

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 444 370**

51 Int. Cl.:

**C07C 237/24** (2006.01)

**C07D 207/04** (2006.01)

**A61K 31/165** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2006 E 06809114 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013 EP 1951660**

54 Título: **Antagonistas del receptor de histamina 3**

30 Prioridad:

**27.10.2005 US 730996 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**24.02.2014**

73 Titular/es:

**PFIZER PRODUCTS INCORPORATED (100.0%)  
EASTERN POINT ROAD  
GROTON, CT 06340, US**

72 Inventor/es:

**WAGER, TRAVIS, T.;  
CHANDRASEKARAN, RAMALAKSHMI, YEGNA y  
BUTLER, TODD, WILLIAM**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 444 370 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

## Antagonistas del receptor de histamina 3

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I descritos en la presente memoria, a una composición farmacéutica que comprende dichos compuestos, a un procedimiento de preparación de dichos compuestos y a procedimientos de tratamiento de trastornos o afecciones que se pueden tratar mediante antagonismo de los receptores de la histamina 3 (H3) usando dichos compuestos.

La histamina es un mediador bien conocido de las reacciones de hipersensibilidad (p. ej., alergias, fiebre del heno y asma) que normalmente se tratan con antagonistas de la histamina o "antihistamínicos". Se ha establecido también que los receptores de la histamina existen en al menos dos tipos distintos, denominados receptores H1 y H2.

Se cree que un tercer receptor de la histamina (receptor H3) desempeña un papel en la neurotransmisión del sistema nervioso central; se piensa que el receptor H3 está situado antes de la sinapsis en las terminaciones nerviosas histaminérgicas (Nature, 302, S32- S37 (1983)). Se ha confirmado la existencia del receptor H3 mediante el desarrollo de agonistas y antagonistas selectivos del receptor H3 (Nature, 327, 117-123 (1987)) y se ha demostrado posteriormente que regulan la liberación de los neurotransmisores en el sistema nervioso central y órganos periféricos, particularmente los pulmones, el sistema cardiovascular y el tracto gastrointestinal.

Numerosas enfermedades o dolencias se pueden tratar con los ligandos del receptor de la histamina 3, en el que el ligando de H3 puede ser un antagonista, agonista o agonista parcial, véanse: (Imamura et al., Circ. Res., (1996) 78, 475 - 481); (Imamura et al., Circ. Res., (1996) 78, 863 - 869); (Lin et al., Brain Res. (1990) 523, 325 - 330); (Monti et al., Neuropsychopharmacology (1996) 15, 31 35); (Sakai, et al., Life Sci. (1991) 48, 2397 - 2404); (Mazurkiewicz-Kwilecki and Nsonwah, Can. J. Physiol. Pharmacol. (1989) 67, 75 - 78); (Panula, P. et al., Neuroscience (1998) 44, 465 - 481); (Wada et al., Trends in Neuroscience (1991) 14,415); (Monti et al., Eur. J. Pharmacol. (1991) 205, 283); (Mazurkiewicz-Kwilecki and Nsonwah, Can. J. Physiol. Pharmacol. (1989) 67, 75 - 78); (Haas et al., Behav. Brain Res. (1995) 66,41 - 44); (De Almeida and Izquierdo, Arch. Int. Pharmacodyn. (1986) 283, 193 - 198); (Kamei et al., Psychopharmacology (1990) 102, 312 - 318); (Kamei and Sakata, Japan. J. Pharmacol. (199 1) 57, 437 - 482); (Schwartz et al., Psychopharmacology; The fourth Generation of Progress, Bloom and Kupfer (eds.), Raven Press, New York, (1995) 3 97); (Shaywitz et al., Psychopharmacology (1984) 82, 73 - 77); (Dumery and Blozovski, Exp. Brain Res. (1987) 67, 61 - 69); (Tedford et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. (1995) 275, 598 - 604); (Tedford et al., Soc. Neurosci. Abstr. (1996) 22, 22); (Yokoyama et al., Eur. J. Pharmacol. (1993) 234,129); (Yokoyama and linuma, CNS Drugs (1996) 5, 321); (Onodera et al., Prog. Neurobiol. (1994) 42, 685); (Leurs and Timmerman, Prog. Drug Res. (1992) 39,127); (The Histamine H3 Receptor, Leurs and Timmerman (ed.), Elsevier Science, Amsterdam, The Netherlands (1998); (Leurs et al., Trends in Pharm. Sci. (1998) 19, 177 - 183); (Phillips et al., Annual Reports in Medicinal Chemistry (1998) 33, 31 - 40); (Matsubara et al., Eur. J. Pharmacol. (1992) 224, 145); (Rouleau et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. (1997) 281, 1085); (Adam Szelag, "Role of histamine H3-receptors in the proliferation of neoplastic cells in vitro", Med. Sci. Monit., 4(5): 747- 755, (1998)); (Fitzsimons, C., H. Duran, F. Labombarda, B. Molinari and E. Rivera, "Histamine receptors signalling in epidermal tumor cell lines with H-ras gene alterations", Inflammation Res., 47 (Suppl. 1): S50-S51, (1998)); (R. Leurs, R.C. Vollinga and H. Timmerman, "The medicinal chemistry and therapeutic potentials of ligand of the histamine H3 receptor", Progress in Drug Research 45: 170 - 165, (1995)); (R. Levi and N.C.E. Smith, "Histamine H3-receptors: A new frontier in myocardial ischemia", J. Pharm. Exp. Ther., 292: 825 - 830, (2000)); (Hatta, E., K Yasuda and R. Levi, "Activation of histamine H3 receptors inhibits carrier-mediated norepinephrine release in a human model of protracted myocardial ischemia", J. Pharm. Exp. Ther., 283: 494 - 500, (1997); (H. Yokoyama and K. linuma, "Histamine and Seizures: Implications for the treatment of epilepsy", CNS Drugs, 5(5): 321 - 330, (1995)); (K. Hurukami, H. Yokoyama, K. Onodera, K. linuma and T. Watanabe, AQ-0 145, "A newly developed histamine H3 antagonist, decreased seizure susceptibility of electrically induced convulsions in mice", Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 17(C): 70 - 73, (1995); (Delaunois A., Gustin P., Garbarg M., and Ansay M., "Modulation of acetylcholine, capsaicin and substance P effects by histamine H3 receptors in isolated perfused rabbit lungs", European Journal of Pharmacology 277(2 - 3):243 - 50, (1995)); and (Dimitriadou, et al., "Functional relationship between mast cells and C- sensitive nerve fibres evidenced by histamine H3-receptor modulation in rat lung and spleen", Clinical Science 87(2):151 - 63, (1994). Dichas enfermedades o dolencias incluyen trastornos cardiovasculares tales como infarto agudo de miocardio, procesos de la memoria, demencia y trastornos cognitivos tales como enfermedad de Alzheimer y trastorno de hiperactividad por déficit de atención; trastornos neurológicos tales como enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, depresión, epilepsia, y ataques o convulsiones; cáncer tal como carcinoma cutáneo, carcinoma tiroideo medular y melanoma; trastornos respiratorios tales como asma; trastornos del sueño tales como narcolepsia; disfunción vestibular tal como la enfermedad de Meniere; trastornos gastrointestinales, inflamación, migraña, cinetosis, obesidad, dolor, y choque séptico.

Los antagonistas del receptor H3 también se han descrito anteriormente en, por ejemplo, los documentos WO 03/050099, WO 02/0769252, WO 02/12224 y la publicación de patente de EE.UU. N° 2005/0171181 A1. El receptor de la histamina H3 (H3R) regula la liberación de histamina y otros neurotransmisores, incluyendo serotonina y acetilcolina. El H3R es relativamente específico de neuronas e inhibe la liberación de algunas monoaminas tales como la histamina. El antagonismo selectivo de los receptores H3R aumenta los niveles de histamina en el cerebro e inhibe actividades tales como el consumo de alimentos minimizando a la vez las consecuencias periféricas no

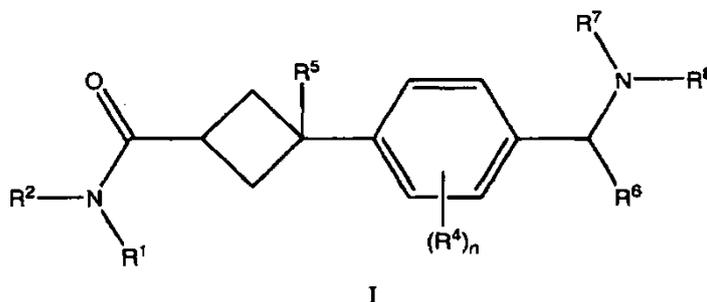
específicas. Los antagonistas del receptor aumentan la síntesis y la liberación de la histamina y otras monoaminas cerebrales. Mediante este mecanismo inducen una vigilia prolongada, mejora de la función cognitiva, reducción en la ingesta de alimentos y normalización de los reflejos vestibulares. De acuerdo con esto, el receptor es una diana importante para nuevos agentes terapéuticos en la enfermedad de Alzheimer, ajustes del estado de ánimo y trastornos cognitivos, que incluyen el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA), déficit de atención (TDA), deficiencias cognitivas, obesidad, discinesias, esquizofrenia, epilepsia, trastornos del sueño, narcolepsia y cinecitosis, y diversas formas de ansiedad

Hasta la fecha, la mayoría de los antagonistas del receptor de la histamina H3 se parecen a la histamina en que poseen un anillo imidazol que puede estar sustituido, tal como se describe, por ejemplo, en el documento WO 96/38142. Los compuestos neuroactivos que no tienen imidazol, tales como las betahistaminas (Arrang, Eur. J. Pharm. 1985, 111: 72-84), demostraron alguna actividad del receptor de la histamina H3 pero con peor potencia. Los documentos EP 978512 y EP 0982300A2 divulgan alquilaminas que no tienen imidazol como antagonistas del receptor de la histamina H3. El documento WO 02/12224 (Ortho McNeil Pharmaceuticals) describe derivados bicíclicos sin imidazol como ligandos del receptor de la histamina H3. Se han descrito otros antagonistas del receptor en los documentos WO 02/32893 y WO 02/06233. En el documento WO 2005/080361 se describe moduladores del receptor de la histamina H3.

Los compuestos de la presente invención son altamente selectivos del receptor H3 (frente a otros receptores de la histamina) y poseen importantes propiedades de disposición de fármaco (farmacocinética). En concreto, los compuestos de la presente invención distinguen de forma selectiva los H3R de los otros subtipos de receptores H1R, H2R. A la luz del mayor nivel de interés en los agonistas, agonistas inversos y antagonistas del receptor de la histamina H3, compuestos nuevos que interaccionen con el receptor de la histamina H3 serían una contribución altamente deseable en la técnica. La presente invención proporciona dicha contribución a la técnica basándose en el hallazgo de que una nueva clase de amidas inversas de ciclobutilo tiene una afinidad elevada y específica por el receptor de la histamina H3 y tienen un perfil farmacológico superior.

## Sumario de la invención

La presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula I:



o un estereoisómero, isómero geométrico o forma tautomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I o isómero geométrico o forma tautomérica del mismo, en el que

$R^1$  y  $R^2$  es seleccionado cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_8$  opcionalmente sustituido con de 1 a 4 halógenos; un grupo alquilo  $C_1-C_4$  opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OH, de uno a cuatro alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , dialquilamino  $C_1-C_4$ , arilo  $C_6-C_{14}$  opcionalmente sustituido con un halógeno y opcionalmente sustituido con arilo  $C_6-C_{10}$  opcionalmente sustituido con de uno a dos halógenos, y heteroarilo de 5 – 10 miembros opcionalmente sustituido con un grupo arilo  $C_6-C_{10}$  y opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos alquilo  $C_1-C_4$ ; cicloalquilo  $C_3-C_7$ ; arilo  $C_6-C_{14}$ ; alquilo  $-(C_0-C_3)-O-$  alquilo( $C_1-C_3$ ) opcionalmente sustituido con alquilo ( $C_1-C_3$ ); -alquilo( $C_1-C_3$ )-C(=O)-alquilo( $C_1-C_3$ ); heterocicloalquilo de 3 – 8 miembros sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo  $C_1-C_4$  - carbonilo; arilsulfonilo  $C_6-C_{10}$  sustituido opcionalmente con uno o más alquilo  $C_1-C_2$ ; heteroarilo de 5 – 10 miembros; y arilo  $C_6-C_{14}$ -alquilenio- $C_0-C_4$ -alquilo- $O-C_0-C_4$ , en el que cada grupo alquilo  $C_0-C_4$  y cada alquilenio  $C_0-C_4$  está sustituido opcionalmente con de uno a cuatro alquilo  $C_1-C_4$ ; u, opcionalmente,  $R^1$  y  $R^2$ , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo alifático de 4-, 5-, 6-, o 7- miembros saturado o insaturado, en el que uno de los carbonos en dicho anillo alifático está opcionalmente sustituido por O, S,  $NR^3$  o CO, y en el que dicho anillo está opcionalmente condensado a un arileno  $C_6-C_{10}$  y está opcionalmente sustituido en un carbono del anillo con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH, heteroarilo de 5 – 10 miembros sustituido opcionalmente con uno o más halógenos y sustituido opcionalmente con uno o más alquilo  $C_1-C_2$ , alcoxi  $C_1-C_4$  opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi  $C_1-C_2$  y opcionalmente sustituido con uno o más dialquilaminocarbonilo  $C_1-C_4$  y uno o dos alquilo  $C_1-C_4$  opcional e independientemente sustituido con uno o más alcoxi  $C_1-C_2$ ;

- en el que R<sup>3</sup> es hidrógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 4 halógenos; heteroarilo de 5 – 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano; grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alcocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, heteroarilo de 5 – 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, de uno a cuatro alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>; arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-alquilenilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-O-alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>, en el que cada alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> y cada alquilenilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- 5
- 10 R<sup>4</sup> es seleccionado de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, nitrilo, -SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>NHC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y -C(=O)NHC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- N es 0, 1, 2, 3 o 4;
- R<sup>5</sup> es OH, -O alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), halógeno o hidrógeno;
- 15 R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 4 halógenos o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>;
- R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 4 halógenos o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>, en el que cada C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y;
- 20 R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 4 halógenos o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>; u, opcionalmente, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-, 5-, 6-, o 7 miembros, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y en el que uno de los carbonos de dicho anillo heterocíclico que está separado por al menos dos átomos de dicho nitrógeno en dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido por O, S, NR<sup>9</sup> o C = O, en el que R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 4 halógenos o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> y en el que cada alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
- 25

Una realización preferida de la invención incluye los compuestos de fórmula I, en la que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-, 5-, 6- o 7 miembros, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y en el que uno de los carbonos de dicho anillo heterocíclico que está separado por al menos dos átomos de dicho nitrógeno en dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido por O, S, NR<sup>9</sup> o C = O, en el que R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 4 halógenos o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> y en el que cada alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

30

Una realización más preferida de la invención incluye los compuestos de fórmula I, en los que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo saturado de 5 o 6 miembros.

35

La realización más preferida de la invención incluye los compuestos de fórmula I, en los que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo pirrolidinilo.

Otra realización de la invención incluye los compuestos de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno; R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son de forma independiente hidrógeno o F; R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

40 Otra realización de la invención incluye los compuestos de fórmula I, en la que R<sup>5</sup> es H.

Otra realización de la invención incluye los compuestos de fórmula I, en la que R<sup>5</sup> es F.

Otra realización de la invención incluye los isómeros cis de ciclobutilo de fórmula I.

Otra realización de la invención incluye los isómeros trans de ciclobutilo de fórmula I.

45 La realización más preferida de la presente invención incluye los siguientes compuestos tanto cis como trans de fórmula I:

Dimetilamida de ácido 3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 [3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona;  
 Etil-metil-amida de ácido 3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 50 Metilamida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 Metilamida de ácido 3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 {3-[3-Cloro-4-((R)-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-ciclobutil}-pirrolidin-1-il-metanona;  
 Dimetilamida de ácido 3-(2,3-Dicloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 Etilamida de ácido 3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 55 Isobutilamida de ácido 3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico; y  
 (3-aza-biciclo[3,2,2]non-3-il)-[3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutil]-metanona.  
 [3-Fluoro-3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona;  
 Dimetilamida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico;  
 [3-(3-Cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutil]-piperidin-1-il-metanona;

5 Isobutil-metilamida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico;  
 Ciclopropilmetilamida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico;  
 [3-(3,5-difluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona;  
 Metilamida de ácido 3-(2,6-difluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico;  
 5 Isobutilamida de ácido 3-(5-cloro-2-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico;  
 Etilamida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico;  
 Metil-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-  
 ciclobutanocarboxílico;  
 10 Metilamida de ácido 3-fluoro-3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 {3-[3-Cloro-4-((R)-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-3-fluoro-ciclobutil}-pirrolidin-1-il-metanona;  
 Ciclopropilmetil-metilamida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico;  
 Dimetilamida de ácido 3-fluoro-3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 Etilamida de ácido 3-fluoro-3-[3-Fluoro-4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-ciclobutanocarboxílico;  
 15 [3-{3-Cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutil}-(2,3-dihidro-5H-benzo[f][1,4]oxazepin-4-il)-metanona;  
 Etilamida de ácido 3-fluoro-3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 Etil-metil-amida de ácido 3-Fluoro-3-(3-fluoro-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 Metil-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-amida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico;  
 Etilamida de ácido 3-fluoro-3-[3-Fluoro-4-((R)-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-ciclobutanocarboxílico;  
 20 Isobutilamida de ácido 3-fluoro-3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 [3-Fluoro-3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona;  
 [3-Fluoro-3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona; y  
 Dimetilamida de ácido 3-(2,3-dicloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico;

25 La presente invención también está dirigida a una composición farmacéutica para tratar un trastorno o afección que se puede tratar antagonizando los receptores de histamina 3, comprendiendo la composición un compuesto de fórmula I y, opcionalmente, un vehículo farmacéuticamente aceptable.

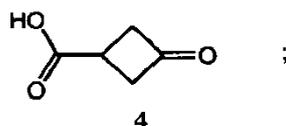
La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente para su uso en el tratamiento de un trastorno o afección en un mamífero que puede tratarse antagonizando los receptores de histamina 3.

30 La presente invención también está dirigida a un compuesto de fórmula (I), como se ha definido anteriormente, para su uso en el tratamiento de un trastorno o afección en un mamífero seleccionado del grupo que consiste en depresión, trastornos del estado de ánimo, esquizofrenia, trastornos de ansiedad, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, trastorno por déficit de atención (TDA), trastorno de hiperactividad con déficit de atención (TDHA), trastornos psicóticos, trastornos del sueño, obesidad, mareos, epilepsia, cinetosis, enfermedades respiratorias, alergia, respuestas respiratorias inducidas por alergia, rinitis alérgica, congestión nasal, congestión alérgica, 35 congestión, hipotensión, enfermedad cardiovascular, enfermedades del tracto GI, hiper e hipomotilidad y secreción de ácido del tracto gastrointestinal.

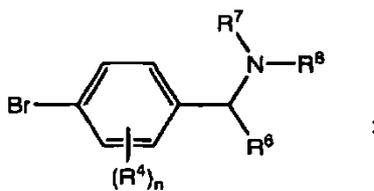
40 La presente invención también está dirigida a una composición farmacéutica para tratar la rinitis alérgica, la congestión nasal o la congestión alérgica, que comprende: (a) un compuesto antagonista del receptor de H3 de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) un antagonista del receptor de H1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable en el que los ingredientes activos (a) y (b) anteriores están presentes en cantidades que hacen que la composición sea eficaz para tratar la rinitis alérgica, la congestión nasal o la congestión alérgica.

45 La presente invención también está dirigida a una composición farmacéutica para tratar el TDA, TDHA, la depresión, trastornos del estado de ánimo o trastornos cognitivos, que comprende: (a) un compuesto antagonista del receptor de H3 de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) un bloqueante de la recaptación de neurotransmisores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable en el que los ingredientes activos (a) y (b) anteriores están presentes en cantidades que hacen que la composición sea eficaz para tratar la depresión, los trastornos del estado de ánimo y los trastornos cognitivos.

50 La presente invención también está dirigida a un procedimiento de preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, en el que el procedimiento comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 4,



con un reactivo organometálico derivado de un compuesto de fórmula 2,



2

seguido de la formación directa de amidas para dar un compuesto de fórmula I.

En la fórmula general I de acuerdo con la presente invención, cuando un radical está mono o polisustituido, dicho(s) sustituyente(s) se pueden localizar en cualquier posición(es) deseadas, a menos que se indique lo contrario.

5 Asimismo, cuando un radical está polisustituido, dichos sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes, a menos que se indique lo contrario.

Los antagonistas del receptor de histamina 3 (H3) de la invención son útiles para tratar, en particular, TDA, TDHA, obesidad, trastornos de ansiedad y enfermedades respiratorias. Las enfermedades respiratorias que se pueden tratar mediante la presente invención incluyen el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, síndrome de dificultad respiratoria aguda, bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, rinitis y sinusitis crónica.

10

La composición farmacéutica y el uso de la presente invención también se puede usar para prevenir una recaída en un trastorno o afección descrito en los párrafos anteriores. La prevención de dicha recaída se consigue administrando a un mamífero que necesite dicha prevención un compuesto de fórmula I como se describe anteriormente.

15

Los compuestos divulgados también se pueden usar como parte de una terapia de combinación, incluyendo su administración como entidades separadas o combinadas en un único sistema de liberación, que usa una dosis eficaz de un compuesto antagonista de la histamina H3 de fórmula general I y una dosis eficaz de un antagonista de la histamina H1, tal como cetirizina (Zyrtec™), clorfeniramina (Chlortrimeton™), loratidina (Claritin™), fexofenadina (Allegra™), o desloratadina (Clarinex™) para el tratamiento de la rinitis alérgica, la congestión nasal y la congestión alérgica.

