéter arterial se conectó a un sistema Gould para registrar la presión sanguínea. A través del catéter arterial también se extrajeron las muestras para el análisis de gases en sangre. Se midieron las presiones sistólica y diastólica y se calculó la presión arterial media utilizando la fórmula (diastólica x 2 + sistólica) ÷ 3. El ritmo cardíaco se midió mediante el oxímetro de pulso y el sistema informático de adquisición de datos *Po-ne-mah* (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc.).

Se hizo una incisión en la línea media ventral en la cavidad abdominal. La incisión tenía aproximadamente 5 cm de longitud justo encima del pubis. La grasa y la masa muscular se diseccionaron bruscamente para dejar a la vista el nervio hipogástrico que desciende por la cavidad corporal. Fue esencial detenerse cerca de la curva lateral de la pared del pubis con el fin de evitar dañar la vena y la arteria femoral que caen por encima del pubis. Los nervios ciático y pélvico están a nivel más profundo y se localizaron después de hacer una disección adicional en el lado dorsal del conejo. Una vez que se identifica el nervio ciático, el nervio pélvico se localiza fácilmente. La expresión "*nervio pélvico*" es poco utilizada. Los libros de anatomía sobre la materia no llegan a identificar los nervios con suficiente detalle. Sin embargo, la estimulación del nervio produce un incremento en la presión intracavernosa y en el flujo sanguíneo cavernoso, e inervación de la región pélvica. El nervio pélvico se liberó de tejido circundante y se colocó un electrodo estimulador bipolar *Harvard* alrededor del nervio. El nervio se levantó ligeramente para producir alguna tensión, y después

el electrodo se aseguró en su sitio. Se puso aproximadamente 1 ml de aceite de parafina ligero en torno al nervio y el electrodo. Esto sirve de lubricante protector para el nervio y evita la contaminación del electrodo con sangre. El electrodo se conectó a un estimulador *Grass* S88. El nervio pélvico fue estimulado utilizando los siguientes parámetros: 0,5-5V, amplitud de pulso 0,5 ms, duración de estímulo 20 segundos a intervalo de frecuencias de 2-16 Hz. Se obtuvieron respuestas reproducibles cuando el nervio se estimulaba cada 15-20 minutos. Se realizaron diversas estimulaciones utilizando los parámetros anteriores para establecer una respuesta media testigo. El compuesto seleccionado, o una combinación de ellos, se infundió a través de la vena yugular, utilizando una bomba de infusión *Harvard* 22 permitiendo un ciclo continuo de estimulación de 15 minutos. La piel y el tejido conjuntivo alrededor del pene se separaron para exponer el pene. Se insertó un catéter (*Insyte-W*, Becton-Dickinson 20 Gauge 1,1 x 4,8 mm) a través de la albugínea en el espacio del cuerpo cavernoso izquierdo y se retiró la aguja, dejando un catéter flexible. Este catéter se conectó a través de un transductor de presión (Ohmeda 5299-04) a un sistema Gould para registrar la presión intracavernosa. Una vez se estableció la presión intracavernosa, el catéter se selló en su sitio utilizando *Vetbond* (tejido adhesivo, 3M). El ritmo cardíaco se midió mediante el oxímetro de pulso y el sistema informático de adquisición de datos *Po-ne-mah* (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc.).

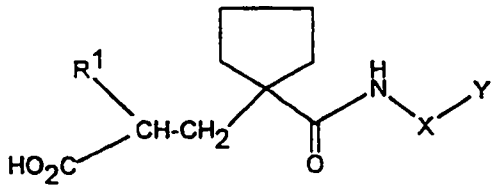
El flujo sanguíneo intracavernoso se registró o bien en forma de números directamente a partir del Flujímetro utilizando el programa de adquisición de datos *Po-ne-mah* (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc.), o bien indirectamente a partir del trazado de un registrador gráfico Gould. La calibración se hizo al comienzo del experimento (0-125 ml/min/100 g de tejido).