20

Los compuestos divulgados también se pueden usar como parte de una terapia de combinación, incluyendo su administración como entidades separadas o combinadas en un único sistema de liberación, que usa una dosis eficaz de un compuesto antagonista de la histamina H3 de fórmula general I y una dosis eficaz de un bloqueante de la recaptación de neurotransmisores. Ejemplos de bloqueantes de la recaptación de neurotransmisores incluirán los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como sertralina (Zoloft™), fluoxetina (Prozac™) y paroxetina (Paxil™), o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina serotonina, dopamina o norepinefrina para tratar el TDA, el TDHA, la depresión, los trastornos del estado de ánimo o los trastornos cognitivos.

25

Los compuestos de la presente invención pueden tener centros ópticos y, por tanto, existir en configuraciones enantioméricas diferentes. La fórmula I, como se ha representado anteriormente, incluye todos los enantiómeros, diastereómeros y otros estereoisómeros de los compuestos representados en la fórmula estructural I, así como racémicas y otras mezclas de los mismos. Los isómeros individuales se pueden obtener mediante procedimientos conocidos, tales como resolución óptica, reacción ópticamente selectiva o separación cromatográfica en la preparación del producto final o su intermedio.

30

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados en la fórmula (1), excepto por el hecho de que uno o más átomos pueden sustituirse con un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico más habitual en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>11</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>15</sup>O, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F y <sup>36</sup>Cl, <sup>123</sup>I respectivamente. Los compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos entran dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquéllos en los que se incorporan isótopos radioactivos tales como <sup>3</sup>H y <sup>14</sup>C, son útiles en los ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad son los isótopos tritados, es decir, <sup>3</sup>H y de carbono-14, es decir, <sup>14</sup>C. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, <sup>2</sup>H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica (p. ej., incremento de la semivida *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación) y, por tanto, se puede preferir en algunas circunstancias.

35

40

45

La sustitución con isótopos de emisión de positrones tales como <sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>15</sup>O y <sup>13</sup>N, pueden ser útiles para los estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación por el sustrato.

50

Los trastornos de ansiedad incluyen, por ejemplo, el trastorno de ansiedad generalizado, el trastorno de pánico, PTSD y el trastorno de ansiedad social. Los trastornos del estado de ánimo, por ejemplo ánimo deprimido, ansiedad mixta y ánimo deprimido, alteración de la conducta y alteración mixta de la conducta y ánimo deprimido. Los trastornos cognitivos incluyen, por ejemplo, además del TDHA, trastorno de déficit de atención (TDA) u otro ajuste de la atención o trastornos cognitivos debido a afecciones médicas generales. Los trastornos psicóticos incluyen, por ejemplo, trastornos esquizoafectivos y esquizofrenia; los trastornos del sueño incluyen, por ejemplo, narcolepsia y enuresis.

Ejemplos de los trastornos o afecciones que se pueden tratar con el compuesto, composición y uso de la presente invención también son los siguientes: depresión, incluyendo, por ejemplo, depresión en pacientes de cáncer, depresión en pacientes de Parkinson, depresión posterior al infarto de miocardio, depresión en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), depresión sintomática subsindrómica, depresión en mujeres no fértiles, depresión en niños, depresión mayor, depresión en un único episodio, depresión recurrente, depresión inducida por abusos en niños, depresión posparto, depresión mayor según el DSM-IV, depresión mayor resistente al tratamiento, depresión grave, depresión psicótica, depresión postictus, dolor neuropático, enfermedad maniaco depresiva, incluyendo la depresión maniaco depresiva con episodios mixtos y enfermedad maniaco depresiva con episodios depresivos, trastorno afectivo estacional, depresión bipolar BP I, depresión bipolar BP II, o depresión mayor con distimia; fobias, incluyendo, por ejemplo, agorafobia, fobia social o fobias simples; trastornos de la alimentación, incluyendo, por ejemplo, anorexia nerviosa o bulimia nerviosa; dependencias químicas, incluyendo, por ejemplo, adicciones al alcohol, la cocaína, anfetaminas y otros psicoestimulantes, morfina, heroína y otros agonistas de opioides, fenobarbital y otros barbitúricos, nicotina, diazepam, benzodiazepinas y otras sustancias psicoactivas; enfermedades de Parkinson, incluyendo, por ejemplo, demencia en la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolepticos o discinesias tardías; dolor de cabeza, incluyendo, por ejemplo, dolor de cabeza asociado con trastornos vasculares; síndrome de abstinencia; trastornos mentales y del aprendizaje asociados con la edad; apatía, trastorno bipolar; fatiga crónica; estrés crónico o aguda; trastorno de la conducta; trastorno ciclotímico; trastornos somatomorfos tales como trastorno de somatización, trastorno de conversión, trastorno del dolor, hipocondriasis, trastorno dismórfico corporal, trastorno indiferenciado y NOS somatoforme; incontinencia; trastornos de inhalación; trastornos de intoxicación; manía; trastorno desafiante de oposición; neuropatía periférica; trastorno de estrés posttraumático; trastorno disfórico de la fase luteal tardía; trastornos específicos del desarrollo; síndrome de "poop out" por ISRS o frascos de un paciente para mantener una respuesta satisfactoria al tratamiento con ISRS tras un periodo inicial de respuesta satisfactoria; y trastornos de tic, incluyendo la enfermedad de Tourette.

Como ejemplo, el mamífero que necesita el tratamiento o prevención puede ser un ser humano. Como otro ejemplo, el mamífero que necesita el tratamiento o prevención puede ser un mamífero aparte de un ser humano.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I incluyen las sales de adición de ácido y de base de los mismos.

Sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Ejemplos incluyen las sales acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naptilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato, hidrógeno fosfato, dihidrógenofosfato, sacarato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Sales de adición de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo sales de hemisulfato y hemicalcio.

Para una revisión de sales adecuadas, véase, "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Los compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas o solvatadas. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo etanol. El término "hidrato" se usa cuando dicho disolvente es agua.

En lo sucesivo en el presente documento, todas las referencias a los compuestos de fórmula I incluyen referencias a sales y solvatos.

Los compuestos de la presente invención incluyen compuestos de fórmula I como se ha definido anteriormente en el presente documento, incluyendo todos los polimorfos y hábitos cristalinos de los mismos.

Los compuestos de fórmula I que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando los isómeros estructurales sin interconvertibles mediante una barrera de baja energía se puede producir isomerismo tautomérico ("tautomerismo"). Esto puede tomar la forma de tautomerismo de

protones en los compuestos de fórmula I que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima, o el denominado tautomerismo de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. Se deduce que un único compuesto puede exhibir más de un tipo de isomerismo.

- 5 Dentro del ámbito de la presente invención se incluyen todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de fórmula I, incluidos los compuestos que exhiben más de un tipo de isomerismo y mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen las sales de adición de ácidos o bases en las que el compuesto es ópticamente activo, por ejemplo d-lactato o l-lisina, o racémicos, por ejemplo dl-tartrato o dl-arginina.

A menos que se indique lo contrario, el término "halo", como se usa en el presente documento, incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

- 10 A menos que se indique lo contrario, el término "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)", como se usa en el presente documento, incluye un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, i-isopropilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo. Esto también se aplica si el grupo alquilo porta sustituyentes o es un sustituyente por otro grupo, por ejemplo en O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -C(O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

- 15 A menos que se indique lo contrario, el término "alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)", como se usa en el presente documento, incluye un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada e incluye, por ejemplo, metoxi, epoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, sec-butoxi y t-butoxi.

A menos que se indique lo contrario, el término "alquileno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)", como se usa en el presente documento, incluye un radical divalente derivado de un alcano de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 6 átomos de carbono.

- 20 Ejemplos de radicales alquileno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) son metileno, etileno (1,2-etileno o 1,1,-etileno), trimetilileno (1,3-propileno), tetrametileno (1,4-butileno), pentametileno y hexametileno.

A menos que se indique lo contrario, el término "cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)", como se usa en el presente documento, incluye un grupo carbocíclico monocíclico saturado que tiene de 3 a 6 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

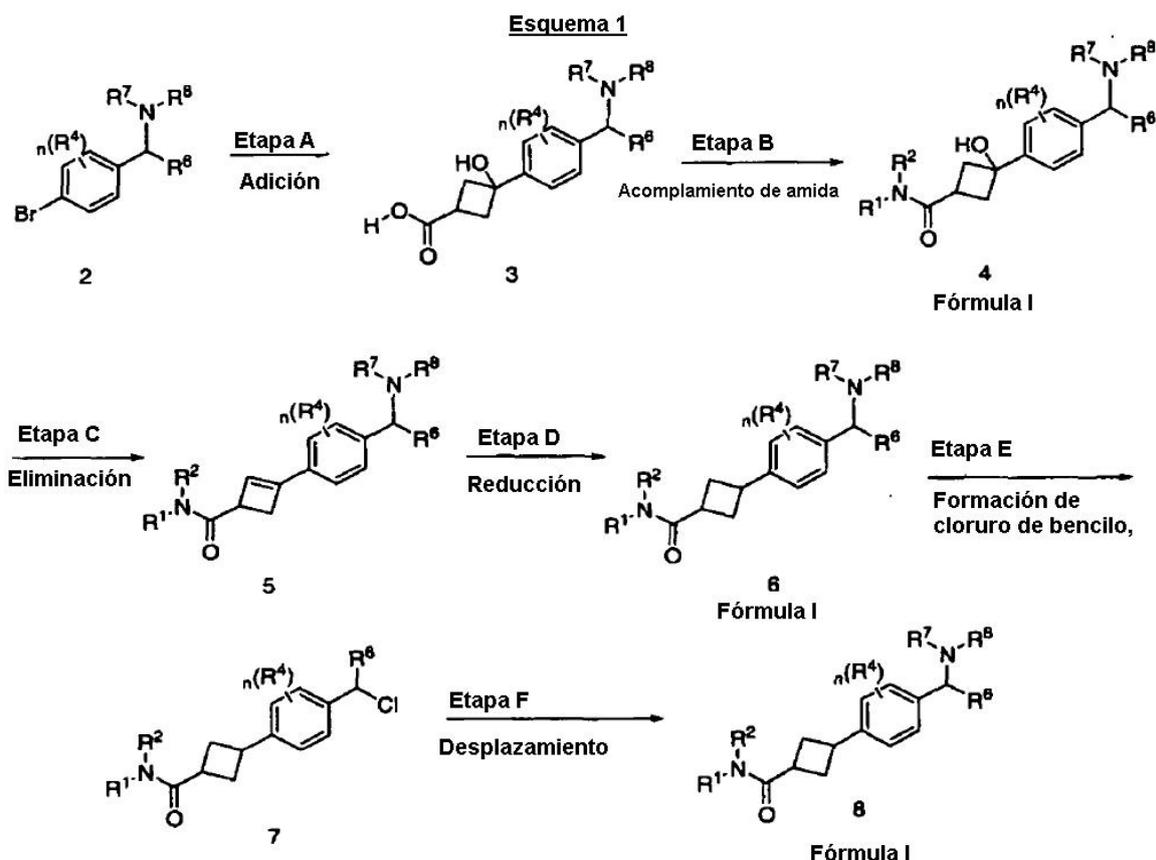
- 25 A menos que se indique lo contrario, la expresión "heterociclo saturado", como se usa en el presente documento, incluye grupos monocíclicos saturados que tienen de 4 a 7 miembros anulares, que contienen 1 átomo de nitrógeno. Ejemplos de heterociclos saturados son azetidino, pirrolidino y piperidino.

A menos que se indique lo contrario, el término "heteroaromático", como se usa en el presente documento, incluye grupos heteroaromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 5 a 9 y de 5 a 10 miembros anulares respectivamente, que contienen 1, 2, 3 o 4 heteroátomo(s) seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. El grupo heteroaromático puede estar sustituido, monosustituido o disustituido. Ejemplos de grupos heteroaromáticos incluyen, entre otros, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piranilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tiadiazinilo, isobenzofuranilo, benzofuranilo, cromenilo, indolizino, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, pirrolopirazinilo, pirrolopiridinilo y imidazopiridinilo

- 35

### **Descripción detallada de la invención**

El compuesto de Fórmula I de acuerdo con la invención se puede preparar mediante el procedimiento general mostrado en el Esquema 1.



En el Esquema 1, los compuestos de la fórmula (I) se preparan del siguiente modo.

#### Etapa A:

Un bromuro de arilo de la estructura general 2 se convierte en un reactivo organometálico, tal como: un reactivo de organolitio, haluro de organomagnesio, organocerio, organotitanio, organocinc, organocobre u organoaluminio. Se prefiere un reactivo de haluro de organomagnesio (reactivo de Grignard) o de organolitio. Por ejemplo: el reactivo de organolitio se puede preparar mediante la reacción de bromuro de arilo (2) con nBuLi. Normalmente, la reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte en la reacción, tal como tetrahidrofurano, a una temperatura entre  $-78^{\circ}\text{C}$  y a temperatura ambiente. A este reactivo de organolitio, a aproximadamente  $-78^{\circ}\text{C}$ , se añade una solución de ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (J. Org. Chem. 1988, 53, 3841 and J. Org. Chem. 1996, 61, 2174), preenfriado hasta  $-78^{\circ}\text{C}$ , en la que el disolvente preferido es tetrahidrofurano. Después de completar la adición, la reacción se deja calentar lentamente hasta la temperatura ambiente, dando un compuesto de la estructura general 3.

#### Etapa B:

El intermedio de la estructura general 3 se puede hacer reaccionar con una amina primaria o secundaria de fórmula general  $\text{HNR}^1\text{R}^2$ , en la que  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son como se define en la amina de la especificación, en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como dicitohexil carbodiimida, diimidazol carbonilo, anhídrido tripropilfosfórico, cloroformiato de alquilo, cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio o cualquier otro reactivo estándar en la literatura de este tipo en presencia de una base trialquilamina, tal como trietilamina o diisopropiltilamina, en el que el anhídrido tripropilfosfónico y la trietilamina son una combinación preferida en un disolvente inerte en la reacción, en la que se prefiere acetato de etilo, de  $-78^{\circ}\text{C}$  a  $40^{\circ}\text{C}$ , en la que se prefiere la temperatura ambiente, dando los compuestos N-acilados de la estructura general 4, un compuesto de fórmula I.

#### Etapa C:

La eliminación del alcohol bencílico (4) se consigue mediante la reacción de (4) con un ácido, preferentemente con ácido trifluoroacético, neto o en un disolvente inerte en la reacción, tal como cloruro de metileno o 1,2-dicloroetano a una temperatura de reacción de aproximadamente temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente usado, en la que la temperatura de reacción preferida es de aproximadamente  $75^{\circ}\text{C}$ , dando un compuesto con la estructura general 5.

Etapa D:

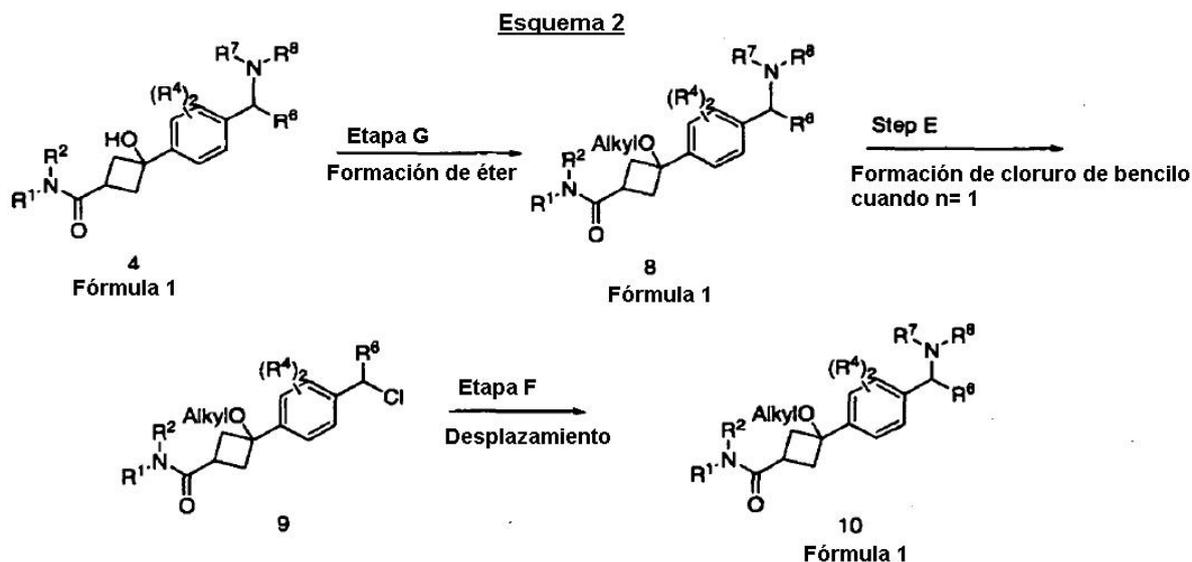
La reducción del ciclobuteno (5) se puede conseguir mediante la reacción de (5) en un disolvente inerte en la reacción, en la que los disolventes preferidos son alcohol etílico y acetato de etilo. La reducción se puede conseguir usando gas hidrógeno a aproximadamente 0,310 MPa y un catalizador, en la que los catalizadores de la hidrogenación preferidos son el catalizador de Wilkinson [clorotris(trifenilfosfina)rodio(I)] o paladio, 5 - 10 % en peso sobre carbón activado, dando (6), un compuesto de la fórmula general I.

Etapa E:

La conversión de las bencilaminas de la estructura general (6) en cloruros de bencilo de la estructura general (7) se consigue usando las condiciones descritas en la literatura, por ejemplo (Nevill, C.R.; Fuchs, P.L.; SYNCAV; Synth. Commun.; EN; 20; 5; 1990; 761 - 772). La reacción de (6) con cloroformiato de etilo en un disolvente inerte en la reacción, en la que 1,2-dicloroetano o cloruro de metileno se prefieren a una temperatura de reacción de -78°C a la temperatura ambiente, en la que se prefiere la temperatura ambiente, da cloruros de bencilo de la estructura general (7).

Etapa F:

La reacción del cloruro de bencilo (7) con una amina primaria o secundaria de la fórmula general  $\text{HNR}^1\text{R}^2$ , en la que  $\text{R}^1$  and  $\text{R}^2$  son como se ha definido en la amina de la especificación, en un disolvente inerte en la reacción, en la que 1,2-dicloroetano o cloruro de metileno se prefieren, en presencia de una base amina terciaria, donde se prefiere trietilamina, a una temperatura de reacción de aproximadamente la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente usado, se prefiere aproximadamente 55°C, da (8), un compuesto de la fórmula general I.



20

En el Esquema 2, los compuestos de la fórmula (I) se preparan del siguiente modo.

Etapa G:

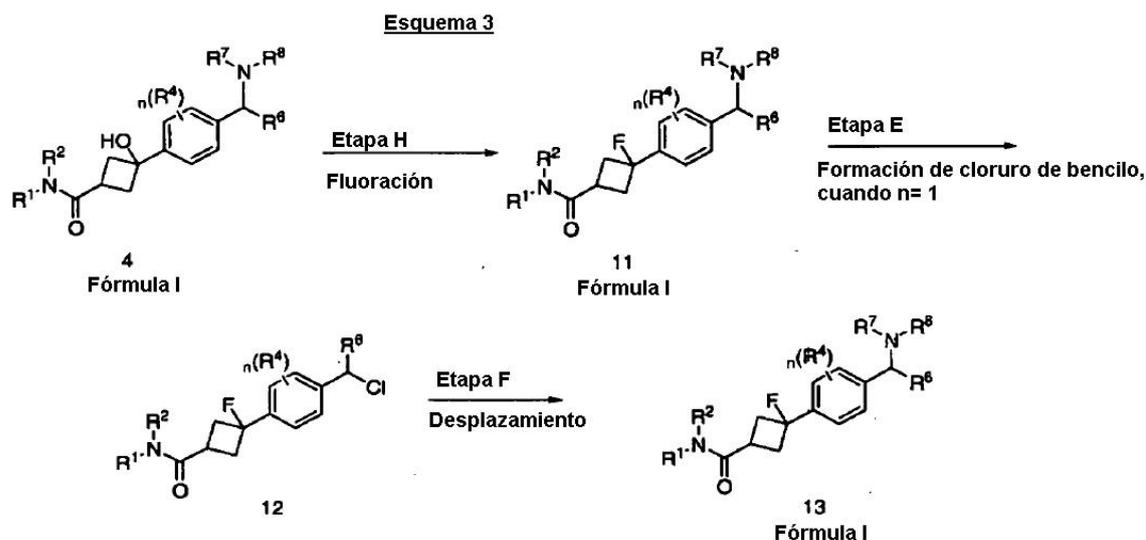
La eterificación de Fisher se puede conseguir usando condiciones estándar que aparecen en la literatura y son conocidas para los expertos en la técnica. Por ejemplo: reacción de hidroxilo (4) con un haluro de alquilo, tal como: Cloruro de alquilo, bromuro de alquilo o yoduro de alquilo en presencia de una base en la que se prefiere NaH y en presencia de NaI o NaBr, en un disolvente inerte en la reacción, en la que se prefiere dimetilformamida, a una temperatura de reacción desde la temperatura ambiente a 100°C, en la que se prefiere 65°C, da (8), un compuesto de fórmula I.

Etapa E:

30 (Véase la Etapa E anterior)

Etapa F:

(Véase la Etapa F anterior)



En el Esquema 3, los compuestos de la fórmula (I) se preparan del siguiente modo.

Etapa H:

La reacción de un compuesto de la estructura general (4) con un reactivo de fluoración da compuestos de la fórmula general 11. Se dispone de varios reactivos para la conversión de alcoholes en fluoruros de alquilo, por ejemplo, Caldwell, Charles G; et al (Bioorg. Med. Chem. Lett.; EN; 14; 5; 2004; 1265 - 1268) usan BAST. Otros ejemplos en la literatura usan DAST para la conversión directa de alcoholes en fluoruros de alquilo. La reacción del hidroxilo (3) con trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre en un disolvente inerte en la reacción, en la que se prefiere cloruro de metileno o tetrahidrofurano, a una temperatura de reacción de  $-78^{\circ}\text{C}$  a la temperatura ambiente, da (11), un compuesto de la fórmula I.

Etapa E:

(Véase la Etapa E anterior)

Etapa F:

(Véase la Etapa F anterior)

Ejemplos de compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención son los siguientes:

- N-Metil-2-piridin-3-il-N-[3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenoxi-ciclobutilmetil)]-acetamida;
- [3-Hidroxi-3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutil]-morfolin-4-il-metanona;
- Metilamida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico;
- Metilamida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;
- Metilamida de ácido 3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico;
- Metilamida de ácido 3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;
- Dimetilamida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico;
- [3-(3-Cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutil]-piperidin-1-il-metanona;
- Isobutil-metilamida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico;
- Ciclopropilmetilamida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico;
- Metil-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico;
- Ciclopropilmetil-metilamida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico;
- [3-(3-Cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutil]-(2,3-dihidro-5H-benzof[f][1,4]oxazepin-4-il)-metanona;
- Metil-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-amida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico;
- Dimetilamida de ácido 3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico;
- [3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona;
- Isobutil-amida de ácido 3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico;
- Etilamida de ácido 3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico;
- Etil-metil-amida de ácido 3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico;
- Dimetilamida de ácido 3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;
- Dimetilamida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico;
- [3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona;
- Isobutilamida de ácido 3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;

- Etilamida de ácido 3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 Etil-metil-amida de ácido 3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 [3-(3-Cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutil]-piperidin-1-il-metanona;  
 5 Isobutil-metilamida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico;  
 Ciclopropilmetilamida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico;  
 Metilamida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 Metilamida de ácido 3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 Metilamida de ácido 3-(2,6-difluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico;  
 10 Metil-(tetrahydro-piran-4-ilmetil)-amida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-  
 ciclobutanocarboxílico;  
 Ciclopropilmetil-metilamida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico;  
 [3-(3-Cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutil]-(2,3-dihidro-5H-benzo[f][1,4]oxazepin-4-il)-metanona;  
 Metil-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-amida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico;  
 15 [3-(3,5-difluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona;  
 [3-(3,5-difluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona;  
 Isobutilamida de ácido 3-(5-cloro-2-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico;  
 Isobutilamida de ácido 3-(5-cloro-2-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico;  
 Metilamida de ácido 3-fluoro-3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 20 Dimetilamida de ácido 3-fluoro-3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 Etilamida de ácido 3-fluoro-3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 Etil-metil-amida de ácido 3-Fluoro-3-(3-fluoro-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 Isobutilamida de ácido 3-fluoro-3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 Etil-metil-amida de ácido 3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-metoxi-ciclobutanocarboxílico;  
 25 [3-Fluoro-3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona;  
 Dimetilamida de ácido 3-(2,3-dicloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico;  
 Dimetilamida de ácido 3-(2,3-dicloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico;  
 {3-[3-Cloro-4-((R)-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-3-hidroxi-ciclobutil}-pirrolidin-1-il-metanona;  
 Etilamida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico;  
 30 Etilamida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico;  
 {3-[3-Cloro-4-((R)-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-3-fluoro-ciclobutil}-pirrolidin-1-il-metanona;  
 {3-[3-Cloro-4-((R)-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-ciclobutil}-pirrolidin-1-il-metanona;  
 Dimetilamida de ácido 3-(2,3-Dicloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 Etilamida de ácido 3-fluoro-3-[3-Fluoro-4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-ciclobutanocarboxílico;  
 35 Etilamida de ácido 3-fluoro-3-[3-Fluoro-4-((R)-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-ciclobutanocarboxílico;  
 Etilamida de ácido 3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 Isobutilamida de ácido 3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico; y  
 3-aza-biciclo[3,2,2]non-3-il)-(3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxiciclobutil]metanona.

En los ejemplos siguientes, se pretende que las expresiones y términos tengan el siguiente significado general:

- 40 BAST: TRIFLUORURO DE [BIS(2-METOXIETIL)AMINO]AZUFRE  
 Deoxo-Flúor: TRIFLUORURO DE [BIS(2-METOXIETIL)AMINO]AZUFRE

T<sub>3</sub>P: 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinano-2,4,6-trióxido

DIPEA: diisopropiletilamina

MgSO<sub>4</sub>: sulfato magnésico

EMBR espectrometría de masas de baja resolución

Calcd: D calculados: día(s); doblete (espectros)

EtOAc: acetato de etilo

h: horas

J: constante de acoplamiento (en la RMN)

LAH: hidruro de litio-aluminio

m/z: Proporción entre la masa y la carga (espectrometría de masas)

obsd: observado

TsO: p-toluenosulfonato

Tr: Tiempo de retención (en cromatografía)

s: Singlete (RMN); segundo(s)

TFA: ácido trifluoroacético

THF: tetrahidrofurano

Ts: Tosilo; p-toluenosulfonilo

apt: Triplete aparente

DMF: dimetilformamida

DMA: dimetilacetamida

°C: grados centígrados

DCE: 1,2 dicloroetano

g: gramos

Hz: Hertzios

l: litro(s)

MHz: Megahertzios

Min: minuto(s)

PPTS: p-toluenosulfonato de piridinio

Fr: Factor de retención (en cromatografía)

TA: temperatura ambiente

t: triplete

TFAA: anhídrido trifluoroacético.

TLC: cromatografía en capa fina

TsOH: Ácido p-toluenosulfónico

Los disolventes se adquirieron y usaron sin purificación. Los rendimientos se calcularon para el material considerado homogéneo mediante cromatografía en capa fina y RMN. La cromatografía en capa fina se realizó en placas Merck Kieselgel 60 F 254 eluyendo con los disolventes indicados visualizados con una lámpara UV a 254 nm y teñidos con una solución de  $\text{KMnO}_4$  acuoso o una solución etanólica de ácido 12-molibdofosfórico. La cromatografía en columna ultrarrápida a menos que se indique lo contrario, se realizó usando columnas Biotage™ o ISCO™ preempaquetadas usando el tamaño indicado. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se adquirieron en una Unidad 400 o 500 a 400 MHz o 500 MHz para  $^1\text{H}$ , respectivamente, y 100 MHz o 125 MHz para la RMN de  $^{13}\text{C}$ , respectivamente. Los desplazamientos químicos para los espectros de protones de RMN de  $^1\text{H}$  se indican en partes por millón respecto al singlete de  $\text{CDCl}_3$  a 7,24 ppm. Los desplazamientos químicos para los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  se indican en partes por millón campo abajo respecto a la línea central del triplete de  $\text{CDCl}_3$  a 77,0 ppm. Los análisis de espectros de masas se realizaron en un espectrómetro APCI Gilson 215, micromasa ZMD (50 % de acetonitrilo / 50 % agua).

La HPLC se realizó de acuerdo con los siguientes procedimientos:

Procedimiento A: Condiciones preparativas (Waters 600 & Waters 2767 Sample Manager); Columna: Columna de acero Waters Symmetry  $\text{C}_{18}$ , 5  $\mu\text{m}$ , 30 x 150 mm, parte nº WAT248000, nº de serie M12921A01; disolvente A - 0,1 % de ácido trifluoroacético/agua; disolvente B - Acetonitrilo; volumen de inyección: 850  $\mu\text{l}$ ; tiempo 0,0, 100 % disolvente A, 0 % disolvente B, caudal 20; tiempo 2,0, 100 % disolvente A, 0 % disolvente B, caudal 20; tiempo 12,0, 0 % disolvente A, 100 % disolvente B, caudal 20; tiempo 15,0, 0 % disolvente A, 100 % disolvente B, caudal 20; tiempo 15,1, 100 % disolvente A, 0 % disolvente B, caudal 20; tiempo 20,0, 100 % disolvente A, 0 % disolvente B, caudal 20.

Condiciones de los espectros de masas (micromasZO); Capilar (kV): 3,0; Cono (V): 20; Extractor (V): 3,0; Lente RF (V): 0,5; temperatura de la fuente. (°C): 120; temperatura de desolvatación (°C): 360; caudal del gas de desolvatación (l/h): 450; caudal del cono (l/h): 150; Resolución LM: 15; Resolución HM: 15; Energía iónica: 0,2; Multiplicador: 550.

Divisor; Preciso mediante LC Packings, 1/10,000; conjunto de válvulas de aguja Upchurch: 14; Bomba de compensación (Waters 515) Caudal (ml/min.): 1.

Parámetros de PDA (Waters 996); longitud de onda de Inicio/Fin (nm): 200/600; Resolución: 1,2; Velocidad de la muestra: 1; Canales: TLC, 254 nm y 220 nm.

Procedimiento B: Condiciones preparativas (Waters 600 & Waters 2767 Sample Manager); Columna: Columna Waters Xterra PrepMS  $\text{C}_{18}$ , columna de acero 5  $\mu\text{m}$ , 30 x 150 mm, parte nº 186001120, nº de serie T22881T 09; disolvente A - 0,1 % de ácido trifluoroacético/agua; disolvente B - Acetonitrilo; volumen de inyección: 1050  $\mu\text{l}$ ; tiempo 0,0, 100 % disolvente A, 0 % disolvente B, caudal 20; tiempo 2,0, 100 % disolvente A, 0 % disolvente B, caudal 20; tiempo 12,0, 0 % disolvente A, 100 % disolvente B, caudal 20; tiempo 14,0, 0 % disolvente A, 100 % disolvente B, caudal 20; tiempo 14,1, 100 % disolvente A, 0 % disolvente B, caudal 20; tiempo 19,1, 100 % disolvente A, 0 % disolvente B, caudal 20.

Condiciones de los espectros de masas (micromasZO); Capilar (kV): 3,0; Cono (V): 20; Extractor (V): 3,0; Lente RF (V): 0,5; temperatura de la fuente. (°C): 120; temperatura de desolvatación (°C): 360; caudal del gas de desolvatación (l/h): 450; caudal del cono (l/h): 150; Resolución LM: 15; Resolución HM: 15; Energía iónica: 0,2; Multiplicador: 550.

Divisor; Preciso mediante LC Packings, 1/10,000; conjunto de válvulas de aguja Upchurch: 14; Bomba de compensación (Waters 515) Caudal (ml/min.): 1.

Parámetros de PDA (Waters 996); longitud de onda de Inicio/Fin (nm): 200/600; Resolución: 1,2; Velocidad de la muestra: 1; Canales: TLC, 254 nm y 220 nm.

Procedimiento C: Condiciones preparativas (Waters 600 & Waters 2767 Sample Manager); Columna: Columna de acero Waters Symmetry  $\text{C}_{18}$ , 5  $\mu\text{m}$ , 30 x 150 mm, parte nº WAT248000, nº de serie M12921A01; disolvente A - 0,1 % de ácido trifluoroacético/agua; disolvente B - Acetonitrilo; volumen de inyección: 850  $\mu\text{l}$ ; tiempo 0,0, 90 % disolvente A, 10 % disolvente B, caudal 20; tiempo 10,0, 0 % disolvente A, 100 % disolvente B, caudal 20; tiempo 12,0, 0 % disolvente A, 100 % disolvente B, caudal 20.

Condiciones de los espectros de masas (micromasZO); Capilar (kV): 3,0; Cono (V): 20; Extractor (V): 3,0; Lente RF (V): 0,5; temperatura de la fuente. (°C): 120; temperatura de desolvatación (°C): 360; caudal del gas de desolvatación (l/h): 450; caudal del cono (l/h): 150; Resolución LM: 15; Resolución HM: 15; Energía iónica: 0,2; Multiplicador: 550.

Divisor; Preciso mediante LC Packings, 1/10,000; conjunto de válvulas de aguja Upchurch: 14; Bomba de compensación (Waters 515) Caudal (ml/min.): 1.

Parámetros de PDA (Waters 996); longitud de onda de Inicio/Fin (nm): 200/600; Resolución: 1,2; Velocidad de la muestra: 1; Canales: TLC, 254 nm y 220 nm.

Los siguientes intermedios se pueden preparar mediante los procedimientos mostrados:

#### Intermedio 1

##### 5 **1-(2,3-Diclorobencil)pirrolidina.**

A una solución de 2,3-diclorobenzaldehído (10 g, 0,057 mmol) y pirrolidona (5,97 ml, 0,0714 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) se añadió NaHB(OAc)<sub>3</sub> (15,1 g, 0,0714 mmol) en porciones con agitación enérgica. La mezcla de reacción se agitó enérgicamente durante la noche. Después se añadió NaOH 5N (50 ml) y se separaron las capas. El producto se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 ml) de la capa acuosa. Los extractos combinados se lavaron con NaOH 5N (50 ml), agua, salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron. El residuo se destiló al vacío, dando el compuesto del título (10,5 g, 90 %) como un líquido incoloro (p.e. 80 - 84 °C/0,5 mm Hg). Datos de CL/EM: 229,9, 230,9, 231,9 (M+H) (calculado para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N 230,14). Datos de RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,52 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 1,5 Hz, J<sub>2</sub> = 7,8 Hz), 7,46 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 1,5 Hz, J<sub>2</sub> = 7,8 Hz), 7,33 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 3,70 (s, 2H), 2,46 - 2,52 (m, 4H), 1,66 - 1,75 (m, 4H).

##### 15 **Ejemplo 1**

##### **3-[2,3-Dicloro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil-3-hidroxi-N,N-dimetilciclobutanocarboxamida.**

A una solución del intermedio 1, 1-(2,3-diclorobencil)pirrolidina (1,0 g, 4,4 mmol) y TMEDA (0,73 ml, 4,8 mmol) en THF absoluto (10 ml) se añadió una solución 1,3M de s-BuLi en ciclohexano (3,7 ml, 4,8 mmol) en un flujo de argón a -90 a -100°C. La mezcla de reacción se agitó a de -85 a -90 °C durante 30 minutos. Después, gota a gota se añadió una solución de ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (250 mg, 2,2 mmol), (J. Org. Chem. 1988, 53, 3841 y J. Org. Chem. 1996, 61, 2174) en THF (2 ml) durante 2 minutos a -100°C. Después, la mezcla se calentó hasta 0°C durante 30 minutos y se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en DMF (10 ml) y se añadió dimetilamina clorhidrato metanol (410 mg, 5,0 mmol). Después se añadió BOP (1,3 g, 3,0 mmol) en porciones en enfriamiento en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La desaparición del hidroxilácido de partida se monitorizó mediante CL/EM. La masa de reacción se evaporó hasta sequedad a 0,0001 MPa. Se añadió agua (10 ml), Et<sub>2</sub>O (15 ml) y una solución saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 ml). Se separaron las capas y la capa acuosa se sometió a extracción con Et<sub>2</sub>O (2 s 20 ml). La capa orgánica combinada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía (30 ml de gel de sílice 63/100 μm, CHCl<sub>3</sub>/MeOH 100:0 → 90:10). Las fracciones que contienen el producto se recogieron, se concentraron a presión reducida, dando el compuesto del título (0,30 g, 37 %). Datos de CL/EM: 371,0, 372,0, 373,0 (M+H) (calculado para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 371,31); datos de RMN de <sup>1</sup>H data (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,57 (d, 1H, ArH, J = 8,0 Hz), 7,43 (d, 1H, ArH, J = 8,0 Hz), 5,59 (s, 1H, OH), 3,71 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 2,88 - 2,97 (m, 2H), 2,86 (s, 3H NMe), 2,82 (s, 3H, NMe), 2,67 - 2,78 (m, 1H), 2,50 - 2,57 (m, 6H+DMSO), 1,67 - 1,77 (m, 4H). La sal de HCl se elaboró usando HCl, éter. Un vial de 8 ml con tapa a rosca se cargó con 3-[2,3-dicloro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil-3-hidroxi-N,N-dimetilciclobutanocarboxamida (60 mg, 0,161 mmol) y 0,5 ml de MeOH. Después se añadieron 0,2 ml de HCl 2M, se evaporó y se secó, dando un aceite que se redisolvió en 1 ml de DCM, se evaporó y se secó, dando 623 mg de sólido higroscópico blanco de la sal de HCl. CLEM (M+H): 371,1; RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,57 (s a, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,64 Hz, 2H), 3,5, 70 (m, 3H), 3,40 - 3,50 (m, 3H), 2,90 - 2,97 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,69 - 2,75 (m, 1H), 2,03 - 2,07 (m, 2H), 1,80 - 1,94 (m, 2H).

##### 40 Intermedio 2

##### **Trifluoroacetato de 3-[2,3-dicloro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-N,N-dimetilciclobut-2-eno-1-carboxamida**

Una solución de 3-[2,3-dicloro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-3-hidroxi-N,N-dimetilciclobutanocarboxamida (250 mg, 0,673 mmol) y TFA (1,04 ml, 13,5 mmol) en 5 ml de DCE se sometió a reflujo en argón durante 6 horas, después se añadió una cantidad adicional de TFA (1,04 ml, 13,5 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 20 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad. De acuerdo con los datos de CLEM, la mezcla de reacción contenía hasta un 70% del compuesto del título (353, 354, 355 (M+H) (calculado para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O 353,29)). La mezcla se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

##### **Ejemplo 2**

##### **Clorhidrato de trans-3-[2,3-dicloro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-N,N-dimetilciclobutanocarboxamida**

50 A una solución del intermedio trifluoroacetato de 3-[2,3-dicloro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-N,N-dimetilciclobut-2-eno-1-carboxamida (0,673 mmol) en 5 ml de etanol se añadió clorotris(trifenilfosfina)rodio (I) (63 mg, 0,0673 mmol). La mezcla se hidrogenó (0,27 MPa H<sub>2</sub>, 50°C) durante 3 horas; la reacción se monitorizó mediante CLEM. La mezcla se evaporó hasta sequedad, después al residuo se añadieron 5 ml de HCl 1N y la solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml), las capas orgánicas se desecharon. A la capa de agua se añadió NaOH 10N (1 ml) y la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se secaron y se evaporaron al vacío. El

residuo se purificó mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub> 63/100µm, 10 g, CHCl<sub>3</sub>/hexano 80:20→100:0, CHCl<sub>3</sub>/MeOH 100:0→90:10). Las fracciones que contienen el producto se evaporaron. El residuo se disolvió en 2 ml de éter y se añadieron 0,1 ml de HCl 4N/dioxanos en agitación. La mezcla se evaporó, el residuo se secó al vacío, dando el compuesto del título (74 mg, 28 %) como un sólido blanco. Datos de CLEM: 355, 356 y 357 (M+H)<sup>+</sup> (calculado para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O 355,31). Datos de RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,69 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,62 (s, 2H), 3,88 - 3,98 (m, 1H), 3,54 - 3,63 (m, 2H), 3,35 - 3,45 (m, 1H), 3,25 - 3,34 (m, 2H+MeOH), 2,99 (s, 6H), 2,71 - 2,79 (m, 2H), 2,42 - 2,52 (m, 2H), 2,16 - 2,27 (m, 2H), 1,98 - 2,12 (m, 2H).

### Ejemplo 3

#### Clorhidrato de 3-[2,3-dicloro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil-3-fluoro-N,N-dimetilciclobutanocarboxamida

10 Un vial de 8 ml con tapa de rosca y equipado con una barra de agitación magnética y tapa con tabique se cargó con deoxo-flúor (Aldrich, 85,5 mg, 0,387 mmol) y 3 ml de DCM anhidro en nitrógeno. Después, la mezcla se enfrió hasta -75°C y se añadió una solución del ejemplo 1 1,3-[2,3-dicloro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil-3-hidroxi-N,N-dimetilciclobutanocarboxamida (130 mg, 0,350 mmol) y 2 ml de DCM anhidro. La mezcla se agitó durante 1 hora a -75°C, después se obtuvieron muestras para CLEM, que mostró una conversión del 60%. Después se añadió Deoxo-flúor (Aldrich, 85,5 mg, 0,387 mmol), se agitó a -75°C durante 10 minutos, se calentó hasta 0°C y se inactivó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (2 ml). La CLEM mostró conversión completa. Después se añadió 1 ml de NaOH 2N y la capa de DCM se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El aceite bruto se purificó mediante columna (en DCM 99%, NH<sub>4</sub>OH 1 % a DCM 98 %, MeOH 1 %, NH<sub>4</sub>OH 1 %, Fr = 0,51 en DCM 99 %, NH<sub>4</sub>OH 1 %), dando 117 mg (90 %) del producto como un aceite incoloro. Este material se disolvió en 0,5 ml de MeOH, después se añadieron 0,3 ml de HCl 2M en éter, se evaporó y se secó, dando un aceite que se redisolvió en 1 ml de DCM, se evaporó y se secó, dando el compuesto del título (118 mg) de un sólido higroscópico blanco en la sal de HCl. CLEM (M+H): 373,3; RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,27 (br. s, 1H), 7,81 (d, J = 7,71 Hz, 1H), 7,65 (dd, J<sub>1</sub> = 8,1 Hz, J<sub>2</sub> = 2,07 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 5,64 Hz, 2H), 3,62 - 3,71 (m, 6H), 3,45 - 3,50 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,85 - 2,88 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,00 - 2,10 (m, 2H), 1,80 - 1,91 (m, 2H).