218

WO9113054
WO9110644
WO9406156

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), una sal, solvato, polimorfo o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptables:



(I)

en la que:

R^1 es alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de la lista: halo, hidroxi, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alcoxi C_{1-6}, carbociclilo, carbocicliloxi, alcoxi C_{1-4}-carbocicliloxi, heterociclilo, heterocicliloxi, $-NR^2R^3$, $-NR^4COR^5$, $-NR^4SO_2R^5$, $-CONR^2R^3$, $-S(O)_pR^6$, $-COR^7$ y $-CO_2$(alquilo C_{1-4}); o R^1 es carbociclilo o heterociclilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más sustituyentes de dicha lista, cuyos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, cuya lista incluye además alquilo C_{1-6}; o R^1 es hidrógeno, alcoxi C_{1-6}, $-NR^2R^3$ o $NR^4SO_2R^5$;

en donde

R^2 y R^3, que pueden ser iguales o diferentes, son carbociclilo o heterociclilo (cada uno de los cuales puede estar sustituido con alquilo C_{1-4}, hidroxi o alcoxi C_{1-4}); o son hidrógeno o alquilo C_{1-4}; o R^2 y R^3 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo pirrolidinilo, piperidino, morfolino, piperazinilo o N-(alquil C_{1-4})piperazinilo;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R^5 es alquilo C_{1-4}, CF_3, carbociclilo, (alquil C_{1-4})carbociclilo, (alcoxi C_{1-4})carbociclilo, heterociclilo, alcoxi C_{1-4} o $-NR^2R^3$;

219

R^6 es alquilo C_{1-4}, carbociclilo, heterociclilo o NR^2R^3; y

R^7 es alquilo C_{1-4}, carbociclilo o heterociclilo;

p es 0, 1, 2 ó 3;

X es el enlace $-(CH_2)_n-$ o $-(CH_2)_q-O-$ (donde Y está unido al oxígeno); donde uno o más átomos de hidrógeno en el enlace X se pueden reemplazar, independientemente, por alcoxi C_{1-4}; hidroxi; hidroxi(alquilo C_{1-3}); cicloalquilo C_{3-7}; carbociclilo; heterociclilo; o por alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos fluoro o fenilo; n es 3, 4, 5, 6 ó 7; y q es 2, 3, 4, 5 ó 6; e

Y es fenilo o piridilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más grupos R^8 que pueden ser iguales o diferentes; donde R^8 es hidroxi; mercapto; halógeno; ciano; acilo; amino; mono-alquil (C_{1-4})-amino; di-alquil (C_{1-4})-amino; carbociclilo o heterociclilo (cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}, halo-alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, halo-alcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6} o halógeno); alcoxi C_{1-6}; fenoxi; alquiltio C_{1-6}; feniltio; o alquilo opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6}, halo-alcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, halógeno o fenilo; o

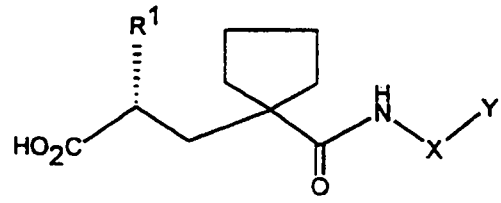
dos grupos R^8 en los átomos de carbono adyacentes junto con los átomos de carbono que los interconectan pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico, condensado, de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}, halo-alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, halo-alcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6} o halógeno.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, una sal, solvato, polimorfo o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo (C_{1-3}), alcoxi C_{1-6}-alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-3} o alquilo C_{1-6} sustituido con fenilo.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, una sal, solvato, polimorfo o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo (C_{1-3}) o alcoxi C_{1-6}-alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-3}.

4. Un compuesto según la reivindicación 3, una sal, solvato, polimorfo o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 es alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-6}-alquilo (C_{1-3}).

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, una sal, solvato, polimorfo o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptables, de fórmula Ia:



(Ia)

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, una sal, solvato, polimorfo o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptables, en donde X es $-(CH_2)_n$, y donde uno o más átomos de hidrógeno en el enlace X pueden estar reemplazados por uno o más de los grupos definidos en la reivindicación 1.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, una sal, solvato, polimorfo o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptables, en donde, cuando está presente, n es 3 ó 4.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, una sal, solvato, polimorfo o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptables, en donde R^8 es alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi, mercapto, halo, ciano, carbociclilo o heterociclilo; o dos grupos R^8 en los átomos de carbono adyacentes junto con los átomos de carbono que los interconectan pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico, condensado, de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}, halo-alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, halo-alcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6} o halógeno.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, una sal, solvato, polimorfo o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptables, en donde, cuando R^8 es carbociclilo, R^8 es ciclopentilo, ciclopropilo, ciclohexilo o fenilo.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, una sal, solvato, polimorfo o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptables, en donde, cuando R^8 es heterociclilo, R^8 es piridilo, oxadiazolilo, pirazolilo o triazolilo.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, una sal, solvato, polimorfo o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptables, en donde, cuando Y es fenilo y dos grupos R^8 en los átomos de carbono adyacentes junto con los átomos de carbono que los interconectan forman un anillo carbocíclico o heterocíclico, condensado, de 5 ó 6 miembros, los sistemas de anillos condensados son naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoisoxazolilo, dihidrobenzofuranilo, benzoxazolilo, indanilo, benzoisotiazolilo y benzotiazolilo.

12. Un compuesto según la reivindicación 1, una sal, solvato, polimorfo o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptables, en donde el compuesto es:

ácido (*2R*)-2-{[1-({[3-(4-metoxifenil)propil]amino}carbonil)ciclopentil]metil}-pentanoico (Ejemplo 16),

ácido 3-{[1-({[3-(4-metoxifenil)propil]amino}carbonil)ciclopentil]propanoico (Ejemplo 18),

ácido 3-{[1-({[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)propil]amino}carbonil)-ciclopentil]propanoico (Ejemplo 21),

ácido 2-{[1-({[3-(4-clorofenil)propil]amino}carbonil)ciclopentil]metil}-4-metoxi-butanoico (Ejemplo 15),

ácido 2-{[1-({[3-(4-fluorofenil)propil]amino}carbonil)ciclopentil]metil}-4-metoxibutanoico (Ejemplo 4),

ácido 4-metoxi-2-{[1-({[3-(4-metoxifenil)propil]amino}carbonil)ciclopentil]-metil}butanoico (Ejemplo 1),

ácido 2-{[1-({[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)propil]amino}carbonil)-ciclopentil]metil}-4-metoxibutanoico (Ejemplo 11),
ácido (*2S*)-2-{[1-({[3-(4-clorofenil)propil]amino}carbonil)ciclopentil]metil}-4-metoxibutanoico (Ejemplo 22), y
ácido (2S)-2-{[1-({[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)propil]amino}carbonil)-ciclopentil]metil}-4-metoxibutanoico (Ejemplo 25).

13. Ácido (*2S*)-2-{[1-({[3-(4-clorofenil)propil]amino}carbonil)ciclopentil]metil}-4-metoxibutanoico (Ejemplo 22).

14. El uso de un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, una sal, solvato, polimorfo o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una condición para la que se obtiene una respuesta beneficiosa por inhibición de endopeptidasa neutra.

15. El uso según la reivindicación 14, en el que la condición es disfunción sexual femenina o disfunción eréctil masculina.

16. El uso según la reivindicación 15, en el que la condición es el trastorno de la excitación sexual femenina.

17. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en el que el compuesto se administra sistémicamente.

18. El uso según la reivindicación 17, en el que el compuesto se administra oralmente.

19. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en el que los compuestos se administran tópicamente.

20. Un compuesto definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, una sal, solvato, polimorfo o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptables, para uso como un medicamento.

21. Un método para tratar o prevenir una condición para la que se obtiene una respuesta beneficosa por inhibición de endopeptidasa neutra en una mamífero, que comprende tratar dicho mamífero con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, una sal, solvato, polimorfo o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptables.

22. El método de la reivindicación 21, en el que la condición se define en la reivindicación 15 ó 16.

23. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, una sal, solvato, polimorfo o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptables junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

24. Una combinación de un compuesto definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y uno o más ingredientes activos seleccionados de la lista:

a) un inhibidor de PDE5, más preferiblemente 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil); (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxifenil)-pirazino[2',1':6,1]pirido-[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351); 2-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-1-sulfonil)fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafil); 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-sulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazol[4,3-d]pirimidin-7-ona; y 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidinil)-2,6-dihidro-7*H*-pirazol[4,3-*d*]pirimidin-7-ona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

b) un inhibidor de NPY Y1;

c) un agonista de dopamina tal como apomorfina o un agonista selectivo de D_2, D_3 ó D_2/D_3 tal como, pramipexol y ropirinol;

d) un agonista o modulador del receptor de melanocortina o un intensificador de melanocortina, preferiblemente melanotano II, PT-