#### 25 Intermedio 3

#### 4-Bromo-1-(bromometil)-2-clorobenceno.

30 4-bromo-2-cloro-1-metilbenceno (CAS 89794-02-5, 30 g, 0,15 mol) y N-bromosuccinimida (26 g, 0,15 mmol) se mezclaron en CCl<sub>4</sub> (300 ml). Se añadió azobis(2-metilpropionitrilo) (~0,3 g) en porciones en agitación energética y reflujo. La mezcla se sometió a reflujo durante 30 minutos y se enfrió. El precipitado se filtró y se desechó. El filtrado se evaporó. El residuo se destiló a 0,0001 MPa, p.e. 75°C, dando el compuesto del título (28 g, 65 %). Datos de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,57 (d, J = 1,9 Hz, 1H ArH), 7,39 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 1,9 Hz, J<sub>2</sub> = 8,1 Hz, ArH), 7,31 (d, 1H, J = 1,9 Hz, ArH), 4,53 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>).

#### Intermedio 4

#### (2R)-1-(4-bromo-2-clorobencil)-2-metilpirrolidina.

35 El intermedio 3, 4-bromo-1-(bromometil)-2-clorobenceno (15,4 g, 55 mmol) se añadió a una mezcla de (2R)-2-metilpirrolidina HBr (9,0 g, 55 mmol), carbonato potásico (18 g, 130 mmol) y 150 ml de dimetilformamida en enfriamiento con hielo. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y la agitación continuó durante la noche. La mezcla se evaporó. Se añadió agua (400 ml), seguido de la adición de NaHSO<sub>4</sub> 5M hasta alcanzar un pH~2. Se separó la capa orgánica. La fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 x 200 ml). Las capas orgánicas se desecharon. La fracción acuosa se alcalinizó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> hasta un pH~12 y se sometió a extracción con Et<sub>2</sub>O (2 x 300 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro (100 g) y se evaporó al vacío. El residuo se destiló a 0,0001 MPa, p.e. 95°C, dando el compuesto del título (12,25 g, 79 %). Datos de CL/EM: 289,9 y 287,9 (M)<sup>+</sup> (calculado para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>BrClN 288,6). Datos de RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,66 (d, 1H, J = 1,9 Hz, Ar-H); 7,52 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 1,9 Hz, J<sub>2</sub> = 8,0 Hz, Ar-H); 7,43 (d, 1H, J = 8,1 Hz, Ar-H); 3,91 (d, 1H, J = 14,4 Hz), 2,28 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 2,78 - 2,85 (m, 1H); 2,42 - 2,49 (m, 1H); 2,11 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8,8 Hz, J<sub>2</sub> = 17,6 Hz); 1,87 - 1,97 (m, 1H); 1,57 - 1,67 (m, 2H); 1,27 - 1,39 (m, 1H); 1,08 (d, 3H, J = 5,9 Hz).

#### Intermedio 5

#### Clorhidrato de pirrolidina.

50 A una solución de pirrolidona (20 g, 0,28 mol) en dioxano (20 ml) se añadió HCl/dioxano 4N (70,5 ml). La mezcla de reacción se evaporó. El residuo se recristalizó en Et<sub>2</sub>O, se separó mediante filtración, se lavó con éter y se secó, dando el compuesto del título (28,5 g, 96%) en forma de cristales blancos. Datos de RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,40 (s a, 2H, NH<sup>+</sup>); 3,00 - 3,13 (m, 4H); 1,77 - 1,85 (m, 4H).

**Ejemplo 4****1-(3-Cloro-4-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]metil]fenil)-3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)ciclobutanol.**

A una solución del intermedio 4, (2R)-1-(4-bromo-2-clorobencil)-2-metilpirrolidina (2,52 g, 8,8 mmol) en THF absoluto (20 ml) en un flujo de argón a -78 a -80 °C se añadió una solución 2,7M de n-BuLi en heptano (3,6 ml, 9,6 mmol) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78 a -80 °C durante 15 minutos. Después, gota a gota se añadió una solución de ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (500 mg, 4,4 mmol) en THF absoluto (4 ml) durante 5 minutos a -80°C. La mezcla se calentó hasta 0°C durante 1 hora y se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en DMF (10 ml), se añadió el intermedio 5 y pirrolidona (520 mg, 4,8 mmol). Después se añadió BOP (2,2 g, 4,8 mmol) en porciones en enfriamiento en un baño de hielo durante 16 horas a temperatura ambiente. La desaparición del hidroxilácido de partida se monitorizó mediante CLEM. La masa de reacción se evaporó hasta sequedad a 0,0001 MPa. Se añadió agua (100 ml), EtOAc (50 ml) y una solución saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (hasta pH 10). Se separaron las capas y la capa acuosa se sometió a extracción con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 ml), salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (60 ml de gel de sílice 63/100 µm, hexano/CHCl<sub>3</sub> 20:80 → 0:100, después CHCl<sub>3</sub>/MeOH 100:0 → 90:10). La fracción que contiene el producto se recogió y se concentró, dando el compuesto del título (1,03 g, 63 %). Datos de CL/EM: 377,2 y 379,2 (M)<sup>+</sup> (calculado para C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 376,93). Datos de RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,51 (s, 1H, Ar-H); 7,42 - 7,49 (m, 2H, Ar-H); 5,75 (s, 1H, OH); 3,96 (d, 1H, J = 13,7 Hz), 3,25 - 3,35 (m, ?H+H<sub>2</sub>O); 2,78 - 2,90 (m, 2H); 2,53 - 2,60 (m, 2H); 2,43 - 2,52 (m, ?H+DMSO); 2,06 - 2,16 (m, 1H); 1,88 - 1,97 (m, 1H); 1,84 - 1,87 (m, 2H); 1,72 - 1,79 (m, 2H); 1,57 - 1,67 (m, 2H); 1,29 - 1,40 (m, 1H); 1,11 (d, 3H, J = 5,8 Hz, CH<sub>3</sub>).

**Intermedio 6****Trifluoroacetato de (2R)-1-{2-cloro-4-[3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)ciclobut-1-en-1-il]bencil}-2-metilpirrolidina**

Una solución del ejemplo 4, 1-(3-cloro-4-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]fenil)-3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)ciclobutanol (400 mg, 1,06 mmol) y TFA (1,64 ml, 21,2 mmol) en 4 ml de DCE se sometió a reflujo en argón durante 6 horas, después se añadió una cantidad adicional de TFA (1,64 ml, 21,2 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 24 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad. De acuerdo con los datos de CLEM, la mezcla de reacción contenía hasta un 80 % del compuesto del título (359, 360, 361 (M+H) (calculado para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O 358,92)). La mezcla resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Ejemplo 5****Clorhidrato de (2R)-1-{2-cloro-4-[trans-3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)ciclobutil]bencil}-2-metilpirrolidina**

A una solución del intermedio 6 trifluoroacetato de (2R)-1-{2-cloro-4-[3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)ciclobut-1-en-1-il]bencil}-2-metilpirrolidina (1,06 mmol) en 5 ml de etanol se añadió clorotris(trifenilfosfina)rodio (I) (100 mg, 0,106 mmol). La mezcla se hidrogenó (0,27 MPa H<sub>2</sub>, 50 °C) durante 3 horas. La reacción se monitorizó mediante CLEM. La mezcla se evaporó hasta sequedad, después al residuo se añadieron 5 ml de HCl 1N y la solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml), las capas orgánicas se desecharon. A la capa de agua se añadió NaOH 10N (1 ml) y la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se secaron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub> 63/100µm, 10 g, CHCl<sub>3</sub>/hexano 80:20→100:0, CHCl<sub>3</sub>/MeOH 100:0→90:10). Las fracciones que contienen el producto se recogieron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en 2 ml de éter y se añadieron 0,1 ml de HCl 4N/dioxanos en agitación. El disolvente se evaporó, el residuo se secó al vacío, dando la sal HCl del compuesto del título (80 mg, 20 %) como un sólido amorfo amarillo oscuro. Datos de CLEM: 361 y 363 (M+H)<sup>+</sup> (calculado para C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>2</sub>O 360,93). Datos de RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,63 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,50 (s, 1H), 7,39 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 4,75 (d, 1H, J = 13,3 Hz), 4,31 (d, 1H, J = 13,3 Hz), 3,63 - 3,77 (m, 2H), 3,34 - 3,52 (m, 7H), 2,64 - 2,75 (m, 2H), 2,33 - 2,49 (m, 3H), 1,72 - 2,20 (m, 7H), 1,51 (d, 3H, J = 6,3 Hz).

**Ejemplo 6****HCl de (2R)-1-{2-cloro-4-[cis-1-fluoro-3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)ciclobutil]bencil}-2-metilpirrolidina**

A una solución de Deoxo-flúor (282 mg, 1,27 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) en un flujo de argón a -78 a -80 °C se añadió una solución del ejemplo 4, 1-(3-cloro-4-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]fenil)-3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)ciclobutanol (250 mg, 0,66 mmol) en 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 78 a -80 °C durante 1 hora. La mezcla se dejó calendar hasta 0°C. Después de 2 horas se añadió agua (50 ml), seguido de la adición de NaOH 10N. pH~10. Se separaron las capas y la acuosa se sometió a extracción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía (10 ml de gel de sílice 63/100 µm, hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 20:80 → 0:100, después CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/i-PrOH 100:0 → 95:5). Las fracciones que contienen el producto se recogieron y se concentraron. El residuo se disolvió en éter (3 ml) y después se añadió HCl/dioxanos 4N (0,125 ml), se evaporó y se secó al vacío, dando la sal HCl del compuesto del título (158 mg, 57 %) como un aceite amarillo. Datos de CL/EM: 379,2 y 381,2 (M+H)<sup>+</sup> (calculado para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>ClFN<sub>2</sub> 378,92). Datos de RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,68 - 7,73 (m, 2H, Ar-H); 7,55 - 7,60 (m, 1H, Ar-H); 4,34 (d, 1H, J = 13,4 Hz), 3,63 - 3,75 (m, 2H); 3,34 - 3,53 (m, 7H); 2,77 - 2,92 (m, 4H); 2,36 - 2,46 (m, 1H); 2,10 - 2,19 (m, 1H); 1,96 -

2,07 (m, 3H); 1,87 - 1,94 (m, 2H); 1,72 - 1,84 (m, 1H); 1,52 (d, 3H, J = 6,3 Hz, CH<sub>3</sub>).

#### Intermedio 7

#### **3-(Morfolin-4-ilcarbonil)ciclobutanona.**

5 A una solución de ácido 3-oxo-ciclobutanocarboxílico (5 g, 44 mmol) se añadió CDI (8,1 g, 50 mmol) en agitación enérgica y enfriamiento con un baño de hielo a 0°C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta 25 °C, se agitó a esta temperatura durante 1 hora, se enfrió hasta °C y se añadió morfolina (4,5 ml, 50 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 25°C, se agitó a esta temperatura durante 3 horas y se evaporó al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en SiO<sub>2</sub> (600 ml, 40 - 63 µm, CCl<sub>4</sub> → CHCl<sub>3</sub> → 5 % *i*-PrOH), dando el compuesto 4 ((6,5 g, 81 %) como un aceite incoloro que solidificó en el refrigerador. Datos de CL/EM: M<sup>+</sup> 184,1 y 185,1 (calculado para C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub> 183,21). Datos de RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 3,54 - 3,60 (m, 4H), 3,43 - 3,52 (m, 5H), 3,16 - 3,32 (m, 4H).

#### **Ejemplo 7**

#### **[3-Hidroxi-3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutil]-morfolin-4-il-metanona**

15 A una solución de agitación de 1-(4-bromo-bencil)-pirrolidina (1,6 g, 6,5 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C (acetona/baño de hielo seco) se añadió lentamente por el lateral del matraz una solución de nBuLi (2,6 ml, 6,5 mmol, THF 2,5 M). Tras 15 minutos, lentamente se añadió una solución del intermedio 7, 3-(morfolin-4-ilcarbonil)ciclobutanona (1,0 g, 5,4 mmol, en 7 ml de THF) preenfriada a -78°C. Después de 30 min, la reacción se inactivó en frío con HCl 1N (20 ml). Esta mezcla se diluyó con EtOAc y, después, se separaron las capas y se desechó la capa orgánica. La capa acuosa se basificó con NaOH 1N y se extrajo con CHCl<sub>3</sub>/*i*PrOH (3:1). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, dando un aceite amarillo. Este material se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando 40 g de una columna ISCO™ eluyendo con un gradiente de 3 %, 5 %, 10 %, 20 %, 30 % de MeOH/CHCl<sub>3</sub> con 0,1 % de NH<sub>4</sub>OH. La fracción que contiene el producto se recogió y se concentró a presión reducida, dando el compuesto del título (379 mg, rendimiento del 20 %). F<sub>r</sub> = 0,3 (30 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); EMBR m/z Calcd para C<sub>20</sub> H<sub>28</sub> N<sub>2</sub> O<sub>3</sub>, 344,4, hallado, 345 (M+1) APCI; 400 MHz RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,58 (s a, 1H), 3,62 - 3,55 (m, 8H), 3,34 - 3,32 (m, 2H), 2,87 (dddd, J = 8,3, 8,3, 8,3, 8,3 Hz, 1H), 2,77 - 2,71 (m, 2H), 2,64 - 2,59 (m, 2H), 2,48 - 2,45 (m, 4H), 1,75 - 1,70 (m, 4H); 100 MHz RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 173,8, 144,4, 137,8, 129,3, 125,3, 72,9, 67,0, 66,9, 60,3, 54,2, 46,0, 42,6, 40,9, 28,1, 23,5.

#### Intermedio 8

#### **1-(4-bromo-2-fluorobencil)pirrolidina.**

30 Un matraz RB de 4 equipado con una barra de agitación magnética se cargó con pirrolidina (363 g, 426 ml, 5,1 mol) y acetonitrilo (2750 ml). La mezcla se enfrió en un baño de hielo hasta 10°C, después se añadió 4-bromo-2-fluorobencilbromuro sólido (MATRIX, N° cat. #: 1707, 375 g, 1,4 mol) en 6 porciones, manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. La mezcla se agitó a TA durante 4 horas. El disolvente se eliminó al vacío. Después se añadieron 2 l de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado y 500 ml de agua y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 700 ml). El extracto se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El aceite amarillo claro resultante se destiló al vacío (□1mm, p.e. 125 °C), 324,5 g (90 %) del producto como un aceite incoloro. CLEM (M+H): 258,5. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,19 - 7,31 (m, 3H), 3,63 (m, 2H), 2,53 (m, 4H), 1,78 (m, 4H).

#### Intermedio 9

#### **Ácido 3-[3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-3-hidroxiciclobutanocarboxílico**

40 En un matraz RB de 2 l con 3 bocas equipado con un agitador mecánico, un embudo de adición, un termómetro y una entrada para gas nitrógeno se cargó el intermedio 8, 1-(4-bromo-2-fluorobencil)pirrolidina (69,86 g, 0,27 mol) y 700 ml de THF anhidro. El sistema se aclaró con nitrógeno y se enfrió hasta -85 °C con nitrógeno líquido con un baño de éter/MeOH (1:1). Después, gota a gota se añadió n-BuLi (10M en hexano, 30 ml, 0,298 mol) a través de un embudo de adición a T< -80 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 minutos adicionales, después gota a gota se añadió una solución de ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (secado al vacío durante 2 días, 15,4 g, 0,135 mol) en 300 ml de THF anhidro a través de un embudo de adición manteniendo T<-80 °C. La mezcla se dejó calentar hasta la TA y se evaporó. El residuo se mezcló con 500 ml de agua y se lavó con éter (2 x 300 ml). Después, la solución acuosa se acidificó hasta pH 1 con HCl concentrado y se lavó con éter (2 x 300 ml). Después, la solución acuosa se neutralizó hasta un pH 6 - 5 con NaOH se coevaporó tres veces con *i*PrOH (300 ml cada vez). Después, la mezcla se coevaporó con THE (200 ml) y se secó, dando un residuo gomoso que contiene el producto con sales inorgánicas. CLEM (M+H): 294,4

Este material se usó directamente en la etapa siguiente.

**Ejemplo 8****N-{2-fluoro-4-[1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)ciclobutil]bencil}-pirrolidina.**

En un matraz RB de 2 l con 3 bocas equipado con un agitador mecánico, un embudo de adición y una entrada para gas nitrógeno se cargó el intermedio 9, ácido 3-[3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-3-hidroxiciclobutanocarboxílico (0,135 mol, material bruto del intermedio anterior), 500 ml de THF anhidro y DIEA (34,8 g, 0,27 mol). La mezcla inicialmente insoluble se agitó durante 1,5 horas hasta que se formó una suspensión uniforme. Después, se añadió 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinano-2,4,6-trióxido (solución al 50 % en EtOAc, 104,5 ml, 0,164 mol) y se agitó durante 5 minutos (NOTA: se observó exotermia, alcanzó 45 - 50 °C). Después se añadió pirrolidina (28,2 ml, 24,0 g, 0,337 mol). (NOTA: se observó más exotermia, alcanzó -70 - 80 °C). La mezcla se agitó a TA durante 12 horas, después se evaporó. El residuo se mezcló con 500 ml de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado y 200 ml de agua. La mezcla se extrajo con DCM (5x300 ml), el extracto se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se evaporó y se secó, dando 33,4 g (71 % para dos etapas) del compuesto del título puro (CLEM (M+H): 347,1. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,37 (t, J = 7,37 Hz, 1H), 7,17 - 7,26 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,53 (t, J = 6,78 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 6,58 Hz, 2H), 3,03 - 3,14 (m, 1H), 2,79 - 2,87 (m, 2H), 2,5 - 2,6 (m, 6H), 1,87 - 2,00 (m, 4H), 1,75 - 1,80 (m, 4H).

**Ejemplo 9****Clorhidrato de N-{2-fluoro-4-[1-fluoro-3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)ciclobutil]bencil}-pirrolidina.**

En un matraz RB de 2 l con 3 bocas equipado con una barra de agitación magnética, un termómetro, un embudo de adición y una entrada para gas nitrógeno se cargó el ejemplo 8, N-{2-fluoro-4-[1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)ciclobutil]bencil}-pirrolidina (43,0 g, 0,124 mol) y 1 l de DCM anhidro en nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta -75°C en un baño de hielo seco/acetona, después se añadió, gota a gota, deoxo-Fluor (Aldrich, 33,0 g, 27,5 ml, 0,149 mol). La mezcla se calentó hasta 0°C y se agitó durante 30 minutos a esta temperatura. Después, la mezcla se inactivó con 350 ml de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con DCM (3 x 300 ml). El extracto se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El aceite bruto resultante se purificó mediante columna (gel de sílice, éter 60 %, hexano 30 %, MeOH 5 %, Et<sub>3</sub>N 5 %, Fr = 0,37 en éter 60 %, hexano 30 %, MeOH 5 %, NH<sub>4</sub>OH 5 %), dando 29,0 g (67 %) del compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,39 (t, J = 7,64 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,92 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,40 - 3,61 (m, 5H), 2,66 - 3,00 (m, 4H), 2,50 - 2,55 (m, 4H), 1,80 - 2,00 (m, 4H), 1,75 - 1,80 (m, 4H).

La base libre del producto (29,0 g) en 500 ml de éter, después se añadieron, gota a gota, 83 ml de HCl 2M/éter, se agitó durante 30 minutos, se filtró y se secó al vacío, dando 32,5 g de la sal de clorhidrato (RMN: contiene aproximadamente un 4,5% del isómero cis). Después, este material se disolvió en 200 ml de agua, se basificó con NaOH hasta un pH de 10, se extrajo con DCM (3 X 300 ml), se evaporó y se purificó en columna de nuevo, dando 25,0 g del producto en base libre (RMN: contiene aproximadamente un 3,5% del isómero cis). Después, estos 25 g de la base libre se convirtieron en la sal HCl como se ha indicado anteriormente. La sal de HCl se recristalizó mediante disolución en 250 ml de EtOAc/ 50 ml de MeOH a 60°C, enfriando hasta la TA, y agitando durante 2 horas. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó, dando 8,0 g de la primera cosecha (RMN: contiene aproximadamente un 3 % del isómero cis). El licor madre restante se concentró al vacío hasta 100 ml, después se añadieron 100 ml de EtOAc y se agitó durante 30 minutos. El precipitado se filtró, se combinó con la primera cosecha y se secó al vacío durante 2 días, dando 18,86 g de la sal de HCl (RMN: contiene aproximadamente un 3 % del isómero cis). (CLEM (M+H): 349,5. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,66 (s a, 1H), 7,97 (t, J = 7,81 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 5,25 Hz, 2H), 3,55 - 3,70 (m, 3H), 3,45 - 3,55 (m, 4H), 2,70 - 3,05 (m, 6H), 2,20 - 2,30 (m, 2H), 2,03 - 2,13 (m, 2H), 1,90 - 2,00 (m, 4H).

**Intermedio 10****1-(4-bromo-2-cloro-5-fluorobenzoi)pirrolidina.**

A una solución en agitación de ácido 4-bromo-2-cloro-5-fluorobenzoico (50 g, 0,25 mol) en 200 ml de EtOAc a 0°C (baño de hielo/agua) se añadió trietilamina (237 ml, 0,50 mol), pirrolidina (41,2 ml, 0,5 mol), seguido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinano-2,4,6-trióxido (n° CAS 68957-94-8) (237 ml, 0,37 mol, 50 % en peso, EtOAc). Después de 1 hora, la reacción se inactivó con una solución de NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con EtOAc y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación de este material se consiguió mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando una columna Biotage™ 75 L, eluyendo con un gradiente de 2%-50% de EtOAc/hexanos. Las fracciones que contienen el producto se recogieron y se concentraron, dando el compuesto del título (52 g, rendimiento del 68 %) como un sólido blanco. Fr = 0,23 (40 % EtOAc/hexanos); EMBR m/z Calcd para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>BrClFNO, 306,6, hallado, 306, 308, 310 (M+1) APCI; RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,53 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,54 (apt t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,13 (apt t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,92 - 1,83 (m, 4H); 100 MHz RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 164,5, 158,1 (d, J<sub>C-F</sub> = 249,5 Hz), 138,2, 134,3, 126,0, 115,5 (d, I<sub>C-F</sub> = 25,5 Hz), 110,3 (d, J<sub>C-F</sub> = 22,5 Hz), 47,0, 45,8, 26,0, 24,6.