14, PT-141;

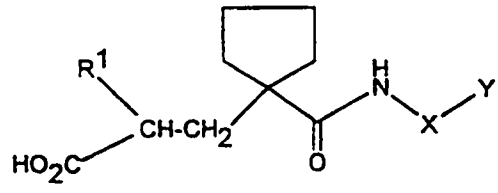
e) un agonista, antagonista o modulador para 5HT2C;

f) un modulador de los receptores de estrógenos, agonistas de estrógenos y/o antagonistas de estrógenos, preferiblemente raloxifeno, tibolona o lasofoxifeno;

g) un andrógeno tal como androsterona, deshidro-androsterona, testosterona, androstandiona y un andrógeno sintético; y

h) un estrógeno, tal como estradiol, estrona, estriol y un estrógeno sintético, tal como benzoato de estrógeno.

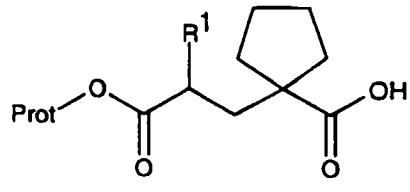
25. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general I



(I)

en la que R^1, X e Y son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o sales del mismo, que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



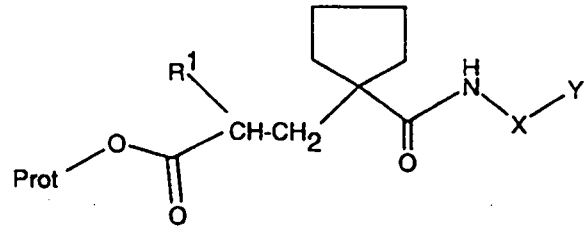
(II)

en la que Prot es un grupo protector adecuado, con un compuesto de fórmula III

$$Y\text{-}X\text{-}NH_2 \qquad (III)$$

225

para dar un compuesto de fórmula IV;



(IV)

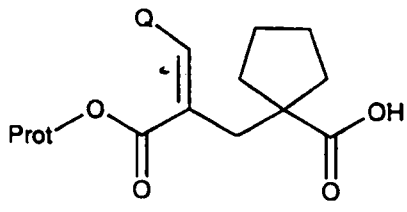
;

luego

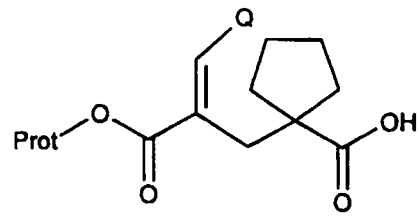
b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IV bajo condiciones de desprotección adecuadas para dar el compuesto de fórmula I; luego

c) opcionalmente, formar una sal.

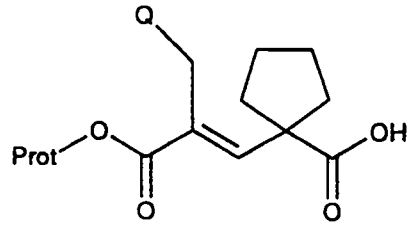
26. Un procedimiento según la reivindicación 25, que comprende además la hidrogenación asimétrica de uno cualquiera de los compuestos de fórmula XI, XII ó XIII



(XI)



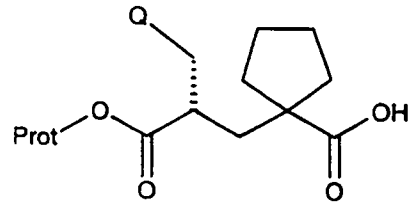
(XII)



(XIII)

en las que Q es el sustituyente en el grupo alquilo C_{1-6} definido para R^1 en

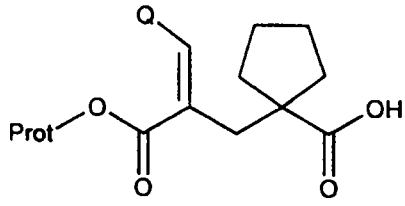
la reivindicación 1, para dar un compuesto de fórmula IIa



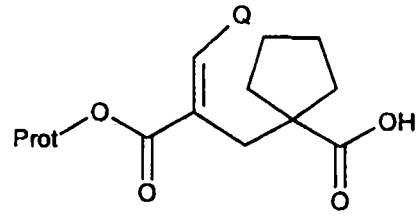
(IIa)

26 y 27 repetida.

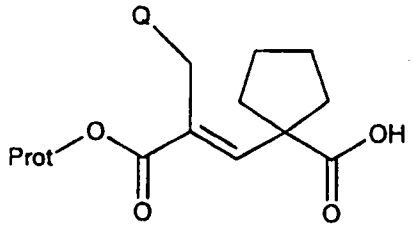
27. Un procedimiento que comprende la hidrogenación asimétrica de uno cualquiera de los compuestos de fórmula XI, XII ó XIII



(XI)



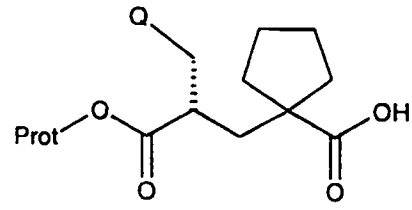
(XII)



(XIII)

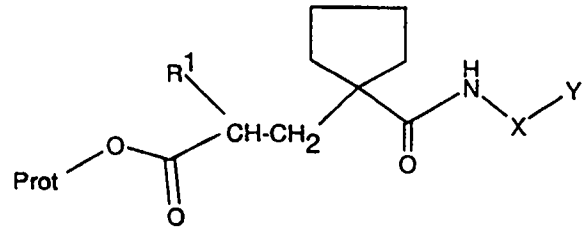
en las que X es el sustituyente en el grupo alquilo C_{1-6} definido para R^1 en la reivindicación 1 y Prot es un grupo protector adecuado, para dar un compuesto de fórmula IIa

227



(IIa)

28. Un compuesto de fórmula IV



(IV)

en la que R^1, X e Y son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y en la que Prot es un grupo protector adecuado.

Figura 1

Los inhibidores de NEP incrementan el flujo sanguíneo genital

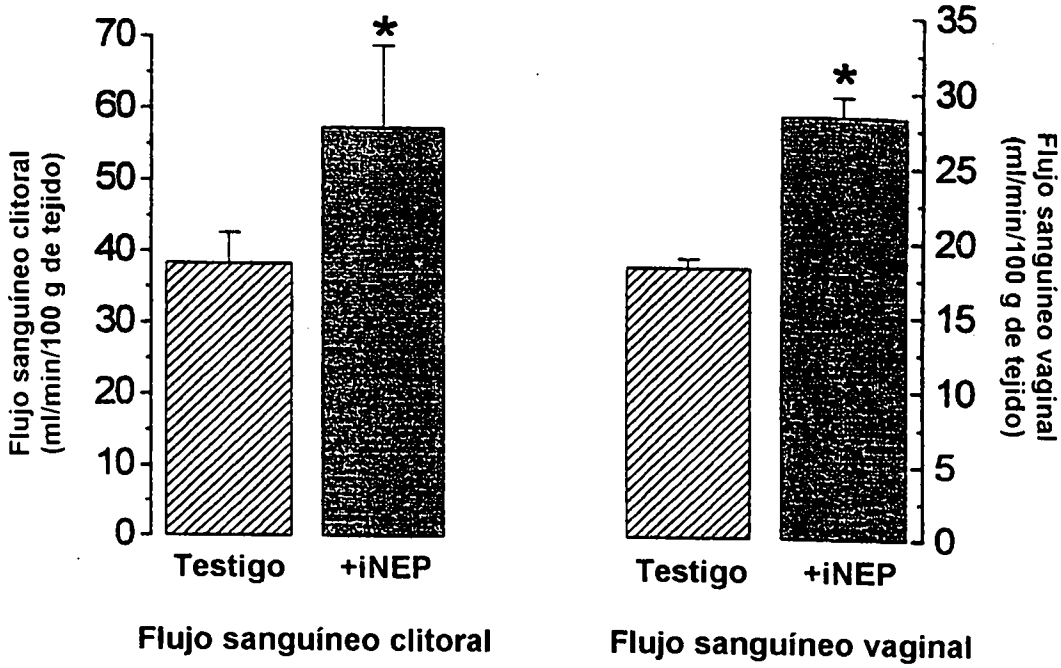
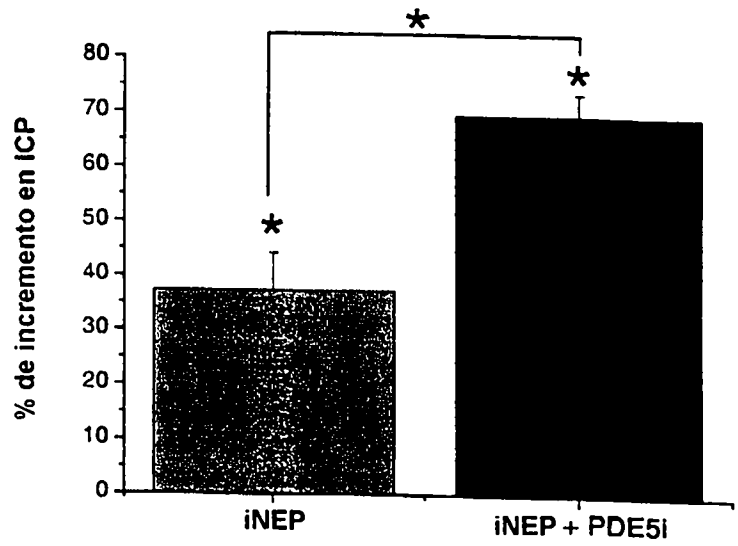