Intermedio 11**1-(4-bromo-2-cloro-5-fluorobencil)pirrolidina.**

Al intermedio 10, 1-(4-bromo-2-cloro-5-fluorobencil)pirrolidina (48,0 g, 156,5 mmol), en THF (200 ml) a TA, lentamente se añadió una solución del complejo  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (400 ml, 400 mmol, THF 1M). La reacción resultante se calentó hasta 65°C (baño de aceite) durante 16 horas y, después, la reacción se enfrió hasta la TA, se inactivó con MeOH (adición gota a gota). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 2 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Este material se suspendió en EtOAc y después se inactivó lentamente con HCl 6N, después se neutralizó con NaOH acuoso (15%). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación de este material se consiguió mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando una columna Biotage™ 75 L, eluyendo con un gradiente de 5 % 10 % de MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fracciones que contienen el producto se recogieron y se concentraron, dando el compuesto del título (43 g, rendimiento del 94 %) como un aceite amarillo claro: Fr = 0,6 (10 % MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); EMBR m/z Calcd para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrClFN}$ , 292,6, hallado, 292 294, 296 (M+1) APCI; RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8 7,51 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,59 - 2,55 (m, 4H), 1,82 - 1,79 (m, 4H); 100 MHz RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158,3 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 247,2 Hz), 139,3, 133,3, 128,9, 117,8 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 24,9 Hz), 107,3 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 22,6 Hz), 56,7, 54,4, 23,9.

**Ejemplo 10****Isobutilamida de ácido 3-(5-cloro-2-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico**

Al intermedio 11, 1-(4-bromo-2-cloro-5-fluorobencil)pirrolidina (4,0 g, 13,7 mmol), en THF (34 ml) a -78°C (acetona/baño de hielo seco) se añadió una solución de nBuLi (5,5 ml, 13,7 mmol, THF 2,5 M). Después de 15 minutos, a través de una cánula se añadió una solución de ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (0,78 g, 6,8 mmol, en 5 ml de THF) preenfriada (-78 °C). La reacción se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente durante la noche. Después de aproximadamente 16 horas, se añadió isobutilamina (1,4 ml, 13,7 mmol), seguido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisforinano-2,4,6-trióxido (solución al 50 % en EtOAc, 6,6 ml, 10,2 mol). Después de 1 h, la reacción se diluyó con EtOAc y después se inactivó con NaOH 1N. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación de este material se consiguió mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando una columna de 120 g ISCO™, eluyendo con 5 % de MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  con 0,1 % de  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Las fracciones que contienen el producto se recogieron y se concentraron, dando el compuesto del título (400 mg, rendimiento del 15 %) como una espuma amarilla: Fr = 0,23 (10 % de MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); EMBR m/z Calcd para  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{ClFN}_2\text{O}_2$ , 382,9, hallado, 383, 385 (M+H) APCI; RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,37 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 6,25 - 6,22 (m a, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,09 - 2,84 (m, 5H), 2,57 (apt s a, 4H), 2,46 - 2,43 (m, 2H), 1,79 - 1,70 (m, 5H); 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 6H); 100 MHz RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177,5, 159,5 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 247,2), 138,3, 132,1, 128,2, 117,9 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 24,7 Hz), 73,2, 56,5, 54,3, 47,4, 40,1, 34,6, 28,7, 23,8, 20,3.

**Ejemplo 11****Isobutilamida de ácido 3-(5-cloro-2-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico**

A 3 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a -78 °C (Acetona/baño de hielo seco) se añadió BAST (251  $\mu\text{l}$ , 1,4 mmol), seguido de una solución del ejemplo 10, isobutilamida del ácido 3-(5-cloro-2-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico (350 mg, 0,91 mmol en 2 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Después de 1 hora, la reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico y después se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación de este material se consiguió mediante cromatografía ultrarrápida usando una columna de 40 g ISCO™, eluyendo con 5 % de MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fracciones que contienen el producto se recogieron y se concentraron, dando el compuesto del título como una mezcla de isómeros (223 mg, rendimiento del 63 %) como un aceite amarillo: Fr = 0,45 (10 % de MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); la sal mono HCl se preparó disolviendo el compuesto del título en EtOAc y añadiendo una solución en éter de HCl 2N (1,2 eq). El sólido resultante se agitó 2 horas y después se filtró y se secó a presión reducida, dando la sal HCl del compuesto del título como un sólido amarillo. EMBR m/z Calcd para  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}$ , 384,9, hallado, 386, 388 (M+H) APCI; RMN de  $^1\text{H}$  mezcla de isómeros, picos diagnósticos isómero mayoritario (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,62 (dd, J = 7,0, 1,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,59 - 3,47 (m, 2H), 3,43 (apt pent, J = 7,3 Hz, 1H), 3,31 - 3,02 (m) en MeOH, 3,01 - 2,77 (m, 6H), 2,24 - 2,20 (m, 2H), 2,06 - 2,00 (m, 2H), 1,78 - 1,71 (m, 1H), 0,89 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

**Ejemplo 12****Etilamida de ácido 3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico;**

A una solución en -78°C de 1-(4-bromo-2-fluorobencil)pirrolidina (162,0 g, 0,63 mol) en THF (1,8 l) se añadió, gota a gota, n-butillitio (2,5M/ hexanos, 251 ml, 0,628 mol). Después de agitar a -78°C durante 2 horas, una solución a -78°C de ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (35,8 g, 0,31 mmol) en THF (400 ml) se canuló durante 25 minutos en la mezcla de reacción. La solución resultante de color naranja oscuro se calentó lentamente hasta la temperatura

ambiente durante 16 horas. La CL/EM de la mezcla mostró el ácido intermedio 294,2 (M+H). Se añadieron etilamina (2M en THF, 315 ml, 0,630 mol) y T3P (50 % en peso en EtOAc, 224 ml, 0,376 mol) con 200 ml de THF de aclarado. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado (1.000 ml), seguido de agua (-500 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La concentración dio 161,8 g de un aceite naranja, que se dividió en 2 porciones y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con SiO<sub>2</sub> (4"x5,5" columnas empacadas con EtOAc). Cada columna se aclaró con 3 l de EtOAc para eliminar el material de Fr mayor y, después, el grueso del producto deseado se obtuvo mediante elución con 3 l de 25% de MeOH/EtOAc. La concentración de las fracciones que contienen el producto de ambas columnas dio 48,8 g (rendimiento del 49 %) de etilamida de ácido 3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico como un aceite espeso de color naranja claro cristalizado lentamente en un sólido céreo tras la evacuación: RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,20 - 7,14 (m, 2H), 5,67 (br s, 1H), 5,57 (s a, 1H), 3,66 (d, J = 1,3 Hz, 2H) 3,37 - 3,30 (m 2H), 2,84 - 2,70 (m, 3H), 2,53 - 2,44 (m, 6H), 1,83 - 1,70 (m agua solapante, 4H), 1,16 (t, J = 7,3 Hz, 3H); EMBR m/z Calcd para C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 320,4, hallado, 321,3(M+H) APCI.

### 15 Ejemplo 13

#### Etilamida de ácido 3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico

Al ejemplo 12, etilamida de ácido 3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico (17 g, 53,1 mmol) en 200 ml de DCE a TA se añadió TFA (80,7 ml, 1,1 mol) y después la reacción se calentó hasta 80°C (baño de aceite). Tras 15 horas, la reacción se concentró hasta aproximadamente 45 g y se usó sin purificación adicional. La sal de TFA bruta de la reacción anterior se diluyó con EtOH (500 ml), se introdujo en un frasco de Parr, se purgó con N<sub>2</sub>, y después se añadió 10 % de Pd/carbono (2,5 g, 14 % en peso). La mezcla de reacción resultante se purgó con H<sub>2</sub> (2 MPA) durante 3 horas. Tras 1,5 horas, la reacción se purgó con N<sub>2</sub>, después se filtró a través de Celite™ y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con EtOAc y después se inactivó lentamente con una solución saturada de bicarbonato sódico. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación de este material se realizó mediante recristalización. El compuesto del título bruto se suspendió en una cantidad mínima de EtOAc caliente y se dejó enfriar hasta aproximadamente 0°C (refrigerador). El sólido se filtró, se secó a presión reducida, dando el compuesto del título (4 g, rendimiento del 24 %) como un sólido blanco. Fr = 0,21 (10 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); EMBR m/z Calcd para C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>2</sub>O, 304,4, hallado, 305,3; RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,30 (apt t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 12,0, 1,6 Hz, 1H), 5,36 (s a, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,42 - 3,26 (m, 3H), 2,94 - 2,85 (m, 1H), 2,57 - 2,50 (m, 6H), 2,42 - 2,33 (m, 2H), 1,82 - 1,74 (m, 4H), 1,14 (t, J = 7,5 Hz, 3H); estructura confirmada mediante cristalografía de rayos x y se determinó que era cis.

### Ejemplo 14

#### Etil-metil-amida de ácido 3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico

A una solución en -78°C del intermedio 8, 1-(4-bromo-2-fluorobencil)pirrolidina (90,0 g, 0,349 mol) en THF (1 l) se añadió por las paredes del matraz de reacción n-butil-litio (2,5M/ hexanos, 140 ml, 0,350 mol) durante 25 minutos. Después de agitar a -78°C durante 2,5 horas, una solución a -78°C de ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (19,9 g, 174,5 mmol) en THF (200 ml) se canuló durante 15 minutos en la mezcla de reacción. La solución resultante de color naranja oscuro se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente durante 16 horas. La CL/EM de la mezcla mostró el ácido intermedio 294,2 (M+H). Se añadieron etilmetilamina (30 ml, 0,349 mol) y T3P (50 % en peso en EtOAc, 125 ml, 0,210 mol) con 200 ml de THF de aclarado. Después de agitar durante 1,5 horas a temperatura ambiente, se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado (500 ml), seguido de agua (500 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (700 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La concentración dio 89,0 g de un aceite naranja, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con SiO<sub>2</sub> (4"x7" columnas empacadas con EtOAc). La columna se aclaró con 4 l de EtOAc para eliminar el material de Fr mayor y, después, el grueso del producto deseado se obtuvo mediante elución con 4 l de 25% de MeOH/EtOAc. La concentración de las fracciones que contienen el producto dio 35,15 g (60 %) del compuesto del título, etil-metil-amida de ácido 3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico como un aceite espeso de color naranja claro que cristalizó lentamente en un sólido céreo tras la evacuación: RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) mezcla ~1:1 de rotámeros, δ 7,35 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,23- 7,15 (m, 2H), 5,08 y 4,84 (singlete ancho, 1H total), 3,65 (s, 2H), 3,45 y 3,30 (cuartetos, J = 7,2 Hz, 2H total), 3,21 - 3,10 (m, 1H), 2,97 and 2,95 (singlete, 3H total), 2,84 - 2,77 (m, 2H), 2,57 - 2,52 (m, 6H), 1,79 - 1,72 (m, 4H), 1,18 - 1,04 (m, 3H).

#### Intermedio 12

#### Sal trifluoroacetato de N-etil-3-(3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-N-metilciclobut-2-enocarboxamida

La etil-metil-amida de ácido 3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico (ejemplo 14, 35,15 g, 105,1 mmol) se disolvió en una mezcla de 1,2-dicloroetano (1 l) y ácido trifluoroacético (150 ml) y se sometió a reflujo durante 16 horas. La solución marrón resultante se enfrió y se concentró, dando un aceite marrón (94,46) del compuesto del título bruto, sal trifluoroacetato de N-etil-3-(3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-N-metilciclobut-2-

enocarboxamida, con TFA residual, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

### Ejemplo 15

#### Etil-metil-amida de ácido 3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico

5 Un vaso de hidrogenación se aclaró con etanol, se purgó con nitrógeno y se cargó con 50 ml de etanol, 10% de paladio sobre carbono (10 g) y una solución del intermedio 112 bruto, sal trifluoroacetato de N-etil-3-(3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-N-metilciclobut-2-enocarboxamida (182,0 g) en etanol (1,5 l). Esta mezcla se agitó después en hidrógeno (~ 0,310 MPa) a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se filtró a través de una lámina de 5,08 cm de tierras de diatomeas y se lavó con etanol (500 ml). El filtrado se concentró, dando un aceite naranja que se disolvió en EtOAc (500 ml) y se lavó con una solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (60 g) en agua (400 ml) y después salmuera (200 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró, dando 66,26 g de un aceite naranja. Este material se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice de 10 cm x 14 cm (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> empaquetado), aclarando primero con 2,5 l de H<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y después eluyendo con 3 l de 5% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fracciones que contienen el producto limpio se concentraron, dando 41,75 g (58 %) del compuesto del título con una pureza > 95%. La concentración de las fracciones menos puras dio otros 9,98 g de material con una pureza ~85 - 90 %: Fr = 0,17 (20 % de MeOH/EtOAc); RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) mezcla ~1:1 de rotámeros, δ 7,28 - 7,24 (m parcialmente enmascarado por CHCl<sub>3</sub>, 1H), 6,98 - 6,94 (m, 1H), 6,92 - 6,88 (m, 1H), 3,62 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 3,42 - 3,14 (multipletos solapantes, 4H), 2,92 and 2,89 (singletes, 3H total), 2,58 - 2,35 (m, 8H), 1,80 - 1,70 (m, 4H), 1,14 y 1,08 (tripletes, J = 7,2 Hz, 3H total).

20 El material más limpio 41,75 g, 131,11 mmol se disolvió en EtOAc (1 l) y se añadió HCl 2N/éter dietílico (80 ml, 160 mmol) durante ~ 1 minuto con agitación enérgica. Tras 30 minutos, el precipitado tintado de naranja claro se recogió, se lavó con EtOAc y se secó en purga de nitrógeno, dando la correspondiente sal HCl (36,15 g). Este material se combinó con otros lotes (39,72 g peso total) y se disolvió en una mezcla de MeOH (30 ml) y EtOH (50 ml) con calentamiento suave. Después, gota a gota se añadió EtOAc (550 ml) durante ~ 15 minutos a la mezcla de agitación. Después de agitar 15 minutos adicionales a temperatura ambiente, los sólidos se filtraron, se aclararon con 200 ml de EtOAc y se secaron en nitrógeno, dando 32,98 g de la sal clorhidrato del compuesto del título como un sólido cristalino blanco. P.e. 196 - 196,5°C; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) -1:1 mezcla de rotámeros, δ 12,69 (s a, 1H), 7,79 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,07 - 7,00 (m, 2H), 4,20 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,64 - 3,57 (m, 2H), 3,47 - 3,53 (m, 2H), 3,30 - 3,16 (m, 2H), 2,91 and 2,88 (singletes, 3H total), 2,85 - 2,79 (m, 2H), 2,60 - 2,50 (m, 2H), 2,46 - 2,34 (m, 2H), 2,26 - 2,14 (m, 2H), 2,06 - 1,95 (m, 2H), 1,14 and 1,07 (tripletes, J = 7,1 Hz, 3H total); RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ (mezcla de rotámeros) 30 173,29, 162,70, 160,24, 150,57, 150,49, 133,62, 133,59, 123,99, 123,97, 114,44, 114,30, 113,98, 113,77, 52,62, 49,92, 49,90, 44,07, 42,65, 35,33, 34,25, 33,45, 32,77, 32,40, 23,21, 14,07, 12,44; EMBR m/z Calcd para C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>2</sub>O, 318,4, hallado, 319,4 (M+H) APCI; Anal. calculado para C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>2</sub>O.HCl: C 64,30, H 7,95, N 7,89. Hallado C 64,36, H 8,02, N 7,97.

### Ejemplo 16

#### Etilamida de ácido 3-fluoro-3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico.

35 Una solución del ejemplo 12, etilamida de ácido 3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico (48,7 g, 152,0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (450 ml) se añadió durante 50 minutos por las paredes del matraz de reacción a una solución a -78°C de trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (42,0 ml, 227,8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (375 ml). Después de agitar durante 2,5 horas a -78°C, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Con agitación, se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso cuidadosamente en porciones hasta que remitió toda la espuma. A continuación, se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> para garantizar que el pH era > 8. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con dos porciones adicionales de 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron, dando un aceite naranja oscuro (50,2 g). Este material bruto se concentró sobre 100 g de gel de sílice y después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice de 10 cm x 15 cm empaquetada con EtOAc. La columna se eluyó con 3l de cada uno de EtOAc y 10 % de MeOH/EtOAc. Las fracciones más limpias se concentraron, dando 20,82 g del compuesto del título como un sólido teñido de naranja cuya CH/EM mostró una pureza ~ 94% con 6% del correspondiente isómero trans. Una nueva purificación de este lote y las fracciones menos puras se consiguió repitiendo la cromatografía en columna de MeOH/EtOAc o mediante cromatografía en una columna ChiralcelOD (10 cm x 50 cm) usando 93:7 heptano:alcohol isopropílico con un caudal de 460 ml/min. Estos materiales cromatografiados de nuevo se trituraron después con 10% de éter etílico/hexanos (~ 8 ml/gramo), dando 28,21 g (58 %) del compuesto del título con una pureza 95+%: Fr = 0,23 (20 % de MeOH/EtOAc); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 10,8, 1,6 Hz, 1H), 5,43 (s a, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,33 - 3,18 (m, 3H), 2,92 - 2,78 (m, 2H), 2,76 - 2,64 (m, 2H), 2,58 - 2,48 (m, 4H), 1,81 - 1,70 (m, 4H), 1,13 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

55 La sal clorhidrato del compuesto del título se preparó mediante la adición de 53 ml de HCl 2N/éter etílico a una solución en agitación de la base libre en 650 ml de EtOAc. Después de agitar durante ~ 2 horas, se recogió el precipitado blanco, se lavó con EtOAc y se secó en una corriente de nitrógeno: P.f 196,5 - 197,5 °C; RMN de <sup>1</sup>H (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,46 - 7,40

(m, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,56 - 3,50 (m, 2H), 3,37 (p, J = 8,5 Hz, 1H), 3,24 - 3,17 (m, 4H), 2,86 - 2,67 (m, 4H), 2,22 - 2,10 (m, 2H), 2,08 - 1,95 (m, 2H), 1,10 (t, J = 7,3 Hz, 3H); RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173,6, 161,3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 248,0$  Hz), 147,1 (dd,  $J_{\text{C-F}} = 24,0$ , 7,7 Hz), 134,0 (d,  $J_{\text{C-F}} = 2,3$  Hz), 121,9 (dd,  $J_{\text{C-F}} = 8,3$ , 2,7 Hz), 116,4 (d,  $J_{\text{C-F}} = 13,2$  Hz), 112,6 (dd,  $J_{\text{C-F}} = 24,1$ , 8,8 Hz), 96,7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 197,3$  Hz), 52,83, 49,9 (d,  $J_{\text{C-F}} = 3,0$  Hz), 38,8 (d,  $J_{\text{C-F}} = 24,8$  Hz), 34,8, 32,9, 23,3, 15,0; Anal. Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}\cdot\text{HCl}$ : C 60,25, H 7,02, N 7,81. Hallado C 60,15, H 7,32, N 7,60.

#### Intermedio 13

#### **1-(4-bromo-3,5-difluorobencil)pirrolidina.**

3,5-Difluorobenzaldehído (2,0 ml, 18,24 mmol), pirrolidina (1,8 ml, 21,56 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (5,8 g, 27,4 mmol) se agitaron en THF (50 ml) durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (30 ml) y después de agitar durante 30 minutos se añadió EtOAc (50 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró, dando 2,65 g (74%) de 1-(3,5-difluorobencil)pirrolidina como un aceite ligeramente turbio. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,88 - 6,83 (m, 1H), 6,68 - 6,63 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,53 - 2,48 (m, 4H), 1,80 - 1,77 (m, 4H).

#### Intermedio 14

#### **3-[2,6-difluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-3-hidroxi-N-metilciclobutanocarboxamida.**

A una solución a  $-78^\circ\text{C}$  de n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 4,4 ml, 11,0 mmol) en hexanos (12 ml) y THF (25 ml) se añadió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (1,86 ml, 11,0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos y después se añadió el intermedio 13, 1-(3,5-difluorobencil)pirrolidina (2,17 g, 11,0 mmol) en 3 ml de THF por las paredes del matraz durante 1 minuto. Después de agitar durante 2,5 horas, una solución a  $-78^\circ\text{C}$  de ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (0,63 g, 5,5 mmol) en THF (10 ml) se canuló en la mezcla de reacción. Esta mezcla se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Después se añadieron metilamina (2,0M en THF, 5,5 ml, 11,0 mol) y T3P (50 % en peso en EtOAc, 3,9 ml, 6,55 mol). Después de agitar durante 2 horas se añadió  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y la mezcla se extrajo en EtOAc, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró, dando un aceite marrón. La cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando primero 3% y después 15% de  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  dio 99 mg (5,5 %) del compuesto del título, 3-(2,6-difluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-3-hidroxi-N-metilciclobutanocarboxamida como un sólido céreo blanco. Fr = 0,036 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,84 - 6,78 (m, 2H), 6,25 - 6,20 (m a, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,01 - 2,95 (m, 2H), 2,90 - 2,84 (m, 1H), 2,79 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 2,58 - 2,54 (m, 2H), 2,48 - 2,44 (m, 4H), 1,77 - 1,73 (m, 4H); RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  222,6, 178,5, 161,2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 240,5$  Hz), 142,2, 111,9 (dd,  $J_{\text{C-F}} = 25,6$ , 6,8 Hz), 73,0, 59,7, 54,2, 40,8, 37,0, 26,8, 23,7.