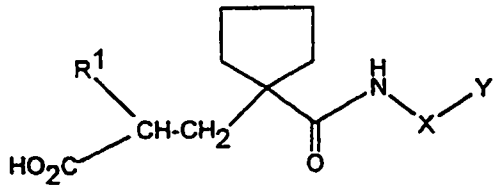
Figura 2

Los inhibidores de NEP incrementan la presión intracavernosa (ICP)



RESUMEN

La invención se refiere a compuestos de fórmula (I) para tratar, por ejemplo, disfución sexual, en la que R^1 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, hidrógeno, alcoxi C_{1-6}, $-NR^2R^3$ o $-NR^4SO_2R^5$, X es el enlace $-(CH_2)_n-$ o $-(CH_2)_q-O-$ (donde Y está unido al oxígeno); donde uno o más átomos de hidrógeno en el enlace X se pueden reemplazar, independientemente, por alcoxi C_{1-4}; hidroxi; hidroxi(alquilo C_{1-3}); cicloalquilo C_{3-7}; carbociclilo; heterociclilo; o por alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos fluoro o fenilo; n es 3, 4, 5, 6 ó 7; y q es 2, 3, 4, 5 ó 6; e Y es fenilo o piridilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido; o dos grupos R^8 en los átomos de carbono adyacentes junto con los átomos de carbono que los interconectan pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico, condensado, de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido.



(I)

231

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
PCS10967 AJER		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/IB02/00807	18/03/2002	28/03/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C235/82		
Applicant PFIZER LIMITED et al		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

   ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

   These annexes consist of a total of sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

   - I ☒ Basis of the report
   - II ☐ Priority
   - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
   - IV ☐ Lack of unity of invention
   - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations suporting such statement
   - VI ☐ Certain documents cited
   - VII ☐ Certain defects in the international application
   - VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
26/04/2002	10.01.2003
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized officer Zervas, B Telephone No. +31 70 340 3667

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (January 1994)

232

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/IB02/00807

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17))*:
Description, pages:

1-117 as originally filed

Claims, No.:

1-28 as originally filed

Drawings, sheets:

1/1 as originally filed

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:

☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 1-12,14-23 (all in part).

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 1-12,14-23 (all in part) are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
see separate sheet

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 1-12,14-23 (all in part).

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N) Yes: Claims 1-28

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/IB02/00807

	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-28
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-20,23-28
	No:	Claims	21,22

2. Citations and explanations
see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The scope of the claims 1 - 12 and 14 - 23 in as far as the expression "prodrug" is concerned, is so unclear (Article 6 PCT), that a meaningful International Examination is impossible with regard to this expression.
The international Search Report has not been established in as far as the expression "prodrug" is concerned.
Consequently, the examination has not been carried out for the above mentioned claims in as far as they relate to "prodrugs".

Re Item V

Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

D1: WO 91 13054 A
D2: WO 91 10644 A

1. Novelty

The compounds according to the general formula I as defined in claim 1 and dependent claims differ from the NEP inhibitors disclosed in the prior art in the length of the chain "X" (at least 3 atoms).The same applies to the intermediates as claimed in claim 28.
The present application does therefore satiesfy the criterion as set forth in Article 33(2) PCT, because the subject matter of claims 1, 14, 21, 23 - 25, 27 and 28 and dependent claims is novel.

2. Inventive Step

In view of the documents D1 and D2, which disclose NEP inhibitors and which can both be regarded as representing the closest prior art, the problem underlying the present application can be defined as providing further NEP inhibitors. To solve the problem the

applicant provides the compounds of claim 1 and dependent claims, which differ from the prior art compounds of D1 and D2 at least in the length of the chain X. Since the prior art neither discloses nor suggests such a modification in order to provide further NEP inhibitors, the compounds of the present application and consequently the processes for their preparation (claims 25, and 27 and dependent claims) and the intermediates (claim 28) are regarded as inventive.

3. Industrial Applicability

Claims 21 and 22 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion has been formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

For the assessment of the present claims21 and 22 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter ial Application No
PCT/IB 02/00807

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C235/82 C07C255/60 C07D231/56 C07D311/74 C07C323/40
C07D307/79 C07D213/40 C07D215/12 C07D319/20 C07D317/52
A61K31/195 A61K31/335 A61K31/41 A61K31/435 A61P15/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07C C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 91 13054 A (PFIZER) 5 September 1991 (1991-09-05) page 16, line 21 -page 17, line 22; claims; examples	1,14,21, 23,24,28
A	WO 91 10644 A (PFIZER) 25 July 1991 (1991-07-25) page 1, line 11 -page 2, line 7; claims; examples	1,14,21, 23,24,28
A	WO 94 06756 A (SCHERING) 31 March 1994 (1994-03-31) page 2, line 3 -page 3, line 5; claims; examples	1,14,21, 23,24,28
P,A	WO 02 02513 A (PFIZER) 10 January 2002 (2002-01-10) claims; figures; examples	1,14,21, 23,24,28

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 June 2002	24/06/2002

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Zervas, B

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

tional application No.
PCT/IB 02/00807

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 21 and 22 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [X] Claims Nos.: 1-12, 14-23 (all in part)
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN X MODELO DE UTILIDAD	( )	( )
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente. ✓	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud. ✓	( )	( )
- Descripción de la Invención. ✓	( )	( )
- Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	( )
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas. ✓		
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta	( )	( )
- la solicitud.		
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	( )	( )
- Datos de Identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )

Firma Responsable:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 03869213 00000000 Folios: 238

Fecha: Fecha (AMD): 2003-08-12 17:17:15

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-12, 14-23 (all in part)

The scope of the claims 1 - 12 and 14 to 23 in as far as the expression "prodrug" is concerned, is so unclear (article 6 PCT) that a meaningful International Search is impossible with regard to this expression.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter al Application No
PCT/IB 02/00807

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9113054 A	05-09-1991	CA 2073450 A1	27-08-1991
		WO 9113054 A1	05-09-1991
		EP 0594588 A1	04-05-1994
		FI 923780 A	21-08-1992
		IE 910615 A1	28-08-1991
		JP 5504146 T	01-07-1993
		PT 96863 A	29-11-1991
WO 9110644 A	25-07-1991	CA 2072126 A1	13-07-1991
		WO 9110644 A1	25-07-1991
		EP 0513016 A1	19-11-1992
		FI 922410 A	26-05-1992
		IE 910083 A1	17-07-1991
		JP 6045581 B	15-06-1994
		JP 5502231 T	22-04-1993
		PT 96446 A	15-10-1991
WO 9406756 A	31-03-1994	US 5208236 A	04-05-1993
		AU 5128793 A	12-04-1994
		MX 9305784 A1	31-03-1994
		WO 9406756 A1	31-03-1994
WO 0202513 A	10-01-2002	AU 6777001 A	14-01-2002
		AU 6935301 A	21-01-2002
		WO 0203995 A2	17-01-2002
		WO 0202513 A1	10-01-2002
		US 2002052370 A1	02-05-2002
		US 2002028799 A1	07-03-2002

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 240

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE
Apoderado(a)
PFIZER, INC.

REFERENCIA:

Radicación No.	03-69213
Solicitud Internacional	PCT/IB2002/00807
Fecha inicio fase nacional	28/10/2003
Trámite	011
Evento	379
Actuación	416
Oficio No.	1363
Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 13 NOV. 2003

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202053