#### Ejemplo 17

#### **Metilamida de ácido 3-(2,6-difluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico.**

A una solución a  $0^\circ\text{C}$  del intermedio 14, 3-(2,6-difluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-3-hidroxi-N-metilciclobutanocarboxamida (0,099 g, 0,305 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) se añadió trifluoruro de Bis(2-metoxietil)aminoazufre (0,070 ml, 0,380 mmol) y la mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y agitar durante 18 horas. La reacción se vertió en  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y se extrajo  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 X 15 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró, dando 92 mg de un aceite amarillo claro. Fr = 0,21 (20 % de  $\text{MeOH}/\text{EtOAc}$ ). La cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando EtOAc y después 5% y 10% de  $\text{MeOH}/\text{EtOAc}$  para elución dio 66 mg (rendimiento del 67 %) del compuesto del título. EMBR m/z Calc'd para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ , 326,4, hallado, 327,4 (M+H), 307,4 (M+H-HF) APCL; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,87 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,42 (s a, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,32 (p, J = 8,5 Hz, 1H), 3,06 - 2,78 (m, 7H), 2,50 (s a, 4H), 1,79 (s a, 4H).

#### Intermedio 15

#### **Ácido 3-(3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-3-hidroxiciclobutanocarboxílico**

A una solución en  $-78^\circ\text{C}$  de 1-(4-bromo-2-fluorobencil)pirrolidina (50,0 g, 0,194 mol) en THF (500 ml) se añadió por las paredes del matraz de reacción n-butil-litio (2,5M/ hexanos, 78 ml, 0,195 mol) durante 5 minutos. Después de agitar a  $-78^\circ\text{C}$  durante 1 hora, una solución a  $-78^\circ\text{C}$  de ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (11,0 g, 96,4 mmol) en THF (150 ml) se canuló durante 10 minutos en la mezcla de reacción. La solución resultante de color naranja oscuro se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente durante 16 horas. La CL/EM de la mezcla mostró el compuesto del título 294,2 (M+H). Este material se usó como una solución bruta sin procesamiento, suponiendo una concentración de  $\sim 0,12\text{M}$  del compuesto del título.

#### Ejemplo 18

#### **Metilamida de ácido 3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico**

Una solución en THF del intermedio 15  $0,12\text{M}$ , ácido 3-(3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-3-hidroxiciclobutanocarboxílico (160 ml, 19,3 mmol) se combinó con metilamina (2,0M en THF, 20 ml, 40 mmol) y T3P (50 % en peso en EtOAc, 13,8 ml, 23,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se

basificó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y se añadió EtOAc (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron, dando un aceite naranja (8,6 g). La cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice de 5 x 10 cm lavando primero con EtOAc (1 l) y 10% de MeOH/EtOAc (500 ml) para eliminar las impurezas del Fr más alto, seguido de elución con 500 ml adicionales de 10 % de MeOH/EtOAc y 500 ml de 20 % de MeOH/EtOAc dio 3,14 g (53 %) del compuesto del título como un aceite naranja espeso que lentamente solidificó en un sólido céreo: Fr = 0,30, 20 % MeOH/EtOAc; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,21 - 7,13 (m, 2H), 5,73 (s a, 1H), 3,66 (d,  $J_{\text{H-F}}$  = 1,2 Hz, 2H), 2,86 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,85 - 2,73 (m, 3H), 2,55 - 2,45 (m, 6H), 1,79 - 1,60 (m solapando con agua, 4H); RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177,5, 161,3 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 246,2 Hz), 147,3 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 7,1 Hz), 131,6 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 4,9 Hz), 124,2 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 15,0 Hz), 120,6 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 3,3 Hz), 112,3 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 23,3 Hz), 74,0 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 1,9 Hz), 54,04, 52,6 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 1,5 Hz), 41,2, 32,9, 26,8, 23,6; EMBR m/z Calcd para  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_2$ , 306,4, hallado, 307,4 (M+H) APCI.

### Ejemplo 19

#### Dimetilamida de ácido 3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico.

Una solución en THF del intermedio 15 ~0,12M, ácido 3-(3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-3-hidroxyciclobutanocarboxílico (160 ml, 19,3 mmol) se combinó con dimetilamina (2,0M en THF, 20 ml, 40 mmol) y T3P (50 % en peso en EtOAc, 13,8 ml, 23,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se basificó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y se añadió EtOAc (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron, dando un aceite naranja (8,6 g). La cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice de 5 x 10 cm lavando primero con EtOAc (1 l) y 10% de MeOH/EtOAc (500 ml) para eliminar las impurezas del Fr más alto, seguido de elución con 500 ml adicionales de 10 % de MeOH/EtOAc y 500 ml de 20 % de MeOH/EtOAc dio 3,58 g (58 %) del compuesto del título como un aceite naranja espeso que lentamente solidificó en un sólido céreo: Fr = 0,17 (20 % MeOH/EtOAc); RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,36 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23 - 7,15 (m, 2H), 4,70 (s a, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,21 - 3,12 (m, 1H), 3,00 (3, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,84 - 2,78 (m, 2H), 2,57 - 2,43 (m, 6H), 1,80 - 1,74 (m solapando con agua, 4H); RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175,8, 161,3 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 246,2 Hz), 147,4 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 7,1 Hz), 131,6 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 4,5 Hz), 124,3 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 15 Hz), 120,7 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 3,0 Hz), 112,4 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 23,3 Hz), 73,3 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 1,1 Hz), 54,03, 52,6 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 1,1 Hz), 41,1, 37,4, 36,2, 28,5, 23,6; EMBR m/z Calcd para  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_2$ , 320,4, hallado, 321,4(M+H) APCI.

### Ejemplo 20

#### Isobutil-amida de ácido 3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico.

Una solución en THF del intermedio 15 ~0,12M bruto, ácido 3-(3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-3-hidroxyciclobutanocarboxílico (160 ml, 19,3 mmol) se combinó con isobutilamina (3,8 ml, 38,2 mmol) y T3P (50 % en peso en EtOAc, 13,8 ml, 23,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se basificó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y se añadió EtOAc (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron, dando un aceite naranja. La cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice de 5 x 10 cm lavando primero con EtOAc (1 l) y 10% de MeOH/EtOAc (500 ml) para eliminar las impurezas del Fr más alto, seguido de elución con 500 ml adicionales de 10 % de MeOH/EtOAc y 500 ml de 20 % de MeOH/EtOAc dio 4,22 g (63 %) del compuesto del título como un sólido céreo naranja. Fr = 0,3 (30 % de MeOH/EtOAc); RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,34 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,20 - 7,13 (m, 2H), 5,84 (s a, 1H), 3,66 (d,  $J_{\text{H-F}}$  = 1,3 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,84 - 2,76 (m, 3H), 2,55 - 2,45 (m, 6H), 1,81 - 1,72 (m, 4H), 0,91 - 0,87 (d @ 0,90 (J = 6,6 Hz, 6H) m solapante (1H)); EMBR m/z Calcd para  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_2$ , 348,5, hallado, 349,4 (M+H) APCI.

### Ejemplo 21

#### Metilamida de ácido 3-fluoro-3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico.

A una solución a 0°C del ejemplo 18, isobutilamida del ácido 3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxyciclobutanocarboxílico (0,40 g, 1,31 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 ml) se añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (0,29 ml, 1,57 mmol). La mezcla se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas, después se vertió en  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró, dando un aceite naranja (0,40 g). La cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice de 4 x 5 cm lavando primero con 200 ml de cada uno de EtOAc, y 5% de MeOH/EtOAc para eliminar las impurezas del Fr más alto, seguido de elución con 400 ml de 10 % de MeOH/EtOAc y 200 ml de 20 % de MeOH/EtOAc dio 0,244 g (61 %) del compuesto del título como un aceite naranja, Fr = 0,11 (20 % de MeOH/EtOAc).

La sal HCl del compuesto del título se preparó en EtOAc con 1,5 equivalentes de HCl 2N/éter etílico. El sólido higroscópico blanco se recogió y se secó en nitrógeno: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  7,60 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,60 - 3,45 (m, 2H), 3,37 (p, J = 8,7 Hz, 1H), 3,24 - 3,14 (m, 2H), 2,87 - 2,67 (s @ 2,72 (3H) solapando un multiplete (4H)), 2,22 - 2,10 (m, 2H), 2,02 - 1,97 (m, 2H); RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  175,6, 161,5 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 248,8 Hz), 147,4 (dd,  $J_{\text{C-F}}$  = 24,1, 7,1), 133,1 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 2,6 Hz), 121,4 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 4,9 Hz), 117,6 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 15,8 Hz), 112,4 (dd,  $J_{\text{C-F}}$  = 23,3, 8,9 Hz), 96,4 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 195,4 Hz), 54,0, 51,0, 38,3 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 25,2 Hz), 32,2, 25,3, 22,7; LRMS

m/z Calcd para  $C_{17}H_{22}F_2N_2O$ , 308,4, hallado, 309,4 (M+H) APCI.

### Ejemplo 22

#### Dimetilamida de ácido 3-fluoro-3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico

Una solución del ejemplo 19, dietilamida de ácido 3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico (0,40 g, 1,25 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (4 ml) se añadió a una a  $-78^\circ C$  de trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (0,28 ml, 1,52 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (4 ml). Después de 1 hora se añadió una porción adicional de trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (0,050 ml) y la solución se agitó durante 15 minutos adicionales, después se añadió  $NaHCO_3$  acuoso saturado y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con  $CH_2Cl_2$ . Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $MgSO_4$  y se concentraron, dando 296 mg de un aceite naranja claro. La cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice de 4 x 4 cm lavando primero con 200 ml de EtOAc para eliminar las impurezas con el Fr más alto, seguido de elución con 200 ml de 20 % de MeOH/EtOAc dio 0,244 g (61 %) del compuesto del título como un aceite amarillo claro. Fr = 0,10 (20 % de MeOH/EtOAc).

La sal HCl del compuesto del título se preparó en EtOAc con 1,5 equivalentes de HCl 2N/éter etílico, dando un sólido blanco. RMN de  $^1H$  (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,59 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,75 (p, J = 8,7 Hz, 1H), 3,55 - 3,45 (m, 2H), 3,22 - 3,15 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,84 - 2,80 (m, 2H), 2,76 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 2,21 - 2,09 (m, 2H), 2,05 - 1,90 (m, 2H); RMN de  $^{13}C$  (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  174,2, 161,5 (d,  $J_{C-F}$  = 248,8 Hz), 147,4 (dd,  $J_{C-F}$  = 24,1, 7,5 Hz), 133,1 (d,  $J_{C-F}$  = 3,0 Hz), 121,3 (dd,  $J_{C-F}$  = 7,9, 3,2 Hz), 117,6 (d,  $J_{C-F}$  = 15,4 Hz), 112,3 (dd,  $J_{C-F}$  = 23,3, 9,0 Hz), 95,9 (dd,  $J_{C-F}$  = 197,3, 2,1 Hz) 53,9, 50,7 (d,  $J_{C-F}$  = 3,0 Hz), 38,1 (d,  $J_{C-F}$  = 24,8 Hz), 36,0, 34,8, 29,8, 22,6; EMBR m/z Calcd para  $C_{18}H_{24}F_2N_2O$ , 322,4, hallado, 323,4 (M+H) APCI.

### Ejemplo 23

#### Etil-metil-amida de ácido 3-fluoro-3-(3-fluoro-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico.

Una solución del ejemplo 14, etil-metil-amida de ácido 3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico (0,40 g, 1,20 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (4 ml) se añadió a una a  $-78^\circ C$  de trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (0,27 ml, 1,46 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (4 ml). Tras 1 hora se añadió  $NaHCO_3$  acuoso saturado (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con  $CH_2Cl_2$ . Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $MgSO_4$  y se concentraron, dando 296 mg de un aceite naranja claro. La cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice de 4 x 4 cm lavando primero con 200 ml de EtOAc para eliminar las impurezas con el Fr más alto, seguido de elución con 200 ml de cada uno de 10 % y 20% de MeOH/EtOAc dio 0,242 g (61 %) del compuesto del título como un aceite amarillo claro. Fr = 0,24 (20 % de MeOH/EtOAc); EMBR m/z Calcd para  $C_{19}H_{26}F_2N_2O$ , 336,4, hallado, 337,4 (M+H), 317,4 (M+H-HF) APCI.

La sal HCl del compuesto del título se preparó en EtOAc con 1,5 equivalentes de HCl 2N/éter etílico, dando un sólido amarillo claro. RMN de  $^1H$  (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  mezcla de rotámeros ~1:1, 7,58 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,79 - 3,67 (m, 1H), 3,49 (s a, 2H), 3,42 - 3,34 (m, 2H), 3,21 (s a, 2H), 2,98 y 2,90 (singletes, 3H total), 2,86 - 2,74 (m, 4H), 2,23 - 1,90 (m a, 4H), 1,18 y 1,07 (tripletes, J = 7,1 Hz, 3H total); RMN de  $^{13}C$  (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  (mezcla de rotámeros) 173,87, 173,65, 162,73, 160,26, 147,56, 147,49, 147,33, 147,25, 133,11, 133,08, 121,34, 121,31, 121,26, 121,23, 117,74, 117,59, 112,48, 112,39, 112,25, 112,16, 97,12, 96,89, 95,18, 94,93, 53,88, 50,75, 50,72, 44,12, 42,75, 38,55, 38,30, 38,19, 37,94, 33,66, 32,21, 29,97, 29,46, 22,62, 12,86, 11,25; EMBR m/z Calcd para  $C_{19}H_{26}F_2N_2O$ , 336,4, hallado, 337,4 (M+H) APCI.

### Ejemplo 24

#### Etil-metil-amida de ácido 3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-metoxi-ciclobutanocarboxílico.

A una solución del ejemplo 14, etil-metil-amida de ácido 3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico (0,25 g, 0,748 mmol) en THF (5 ml) se añadió hidruro sódico (60 % en peso, 0,040 g, 1,00 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, toda la expulsión de gas cesó y se añadió yoduro de metilo (0,06 ml, 0,96 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se inactivó con agua y se extrajo en EtOAc. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró, dando el compuesto del título como un aceite amarillo claro (0,13 g): Fr = 0,16 (20 % de MeOH/EtOAc); EMBR m/z Calcd para  $C_{20}H_{29}FN_2O_2$ , 348,5, hallado, 349,4 (M+H) APCI.

La sal HCl del compuesto del título se preparó en EtOAc con 1,5 equivalentes de HCl 2N/éter etílico, dando un sólido blanco. RMN de  $^1H$  (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  mezcla de rotámeros ~1:1, 7,67 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 11,2, 1,9 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,55 (s a, 2H), 3,42 - 3,18 (multipletes solapante con MeOH, 4H), 3,02 - 2,95 (m, 1H), 2,94 - 2,90 (solapante  $-OCH_3$  singlete @ 2,94 y singletes  $-NCH_3$  optométricos @ 2,94 y 2,90, 6H total), 2,67 - 2,54 (m, 4H), 2,18 (s a, 2H), 2,03 (s a, 2H), 1,13 y 1,08 (tripletes, J = 7,3 Hz, 3H total); RMN de  $^{13}C$  (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  (mezcla de rotámeros) 173,93, 173,84, 163,09, 160,61, 148,64, 148,57, 133,20, 133,18, 123,02, 117,39, 117,20, 114,13, 114,08, 113,91, 133,86, 76,72, 76,63, 53,88, 50,80, 50,77, 49,78, 43,97, 42,76, 36,58, 36,24, 33,64, 32,17, 27,87, 27,32, 22,67, 12,87, 11,28; EMBR m/z Calcd para  $C_{20}H_{29}FN_2O_2$ , 348,5, hallado, 349,4 (M+H) APCI.

## Intermedio 16

**3-(3-Fluoro-4-((pirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-isobutilciclobut-2-enocarboxamida.**

Una solución del ejemplo 20, isobutilamida de ácido 3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxiciclobutanocarboxílico (3,71 g, 10,64 mmol) en ácido trifluoroacético (20 ml) y 1,2-dicloroetano (120 ml) se sometió a reflujo durante 21 horas y se concentró, dando 8,6 g de la sal trifluoroacetato de 3-(3-fluoro-4-((pirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-isobutilciclobut-2-enocarboxamida bruta y TFA residual como un aceite marrón rojizo oscuro. Señales diagnósticas de RMN de <sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,23 (d, enmascarado parcialmente por la señal de CHCl<sub>3</sub>, 1H), 7,09 (dd, J = 10,3, 1,5 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,77 (br s, 2H), 3,68 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 3,20 - 3,07 (m, 3h), 2,98 (s a, 2H), 2,83 (dd, J = 13,3, 1,7 Hz, 1H), 2,19 - 2,07 (m, 4H), 0,90 (d, J = 7,1 H, 6H).

**Ejemplo 25****Isobutilamida de ácido 3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico.**

El intermedio 16 bruto, 3-(3-fluoro-4-((pirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-isobutilciclobut-2-enocarboxamida, preparado anteriormente se disolvió en EtOH (100 ml) y se añadió a un frasco de hidrogenación que contiene 10% de paladio sobre carbono suspendido en EtOH (~5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente a 0,310 MPa de hidrógeno durante 2 horas, se filtró a través de tierras diatomeas con un aclarado de EtOH y se concentró, dando un aceite naranja. Esto se disolvió en EtOAc (150 ml) y se lavó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró, dando 3,29 g de un sólido naranja céreo. La cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice de 6 x 10 cm eluyendo con 1.000 ml de EtOAc y 500 ml de 10 % de MeOH/EtOAc dio 1,90 g (54 %) del compuesto del título como un sólido tintado de amarillo. Fr = 0,26 (20 % de MeOH/EtOAc).

La sal HCl del compuesto del título se preparó mediante la adición de ~ 1,2 eq. de HCl 2N/éter etílico a la base libre en una solución de EtOAc. El sólido vítreo e higroscópico naranja claro resultante tenía: RMN de <sup>1</sup>H (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,49 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,20 - 7,17 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,55 - 3,45 (m, 3H), 3,21 - 3,15 (m, 2H), 3,09 (p, 8,7 Hz, 1H), 2,98 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,57 - 2,50 (sim. mult., 2H), 2,31 (dq, J = 9,7, 2,5 Hz, 2H), 2,22 - 2,10 (m, 2H), 2,05 - 1,95 (m, 2H), 1,75 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 6H); RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 176,1, 161,64 (d, J<sub>C-F</sub> = 248,1 Hz), 150,7 (d, J<sub>C-F</sub> = 7,9 Hz), 132,8 (d, J<sub>C-F</sub> = 3,4 Hz), 123,2 (d, J<sub>C-F</sub> = 3,0 Hz), 115,7 (d, J<sub>C-F</sub> = 5,4 Hz), 113,8 (d, J<sub>C-F</sub> = 21,8 Hz), 53,73, 50,9, 50,8, 35,2, 34,9, 32,5, 28,4, 22,6, 19,3; EMBR m/z Calcd para C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>2</sub>O, 332,5, hallado, 333,5 (M+H) APCL.

**Ejemplo 26****3-aza-biciclo[3,2,2]non-3-il-(3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxiciclobutil)metanona.**

Una solución en THF del intermedio 15 bruto, ácido 3-(3-fluoro-4-((pirrolidin-1-il)metil)fenil)-3-hidroxiciclobutanocarboxílico (~ 5,3 mmol, THF~0,12M) se combinó con 3-aza-biciclo[3,2,2]nonano (1,00 g, 7,99 mmol) y T3P (50 % en peso en EtOAc, 3,8 ml, 6,38 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se basificó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y después se añadió EtOAc (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron, dando un aceite naranja espeso (1,86 g). La cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice de 5 x 12 cm aclarando primero con EtOAc (500 ml) seguido de elución con 500 ml de 25 % de MeOH/EtOAc dio el compuesto del título (0,59 g, rendimiento del 28 %) como un sólido céreo amarillo. EMBR m/z Calcd para C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 400,5, hallado, 401,1 (M+H) APCL; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 2H), 3,75 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,29 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 3,25 - 3,19 (m, 1H), 2,84 - 2,78 (m, 2H), 2,62 - 2,45 (m, 6H), 2,10 - 2,08 (m, 1H), 2,03 - 2,00 (m, 1H), 1,93 - 1,40 (m, 12H).

**Ejemplo 27****3-aza-biciclo[3,2,2]non-3-il-(3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil)fenil)ciclobutil)metanona.**

Una solución del ejemplo 26, 3-aza-biciclo[3,2,2]nonan-3-il(3-(3-fluoro-4-((pirrolidin-1-il)metil)fenil)-3-hidroxiciclobutil)metanona (0,59 g, 1,48 mmol) en ácido trifluoroacético (2,5 ml) y 1,2-dicloroetano (16 ml) se sometió a reflujo durante 20 horas y se concentró, dando 8la sal trifluoroacetato de 3-aza-biciclo[3,2,2]nonan-3-il(3-(3-fluoro-4-((pirrolidin-1-il)metil)fenil)ciclobut-2-enil)metanona como un aceite marrón-purpúreo oscuro, con TFA residual. Este material se disolvió en EtOH (40 ml) y se añadió a un frasco de hidrogenación que contiene 10% de paladio sobre carbono (93 mg) suspendido en EtOH (~ 3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente a 0,330 MPa de hidrógeno durante 2 horas, se filtró a través de tierras diatomeas con un aclarado de EtOH y se concentró, dando un aceite naranja. Esto se disolvió en EtOAc y se lavó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró, dando 0,38 g de un aceite naranja claro. La cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice de 5x 9 cm aclarando con 2 % de MeOH/EtOAc (500 ml) y eluyendo después con 500 ml cada uno de 5% y 10 % de MeOH/EtOAc dio 0,256 g (45 %) del compuesto del título como un aceite naranja claro. Fr = 0,21 (20 % de MeOH/EtOAc).

La sal HCl se preparó mediante la adición de ~ 1,5 eq. de HCl 2N/éter etílico a la base libre en una solución de EtOAc. El sólido blanco resultante se recogió y se secó, dando la sal HCl del compuesto del título: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,68 (br s, 1H), 7,80 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,19 - 6,97 (m, 2H), 4,21 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 3,80 - 3,56 (m, 4H), 3,55 - 3,37 (m, 3H), 3,28 (p, J = 8,9 Hz, 1H), 2,83 (s a, 2H), 2,61 - 2,54 (m, 2H), 2,47 - 2,38 (m, 2H), 2,32 - 2,12 (m, 2H), 2,12 - 1,92 (m, 4H), 1,77 - 1,54 (m, 8H); RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173,4, 161,5 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 248,4 Hz), 150,6 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 7,5 Hz), 133,6 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 2,3 Hz), 124,0 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 3,0 Hz), 114,3 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 13,9 Hz), 113,8 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 21,8 Hz), 54,3, 52,7, 50,3, 50,03, 50,0, 35,2, 33,9, 33,0, 30,4, 30,0, 25,0, 24,7, 23,3; EMBR m/z Calcd para  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{FN}_2\text{O}$ , 384,5, hallado, 385,5 (M+H) APCI.

### Intermedio 17

#### 10 **Ácido 3-(3-cloro-4-((pirrolidin-1-il)metil)fenil)-3-hidroxiciclobutanocarboxílico.**

Una solución 2,5M de n-BuLi en hexanos (101 ml, 254 mmol) se añadió durante 15 minutos a una solución de 1-(4-bromo-2-clorobencil)pirrolidina (69,6 g, 254 mmol) en THF absoluto (450 ml) en un flujo de nitrógeno a  $-78^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 30 minutos. Después, una solución a  $-78^\circ\text{C}$  refrigerada de ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (14,4 g, 126,7 mmol) en THF absoluto (150 ml) se añadió gota a gota durante 10 minutos a  $-78^\circ\text{C}$ . La mezcla se calentó hasta la TA lentamente y se dejó agitar durante 18 horas y se usó la solución resultante. EMBR m/z Calcd para  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NClO}_3$ , 309,8, hallado, 308,1, 388 (M-H) APCI:

### Ejemplo 28

#### Metilamida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico.

A una solución bruta del intermedio 17, ácido 3-(3-cloro-4-((pirrolidin-1-il)metil)fenil)-3-hidroxiciclobutanocarboxílico (~666 ml, ~121,5 mmol) se añadió metilamina 2,0M (95 ml, 190mmol, en THF) y  $\text{T}_3\text{P}$  (solución al 50 % en peso de EtOAc, 96,6 ml, 152 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 hora y después se añadieron 300 ml de NaOH 1N y 400 ml de EtOAc y se separaron las capas. La capa acuosa se sometió a extracción con EtOAc (2 x 500 ml) de nuevo y las capas orgánicas combinadas se secaron con  $\text{MgSO}_4$  y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando una columna 75L Biotage™ eluyendo con gradientes de 5 %, 8 %, 10 %, 15 % de  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  con 0,25 % de  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Las fracciones que contienen el producto se recogieron y se concentraron a presión reducida, dando el compuesto del título (18,9 g, rendimiento del 48 %). Fr = 0,35 (20 %  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  + 0,2 %  $\text{NH}_4\text{OH}$ ); EMBR m/z Calcd para  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2$ , 322,2, hallado, 323,1 (M+1) APCI; 400 MHz RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,47 - 7,45 (m, 2H), 7,33 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 5,94 (s a, 1H), 5,67 (s a, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,85 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,86 - 2,73 (m, 3H), 2,62 - 2,56 (m, 4H), 2,54 - 2,47 (m, 2H), 1,84 - 1,76 (m 4H); 100 MHz RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177,6, 146,0, 135,5, 134,0, 130,8, 126,3, 123,6, 74,3, 56,8, 54,3, 41,1, 33,3, 26,9, 23,7.

### Ejemplo 29 y Ejemplo 30

#### Metilamida de ácido trans-3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico y metilamida de ácido cis-3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)ciclobutanocarboxílico,

A una solución de DCE (202 ml) del ejemplo 28, metilamida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico (10 g, 31,4 mmol) se añadió TFA (48 ml, 627mmol) y la mezcla resultante se calentó hasta  $75^\circ\text{C}$  durante 18 horas y se concentró hasta obtener la sal TFA de 3-(3-cloro-4-((pirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-metilciclobut-2-enocarboxamida. Esto se volvió a disolver en EtOH absoluto (130 ml), después se añadió catalizador de Wilkinson (1,5 g) y la mezcla de reacción se sometió a hidrogenación a  $60^\circ\text{C}$  usando 0,310 MPa de  $\text{H}_2$ . Después de un tiempo de reacción de 2 horas, se concentró y el residuo se volvió a disolver en HCl 1N (100 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (2x100 ml). Después, la capa acuosa se basificó con NaOH 1N (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2x500 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron para obtener el material bruto. Esto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando 120 g de una columna ISCO™ eluyendo con un gradiente de 5 %, 10 % y 15 %, de  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  con 0,25 % de  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando una mezcla de isómeros cis y trans (4,6 g, rendimiento del 48 %). Los isómeros se separaron mediante cromatografía preparativa en una columna Chiralcel OD (10cm x 50cm) a un caudal de 295 ml/min y usando Heptano/IPA (90/10) como eluyente para recuperar los isómeros trans (3,6 g) y cis (0,52 g).

### Ejemplo 29

#### 50 **Metilamida de ácido trans-3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico:**

Fr = 0,50 (20 % de  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  + 0,2 % de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ); EMBR m/z Calcd para  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}$ , 306,8, hallado, 307,4(M+1) APCI; 400 MHz RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 5,76 (s a, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,76 - 3,67 (m, 1H), 2,98 - 2,90 (m, 1H), 2,82 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 2,80 - 2,62 (m, 6H), 2,36 - 2,26 (m, 2H), 1,87 - 1,78 (m, 4H); 100 MHz RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146,7, 134,2, 131,3, 176,1 127,5, 125,3, 56,3, 54,3, 54,1, 36,5, 36,3, 32,1, 26,6, 23,6.

**Ejemplo 30****Metilamida de ácido cis-3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico:**

Fr = 0,50 (20 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + 0,2 % de NH<sub>4</sub>OH); EMBR m/z Calcd para C<sub>17</sub> H<sub>23</sub> Cl N<sub>2</sub> O, 306,8, hallado, 307,4(M+1) APCI; 400 MHz RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30 (d, J = 7,9Hz, 1H), 7,15 (d, J = 1,2Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 6,48 (s a, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,30 - 3,19 (m, 1H), 2,94 - 2,84 (m, 1H), 2,70 (d, J = 5,0Hz, 3H), 2,52 - 2,26 (m, 8H), 1,74 - 1,66 (m, 4H).

**Ejemplo 31****Dimetilamida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico.**

A una solución del intermedio 17 bruto, ácido 3-(3-cloro-4-((pirrolidin-1-il)metil)fenil)-3-hidroxiciclobutanocarboxílico (~4,3 ml, ~ 0,65 mmol) se añadió dimetilamina en THF (0,65 ml, 1,29mmol, THF 2,0M) y T<sub>3</sub>P (solución al 50 % en peso en EtOAc, 0,62 ml, 0,97 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 hora y después se añadieron 25 ml de NaOH 1N y 100 ml de EtOAc y se separaron las capas. La capa acuosa se sometió a extracción con EtOAc (2 x 60 ml) de nuevo y las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando una columna de 40 g ISCO™, eluyendo con 5 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> que contiene 0,25 % de NH<sub>4</sub>OH. Las fracciones que contienen el producto se recogieron y se concentraron a presión reducida, dando el compuesto del título (112 mg, rendimiento del 52 %). Fr = 0,65 (20 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + 0,2 % de NH<sub>4</sub>OH); EMBR m/z Calcd para C<sub>18</sub> H<sub>25</sub> Cl N<sub>2</sub> O<sub>2</sub>, 336,8, hallado, 337,1 (M+1) APCI; 400 MHz RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,46 7,40 (d, J = 7,9Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,06 - 2,96 (m, 1H), 2,92 (s, 6H), 2,78 - 2,68 (m, 2H), 2,62 - 2,46 (m, 6H), 1,76 - 1,68 (m, 4H); 100 MHz RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 175,5, 146,2, 135,5, 133,9, 130,7, 126,5, 123,7, 72,9, 56,8, 54,3, 40,9, 37,4, 36,1, 28,5, 23,7.

**Ejemplo 32****[3-(3-Cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutil]-piperidin-1-il-metanona.**

A una solución del intermedio 17 bruto, ácido 3-(3-cloro-4-((pirrolidin-1-il)metil)fenil)-3-hidroxiciclobutanocarboxílico (~4,3 ml, ~ 0,65 mmol) se añadió piperidina (0,13 ml, 1,29 mmol) y T<sub>3</sub>P (solución al 50 % en peso en EtOAc, 0,62 ml, 0,97 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 hora y después se añadieron 25 ml de NaOH 1N y 100 ml de EtOAc y se separaron las capas. La capa acuosa se sometió a extracción con EtOAc (2 x 60 ml) de nuevo y las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando una columna de 40 g ISCO™, eluyendo con 5 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> que contiene 0,25 % de NH<sub>4</sub>OH. Las fracciones que contienen el producto se recogieron y se concentraron a presión reducida, dando el compuesto del título (113 mg, rendimiento del 46 %). Fr = 0,80 (20 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + 0,2 % de NH<sub>4</sub>OH); EMBR m/z Calcd para C<sub>21</sub> H<sub>29</sub> Cl N<sub>2</sub> O<sub>2</sub>, 376,9, hallado, 377,1 (M+1) APCI; 400 MHz RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,47 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,9Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,54 - 3,48 (m, 2H), 3,32 - 3,26 (m, 2H), 3,02 - 2,93 (m, 1H), 2,75 - 2,67 (m, 2H), 2,65 - 2,51 (m, 6H), 1,78 - 1,71 (m, 4H), 1,63 - 1,44 (m, 6H); 100 MHz RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 173,5, 146,3, 135,4, 133,9, 130,8, 126,5, 123,7, 72,9, 56,7, 54,3, 46,8, 43,5, 41,0, 28,4, 26,8, 25,8, 24,7, 23,7.

**Ejemplo 33****Isobutil-metil-amida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico.**

A una solución del intermedio 17 bruto, ácido 3-(3-cloro-4-((pirrolidin-1-il)metil)fenil)-3-hidroxiciclobutanocarboxílico (~4,3 ml, ~ 0,65 mmol) se añadió N-metilisobutilamina (0,15 ml, 1,29 mmol) y T<sub>3</sub>P (solución al 50 % en peso en EtOAc, 0,62 ml, 0,97 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 hora y después se añadieron 25 ml de NaOH 1N y 100 ml de EtOAc y se separaron las capas. La capa acuosa se sometió a extracción con EtOAc (2 x 60 ml) de nuevo y las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando una columna de 40 g ISCO™, eluyendo con 5 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> que contiene 0,25 % de NH<sub>4</sub>OH. Las fracciones que contienen el producto se recogieron y se concentraron a presión reducida, dando el compuesto del título (108 mg, rendimiento del 44 %). Fr = 0,80 (20 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + 0,2 % de NH<sub>4</sub>OH); EMBR m/z Calcd para C<sub>21</sub> H<sub>31</sub> Cl N<sub>2</sub> O<sub>2</sub>, 378,9, hallado, 379,1 (M+1) APCI; 400 MHz RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1:1 mezcla de rotámeros, δ 7,47 - 7,45 (m, 1H), 7,42 (d, J = 7,9Hz, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,20 - 3,02 (m, 3H), 2,92 & 2,90 (2s, 3H total), 2,80 - 2,70 (m, 2H), 2,60 - 2,50 (m, 6H), 1,95 - 1,80 (m, 1H), 1,78 - 1,70 (m, 4H), 0,76 - 0,58 (m, 6H); 100 MHz RMN de <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1:1 mezcla de rotámeros, lista en la línea δ 176,6, 175,8, 146,4, 135,2, 135,1, 134,0, 130,9, 130,8, 126,4, 123,7, 123,6, 73,5, 73,3, 57,9, 56,7, 55,6, 54,3, 41,4, 41,0, 36,1, 35,0, 29,0, 28,2, 27,9, 26,9, 23,7, 20,2, 20,1.

**Ejemplo 34****Ciclopropilmetilamida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico.**

A una solución del intermedio 17 bruto, ácido 3-(3-cloro-4-((pirrolidin-1-il)metil)fenil)-3-hidroxiciclobutanocarboxílico (~4,3 ml, ~ 0,65 mmol) se añadió aminometilciclopropano (0,112 ml, 1,29 mmol) y T<sub>3</sub>P (solución al 50 % en peso en EtOAc, 0,62 ml, 0,97 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 hora y después se añadieron 25 ml de NaOH 1N y 100 ml de EtOAc y se separaron las capas. La capa acuosa se sometió a extracción con EtOAc (2 x 60 ml) de nuevo y las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando una columna de 40 g ISCO™, eluyendo con 5 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> que contiene 0,25 % de NH<sub>4</sub>OH. Las fracciones que contienen el producto se recogieron y se concentraron a presión reducida, dando el compuesto del título (101 mg, rendimiento del 43 %). Fr = 0,80 (20 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + 0,2 % de NH<sub>4</sub>OH); EMBR m/z Calcd para C<sub>20</sub> H<sub>27</sub> Cl N<sub>2</sub> O<sub>2</sub>, 362,9, hallado, 363,2 (M+1) APCL; 400 MHz RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,44 - 7,38 (m, 2H), 7,28 (dd, J = 7,9, 2,6 Hz, 1H), 6,40 (apt t a, J = 5,4Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,10 - 3,04 (m, 2H), 2,76 - 2,68 (m, 3H), 2,57 - 2,42 (m, 6H), 1,78 - 1,69 (m, 4H), 0,94 - 0,84 (m, 1H), 0,48 - 0,40 (m, 2H), 0,18 - 0,12 (m, 2H); 100 MHz RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 176,7, 146,1, 135,3, 133,9, 130,8, 126,3, 123,6, 74,0, 56,7, 54,3, 44,9, 41,1, 40,7, 33,1, 23,7, 10,8, 3,7.

**Ejemplo 35****Metil-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico.**

A una solución del intermedio 17 bruto, ácido 3-(3-cloro-4-((pirrolidin-1-il)metil)fenil)-3-hidroxiciclobutanocarboxílico (~4,3 ml, ~ 0,65 mmol) se añadió clorhidrato de metil-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-amina (200 mg, 1,21 mmol), trietilamina (0,108 ml, 0,78mmol) y T<sub>3</sub>P (solución al 50 % en peso en EtOAc, 0,62 ml, 0,97 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 hora y después se añadieron 25 ml de NaOH 1N y 100 ml de EtOAc y se separaron las capas. La capa acuosa se sometió a extracción con EtOAc (2 x 60 ml) de nuevo y las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando una columna de 40 g ISCO™, eluyendo con 5 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> que contiene 0,25 % de NH<sub>4</sub>OH. Las fracciones que contienen el producto se recogieron y se concentraron a presión reducida, dando el compuesto del título (87mg, rendimiento del 32 %). Fr = 0,80 (20 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + 0,2 % de NH<sub>4</sub>OH); EMBR m/z Calcd para C<sub>23</sub> H<sub>33</sub> Cl N<sub>2</sub> O, 420,9, hallado, 421,3 (M+1) APCL; 400 MHz RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) mezcla de rotámeros, picos diagnósticos, δ 3,98 - 3,88 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,62 - 2,54 (m, 6H), 1,70 - 1,46 (m, 2H), 1,38 - 1,17 (m, 2H).

**Ejemplo 36****Ciclopropilmetil-metilamida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico.**

A una solución del intermedio 17 bruto, ácido 3-(3-cloro-4-((pirrolidin-1-il)metil)fenil)-3-hidroxiciclobutanocarboxílico (~4,3 ml, ~ 0,65 mmol) se añadió clorhidrato de ciclopropilmetil-metil-amina (61mg, 1,29 mmol), trietilamina (0,18 ml, 1,29 mmol) y T<sub>3</sub>P (solución al 50 % en peso en EtOAc, 0,62 ml, 0,97 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 hora y después se añadieron 25 ml de NaOH 1N y 100 ml de EtOAc y se separaron las capas. La capa acuosa se sometió a extracción con EtOAc (2 x 60 ml) de nuevo y las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando una columna de 40 g ISCO™, eluyendo con 5 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> que contiene 0,25 % de NH<sub>4</sub>OH. Las fracciones que contienen el producto se recogieron y se concentraron a presión reducida, dando el compuesto del título (71mg, rendimiento del 29 %). Fr = 0,50 (15 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + 0,2 % de NH<sub>4</sub>OH); EMBR m/z Calcd para C<sub>21</sub> H<sub>29</sub> Cl N<sub>2</sub> O<sub>2</sub>, 376,9, hallado, 377,2 (M+1) APCL; 400 MHz RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1:1 mezcla de rotámeros, picos diagnósticos, δ 3,75 (s, 2H), 3,02 & 3,01 (2 singletes, 3H total), 2,62 - 2,54 (m, 6H), 1,82 - 1,74 (m, 4H); 100 MHz RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) 1:1 mezcla de rotámeros, lista de picos δ 175,9, 175,7, 146,4, 146,3, 135,2, 134,0, 130,9, 130,8, 126,5, 126,4, 123,7, 73,7, 73,5, 56,7, 54,6, 54,3, 52,4, 41,3, 41,0, 35,5, 34,5, 29,0, 28,5, 23,7, 10,5, 9,5, 3,8, 3,6.

**Ejemplo 37****[3-(3-Cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutil]-(2,3-dihidro-5H-benzo[f][1,4]oxazepin-4-il)-metanona.**

A una solución del intermedio 17 bruto, ácido 3-(3-cloro-4-((pirrolidin-1-il)metil)fenil)-3-hidroxiciclobutanocarboxílico (~4,3 ml, ~ 0,65 mmol) se añadió clorhidrato de ,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepina (239 mg, 1,29 mmol), trietilamina (0,18 ml, 1,29 mmol) y T<sub>3</sub>P (solución al 50 % en peso en EtOAc, 0,62 ml, 0,97 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 hora y después se añadieron 25 ml de Noah 1N y 100 ml de EtOAc y se separaron las capas. La capa acuosa se sometió a extracción con EtOAc (2 x 60 ml) de nuevo y las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando una columna de 40 g ISCO™, eluyendo con 5 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> que contiene 0,25 % de NH<sub>4</sub>OH. Las fracciones que contienen el producto se recogieron y se concentraron a presión reducida, dando el compuesto del título (104 mg, rendimiento del 37 %). Fr = 0,50 (15 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + 0,2 % de NH<sub>4</sub>OH); EMBR

m/z Calcd para C<sub>25</sub> H<sub>29</sub> Cl N<sub>2</sub> O<sub>3</sub>, 440,9, hallado. 441,2 (M+1) APCI; 100 MHz RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) 1:1 mezcla de rotámeros, picos diagnósticos, δ 175,4, 173,9, 159,5, 159,3, 134,2, 134,1, 131,4, 131,3, 122,0, 121,3, 121,0, 74,9, 72,6, 72,2, 56,3, 54,1, 53,9, 49,3, 48,7, 41,2, 41,0, 28,8, 28,5, 23,7, 23,6.

### Ejemplo 38

#### 5 Metil-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-amida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico.

A una solución del intermedio 17 bruto, ácido 3-(3-cloro-4-((pirrolidin-1-il)metil)fenil)-3-hidroxiciclobutanocarboxílico (~4,3 ml, ~ 0,65 mmol) se añadió metil-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-amina (176 mg, 1,29 mmol) y T<sub>3</sub>P (solución al 50 % en peso en EtOAc, 0,62 ml, 0,97 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 hora y después se añadieron 25 ml de NaOH 1N y 100 ml de EtOAc y se separaron las capas. La capa acuosa se sometió a extracción con EtOAc (2 x 60 ml) de nuevo y las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando una columna de 40 g ISCO™, eluyendo con 5 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> que contiene 0,25 % de NH<sub>4</sub>OH. Las fracciones que contienen el producto se recogieron y se concentraron a presión reducida, dando el compuesto del título (127 mg, rendimiento del 46 %). Fr = 0,30 (15 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + 0,2 % de NH<sub>4</sub>OH); EMBR m/z Calcd para C<sub>24</sub> H<sub>30</sub> Cl N<sub>3</sub> O<sub>2</sub>, 427,9, hallado, 428,2 (M+1) APCI; 400 MHz RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 2:1 mezcla de rotámeros, picos diagnósticos, δ 4,72, 4,53 (s, 2H), 3,72 & 3,70 (s, 2H), 2,97, 2,93 (s, 3H), 1,76 - 1,74 (m, 4H); 100 MHz RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) 2:1 mezcla de rotámeros, picos diagnósticos δ 177,6, 175,7, 154,7, 153,6, 146,8, 146,6, 126,5, 126,4, 122,8, 122,7, 73,4, 73,2, 56,7, 56,6, 54,3, 54,2, 51,1, 41,4, 40,9, 35,6, 35,4, 28,9, 28,7, 23,7, 23,6, 18,3, 18,2.

### 20 Ejemplo 39

#### Dimetilamida de ácido 3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico.

A una solución de DCE (64 ml) del ejemplo 19, metilamida de ácido 3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico (2,05 g, 6,4 mmol) se añadió TFA (9,9 ml, 128 mmol) y la mezcla se calentó hasta 75°C durante 18 horas y se concentró hasta obtener la sal TFA del intermedio dimetilamida del ácido 3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobut-2-enocarboxílico. Esto se volvió a disolver en EtOH absoluto (64 ml), después se añadió catalizador de Wilkinson (296 mg) y esta mezcla se sometió a hidrogenación a 60°C usando 0,310 MPa de H<sub>2</sub>. Tras un tiempo de reacción de 1 hora 45 minutos, se concentró y el residuo se volvió a disolver en HCl 1N (50 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (2 x 120 ml). La capa acuosa se basificó después con 15% d NaOH acuoso (40 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para obtener el material bruto. Esto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una columna de 120 g ISCO™ y 4 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con 0,1% de NH<sub>4</sub>OH. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando el compuesto del título (1,0 g, rendimiento del 51 %). Fr = 0,40 (10 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + 0,2 % de NH<sub>4</sub>OH); EMBR m/z Calcd para C<sub>18</sub> H<sub>25</sub> F N<sub>2</sub> O, 304,4, hallado, 305,4 (M+1) APCI; 400 MHz RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,10 (t, J = 7,8Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 1,2, 6,6Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 1,7, 11,2Hz, 1H), 3,4 (s, 2H), 3,48 - 3,38 (m, 1H), 3,13 - 3,04 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,58 - 2,50 (m, 2H), 2,37 - 2,30 (m, 4H), 2,22 - 2,12 (m, 2H), 1,60 - 1,52 (m, 4H); 100 MHz RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 174,3, 161,2 (d, J<sub>C-F</sub> = 245,7 Hz), 147,0, 131,4, 123,4 (d, J<sub>C-F</sub> = 15,0 Hz), 121,9, 113,0 (d, J<sub>C-F</sub> = 22,5 Hz), 54,0, 52,5, 36,7, 35,8, 35,5, 33,3, 31,6, 23,5.

### Ejemplo 40

#### 40 [3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona.

A una solución de DCE (66 ml) del ejemplo 8, N-{2-nuoro-4-[1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)ciclobutil]bencil}-pirrolidina, (2,3 g, 6,7mmol) se añadió TFA (10,2 ml, 133 mmol) y la mezcla se calentó hasta 75°C durante 18 horas y se concentró hasta obtener la sal TFA del intermedio 3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobut-2-enil]-pirrolidin-1-il-metanona. Esto se volvió a disolver en EtOH absoluto (67 ml), después se añadió catalizador de Wilkinson (308 mg) y la mezcla se sometió a hidrogenación a 60°C usando 0,310 MPa de H<sub>2</sub>. Tras un tiempo de reacción de 1 hora 45 minutos, se concentró y el residuo se volvió a disolver en HCl 1N (50 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (2 x 120 ml). La capa acuosa se basificó después con 15% d NaOH acuoso (40 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para obtener el material bruto. Esto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una columna de 120 g ISCO™ y 4 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con 0,1% de NH<sub>4</sub>OH. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando el compuesto del título (1,1 g, rendimiento del 50 %). Fr = 0,40 (10 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + 0,2 % de NH<sub>4</sub>OH); EMBR m/z Calcd para C<sub>20</sub> H<sub>27</sub> F N<sub>2</sub> O, 330,4, hallado, 331,4 (M+1) APCI; 400 MHz RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30 (t, J = 7,6Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 1,3, 7,9Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 1,3, 11,2Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,73 - 3,63 (m, 1H), 3,50 (t, J = 6,7Hz, 2H), 3,31 (t, J = 6,5Hz, 2H), 3,22 - 3,14 (m, 1H), 2,77 - 2,69 (m, 2H), 2,58 - 2,51 (m, 4H), 2,38 - 2,28 (m, 2H), 1,97 - 1,81 (m, 4H), 1,80 - 1,74 (m, 4H); 100 MHz RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 173,4, 161,4 (d, J<sub>C-F</sub> = 246,5 Hz), 147,4, 131,6 (d, J<sub>C-F</sub> = 4,50 Hz), 122,1, 113,2 (d, J<sub>C-F</sub> = 22,6 Hz), 112,5, 54,1, 52,7, 46,2, 46,1, 36,1, 34,6, 31,5, 26,3, 24,5, 23,6.

**Ejemplo 41****Isobutilamida de ácido 3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico.**

A una solución en DCE (80 ml) del ejemplo 20, isobutilamida de ácido 3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico (3,2 g, 9,2 mmol) se añadió TFA (14 ml, 184 mmol) y la mezcla se calentó hasta 75°C durante 18 horas y se concentró hasta obtener la sal TFA del intermedio isobutilamida del ácido 3-(3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobut-2-enocarboxílico. Esto se volvió a disolver en EtOH absoluto (90 ml), después se añadió catalizador de Wilkinson (424 mg) y la mezcla se sometió a hidrogenación a 60°C usando 0,310 MPa de H<sub>2</sub>. Después de un tiempo de reacción de 2 horas, se concentró y el residuo se volvió a disolver en HCl 1N (60 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (2 x 120 ml). Después, la capa acuosa se basificó con NaOH 15 % (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para obtener el material bruto. Esto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una columna de 120 g ISCO™ y 4 % y 8% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con 0,1% de NH<sub>4</sub>OH. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando el compuesto del título (885 mg, rendimiento del 26 %). Fr = 0,30 (10 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + 0,2 % de NH<sub>4</sub>OH); EMBR m/z Calcd para C<sub>20</sub> H<sub>29</sub> F N<sub>2</sub> O, 332,4, hallado, 333,5 (M+1) APCI; 400 MHz RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,22 (t, J = 7,9Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 0,8, 8,7Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 1,2, 16,2Hz, 1H), 6,08 (m) 3,72 - 3,61 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,04 (t, J = 6,3Hz, 2H), 3,02 - 2,82 (m, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 2H), 2,50 - 2,43 (m, 4H), 2,32 - 2,22 (m, 2H), 1,78 - 1,66 (m, 5H), 0,86 (s, 3H), 0,84 (s, 3H); 100 MHz RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 175,5, 161,4 (d, J<sub>C-F</sub> = 246,4 Hz), 147,1, 131,5, 123,4 (d, J<sub>C-F</sub> = 14,3 Hz), 122,1, 113,1 (d, J<sub>C-F</sub> = 22,5 Hz), 54,1, 52,7, 47,1, 36,6, 36,3, 32,3, 28,8, 23,6, 20,3.

**Ejemplo 42****Etilamida de ácido 3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico**

A una solución en DCE (71 ml) del ejemplo 12, etilamida de ácido 3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico (2,7 g, 8,4 mmol) se añadió TFA (13 ml, 169 mmol) y la mezcla se calentó hasta 75°C durante 18 horas y se concentró hasta obtener la sal TFA del intermedio etilamida del ácido 3-(3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobut-2-enocarboxílico. Esto se volvió a disolver en EtOH absoluto (84 ml). Después se añadió catalizador de Wilkinson (390 mg) y la mezcla se sometió a hidrogenación a 60°C usando 0,310 MPa de H<sub>2</sub>. Después de un tiempo de reacción de 2 horas, se concentró y el residuo se volvió a disolver en HCl 1N (60 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (2 x 120 ml). Después, la capa acuosa se basificó con NaOH 15 % (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para obtener el material bruto. Esto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una columna de 120 g ISCO™ y 4 % y 8% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con 0,1% de NH<sub>4</sub>OH. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando el compuesto del título (1,0 g, rendimiento del 39 %). Fr = 0,30 (10 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + 0,2 % NH<sub>4</sub>OH); EMBR m/z Calcd para C<sub>18</sub> H<sub>25</sub> F N<sub>2</sub> O, 304,4, hallado, 305,5 (M+1) APCI; 400 MHz RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,13 (t, J = 7,9Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 1,2, 7,9Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 11,2, 0,8Hz, 1H), 6,68 (m, 1H), 3,64 - 3,53 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,20 - 3,10 (m, 2H), 2,94 - 2,84 (1H), 2,58 - 2,50 (m, 2H), 2,44-2,32 (m, 4H), 2,22 - 2,12 (m, 2H), 1,66 - 1,56 (m, 4H), 1,00 (t, J = 24,5Hz, 3H); 100 MHz RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 175,4, 161,2 (d, J<sub>C-F</sub> = 246,5 Hz), 147,1, 131,4, 123,3 (d, J<sub>C-F</sub> = 15,0 Hz), 121,9, 113,0 (d, J<sub>C-F</sub> = 21,8 Hz), 54,0, 36,5, 36,1, 34,5, 34,2, 32,1, 23,6, 15,0.

**Ejemplo 43****Etil-metil-amida de ácido 3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico.**

A una solución en DCE (87 ml) del ejemplo 14, etil-metil-amida de ácido 3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico (2,9 g, 8,74 mmol) se añadió TFA (13,5 ml, 175 mmol) y la mezcla se calentó hasta 75°C durante 18 horas y se concentró hasta obtener la sal TFA del intermedio etil-metil-amida del ácido 3-(3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobut-2-enocarboxílico. Esto se volvió a disolver en EtOH absoluto (87 ml), después se añadió catalizador de Wilkinson (404 mg) y la mezcla se sometió a hidrogenación a 60°C usando 0,310 MPa de H<sub>2</sub>. Después de un tiempo de reacción de 2 horas, se concentró y el residuo se volvió a disolver en HCl 1N (60 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (2 x 120 ml). Después, la capa acuosa se basificó con NaOH 15 % (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para obtener el material bruto. Esto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una columna de 120 g ISCO™ y 4 % y 8% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con 0,1% de NH<sub>4</sub>OH. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando el compuesto del título (1,4 g, rendimiento del 44 %). Fr = 0,30 (10 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + 0,2 % de NH<sub>4</sub>OH); EMBR m/z Calcd para C<sub>19</sub> H<sub>27</sub> F N<sub>2</sub> O, 318,4, hallado, 319,5 (M+1) APCI; 400 MHz RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,19 (t, J = 7,9Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 1,3, 7,9Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 1,3, 11,2Hz, 1H), 3,58 - 3,44 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,33 (c J = 2,9Hz, 1H), 3,20 - 3,07 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,66 - 2,56 (m, 2H), 2,45 - 2,36 (m, 4H), 2,28 - 2,18 (m, 2H), 1,68 - 1,58 (m, 4H), 1,02 (c, J = 7,1Hz, 3H); 1100 MHz RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) 1:1 mezcla de rotámeros, δ 174,2, 173,9, 161,2 (d, J<sub>C-F</sub> = 246,5 Hz), 147,1, 131,4, 123,3 (d, J<sub>C-F</sub> = 15,0 Hz), 121,9, 113,1 (d, J<sub>C-F</sub> = 21,8 Hz), 54,0, 52,6, 43,9, 42,6, 36,0, 35,8, 34,1, 33,6, 33,0, 32,7, 31,8, 31,6, 23,6, 13,8, 12,4.

**Ejemplo 44****[3-(3-Cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutil]-piperidin-1-il-metanona.**

Una solución del ejemplo 32, [3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutil]-piperidin-1-il-metanona (106 mg, 0,28 mmol) en diclorometano (5 ml) se enfrió hasta -78°C y se añadió, gota a gota, a una solución refrigerada a -78°C de BAST (0,1 ml, 0,31mmol) en diclorometano (5 ml) en nitrógeno. Después de 1 hora de agitación a -78°C, la mezcla de reacción se vertió en NaHCO<sub>3</sub> acuoso (15 ml) y se agitó durante 15 minutos. Las capas se separaron y después se realizaron dos extracciones más de la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida para obtener un aceite residual. Esto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando una columna de 12 g ISCO™ y 2 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para recuperar el compuesto del título (28 mg, rendimiento del 26 %). Fr = 0,30 (5 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); EMBR m/z Calcd para C<sub>21</sub> H<sub>28</sub> Cl F N<sub>2</sub> O, 378,9, hallado, 379,4, 359,4 (M+1) y (M+1-HF) APCI; 400 MHz RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50 - 7,46 (m, 1H), 7,40 (s a, 1H),

7,28 (dd, J = 1,3, 7,9Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,70 - 3,52 (m, 3H), 3,38 - 3,32 (m, 2H), 2,96 - 2,80 (m, 2H), 2,78 - 2,66 (m, 2H), 2,64 - 2,54 (m, 4H), 1,84 - 1,74 (m, 4H), 1,68 - 1,60 (m, 2H), 1,58 - 1,50 (m, 4H).

**Ejemplo 45****Isobutil-metilamida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico.**

Una solución del ejemplo 33, isobutil-metil-amida del ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico (102 mg, 0,27 mmol) en diclorometano (5 ml) se enfrió hasta -78°C y se añadió, gota a gota, a una solución refrigerada a -78°C de BAST (0,06 ml, 0,30mmol) en diclorometano (5 ml) en nitrógeno. Después de 1 hora de agitación a -78°C, la mezcla de reacción se vertió en NaHCO<sub>3</sub> acuoso (15 ml) y se agitó durante 15 minutos. Las capas se separaron y después se realizaron dos extracciones más de la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida para obtener un aceite residual. Esto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando una columna de 12 g ISCO™ y 2 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para recuperar el compuesto del título (24mg, rendimiento del 23 %).

Fr = 0,35 (5 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); EMBR m/z Calcd para C<sub>21</sub> H<sub>30</sub> Cl F N<sub>2</sub> O, 380,9, hallado, 381,4, 361,4 (M+1) y (M+1-HF) APCI; 400 MHz RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1:1 mezcla de rotámeros, picos diagnósticos, δ 3,74 (s, 2H), 3,56 - 3,51 (m, 1H), 3,21 (d, J = 7,9Hz, 1H), 3,07 (d, J = 7,5Hz, 1H), 2,62 - 2,54 (m, 4H), 2,00 - 1,88 (m, 1H), 1,85 - 1,75 (m, 4H); 100 MHz RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) 1:1 mezcla de rotámeros, 8 173,7, 173,4, 136,8, 134,0, 130,8, 125,8, 125,8, 123,3, 123,2, 57,2, 56,8, 55,5, 54,4, 35,6, 34,2, 31,0, 39,2, 27,6, 26,9, 23,8, 20,2, 20,1.

**Ejemplo 46****Ciclopropilmetilamida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico.**

Una solución del ejemplo 34, ciclopropil-metil-amida del ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico (92 mg, 0,25 mmol) en diclorometano (5 ml) se enfrió hasta -78°C y se añadió, gota a gota, a una solución refrigerada a -78°C de BAST (0,05 ml, 0,28 mmol) en diclorometano (5 ml) en nitrógeno. Después de 1 hora de agitación a -78°C, la mezcla de reacción se vertió en NaHCO<sub>3</sub> acuoso (15 ml) y se agitó durante 15 minutos. Las capas se separaron y después se realizaron dos extracciones más de la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida para obtener un aceite residual. Esto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando una columna de 12 g ISCO™ y 2 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para recuperar el compuesto del título (47mg, rendimiento del 51 %). Fr = 0,35 (5 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); EMBR m/z Calcd para C<sub>20</sub> H<sub>26</sub> Cl F N<sub>2</sub> O, 364,9, hallado, 365,4, 345,4 (M+1) y (M+1-HF) APCI; 400 MHz RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,48 (dd, J = 1,2, 7,9Hz, 1H), 7,43 (s a, 1H), 7,33 (dd, J = 1,3, 7,9Hz, 1H), 5,69 (s a, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,32 - 3,22 (m, 1H), 3,15 - 3,10 (2H), 2,95 - 2,80 (m, 2H), 2,78 - 2,63 (m, 2H), 2,62 - 2,52 (m, 4H), 1,85 - 1,75 (m, 4H), 1,00 - 0,88 (m, 1H), 0,54 - 0,46 (m, 2H), 0,22 - 0,15 (m, 2H); 100 MHz RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) 1:1 mezcla de rotámeros, lista de picos δ 173,6, 142,0, 141,8, 134,0, 130,7, 125,8, 123,3, 56,9, 54,4, 44,8, 38,9, 38,6, 33,4, 23,8, 10,9, 3,6.

**Ejemplo 47 y Ejemplo 48****Metilamida de ácido cis-3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico y metilamida de ácido trans-3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)ciclobutanocarboxílico,**

A una solución en DCE (150 ml) del ejemplo 18, metilamida de ácido 3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico (10 g, 31,4 mmol) se añadió TFA (34,7 ml, 450 mmol) y la mezcla se calentó hasta 75°C durante 18 horas y se concentró hasta obtener la sal TFA del intermedio metilamida del ácido 3-(3-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)metil-fenil)-ciclobut-2-enocarboxílico. Esto se volvió a disolver en EtOH absoluto (79 ml), después se añadió catalizador de Wilkinson (1.000 mg) y la mezcla se sometió a hidrogenación a 60°C usando 0,310 MPa de H<sub>2</sub>. Después de un tiempo de reacción de 2 horas, se concentró y el residuo se volvió a disolver en HCl 1N (100 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (2x100 ml). Después, la capa acuosa se basificó con NaOH 1N (100 ml) y se

extrajo con EtOAc (2x500 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para obtener el material bruto. Esto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una columna de 120 g ISCO™ y 5 %, 10 % y 15% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con 0,25 % de NH<sub>4</sub>OH. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando una mezcla de isómeros cis y trans (4,8 g, rendimiento del 74 %). Los isómeros se separaron mediante cromatografía preparativa en una columna Chiralcel OD (10 cm x 50 cm) a un caudal de 295 ml/min y usando Heptano/EtOH (95/5) como eluyente para recuperar los isómeros trans metilamida de ácido 3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico (2,5 g) y cis metilamida de ácido 3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico(0,23 g).

#### Ejemplo 47

##### 10 Metilamida de ácido cis-3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico:

Fr = 0,50 (25 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + 0,2 % de NH<sub>4</sub>OH); EMBR m/z Calcd para C<sub>17</sub> H<sub>23</sub> F N<sub>2</sub> O, 290,4, hallado, 291,1 (M+1) APCI; 400 MHz RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,19 (t, J = 7,8Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 1,3, 8,2Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 1,3, 10,9Hz, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,30 - 3,19 (m, 1H), 2,94 - 2,84 (m, 1H), 2,68 (d, J = 4,7Hz, 3H), 2,48 - 2,36 (m, 6H), 2,34 - 2,24 (m, 2H), 1,72 - 1,64 (m, 4H); 100 MHz RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 175,1, 161,2 (d, J<sub>C-F</sub> = 245,5 Hz), 146,4, 146,2, 131,4, 122,1 (d, J<sub>C-F</sub> = 15,0 Hz), 113,4 (d, J<sub>C-F</sub> = 22,8 Hz), 54,0, 52,7, 35,7, 35,4, 32,9, 26,4, 23,5.

#### Ejemplo 48

##### Metilamida de ácido trans 3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico.

Fr = 0,50 (25 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + 0,2 % de NH<sub>4</sub>OH); EMBR m/z Calcd para C<sub>17</sub> H<sub>23</sub> F N<sub>2</sub> O, 290,4, hallado, 291,1 (M+1) APCI; 400 MHz RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,16 (t, J = 7,8Hz, 1H), 6,85 - 6,74(m, 2H), 4,03 (s a, 1H), 3,62 - 3,50 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,68 - 2,40 (m, 7H), 2,24 - 2,13 (m, 2H), 1,70 - 1,62 (m, 4H); 100 MHz RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 176,7, 161,2 (d, J<sub>C-F</sub> = 245,5 Hz), 147,7, 147,6, 131,8, 122,1 (d, J<sub>C-F</sub> = 15,0 Hz), 113,2 (d, J<sub>C-F</sub> = 22,8 Hz), 53,7, 52,3, 50,0, 35,6, 32,0, 26,4, 23,3.

#### Ejemplo 49

##### 25 Metil-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico.

Una solución del ejemplo 35, metil-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico (70 mg, 0,17 mmol) en diclorometano (5 ml) se enfrió hasta -78°C y se añadió, gota a gota, a una solución refrigerada a -78°C de BAST (0,034 ml, 0,18 mmol) en diclorometano (5 ml) en nitrógeno. Después de 1 hora de agitación a -78°C, la mezcla de reacción se vertió en NaHCO<sub>3</sub> acuoso (15 ml) y se agitó durante 15 minutos. Las capas se separaron y después se realizaron dos extracciones más de la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida para obtener un aceite residual. Esto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando una columna de 12 g ISCO™ y 2 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para recuperar una mezcla de isómeros cis/trans del compuesto del título (40 mg, rendimiento del 57 %).

Fr = 0,30 (10 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); EMBR m/z Calcd para C<sub>23</sub> H<sub>32</sub> Cl F N<sub>2</sub> O<sub>2</sub>, 422,9, hallado, 423,4 (M+1) y 403,4 (M+1-HF).

#### Ejemplo 50

##### Ciclopropilmetil-metilamida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico.

Una solución del ejemplo 36, ciclopropilmetil-metil-amida del ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico (75 mg, 0,20 mmol) en diclorometano (5 ml) se enfrió hasta -78°C y se añadió, gota a gota, a una solución refrigerada a -78°C de BAST (0,074 ml, 0,4 mmol) en diclorometano (5 ml) en nitrógeno. Después de 1 hora de agitación a -78°C, la mezcla de reacción se vertió en NaHCO<sub>3</sub> acuoso (15 ml) y se agitó durante 15 minutos. Las capas se separaron y después se realizaron dos extracciones más de la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida para obtener un aceite residual. Esto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando una columna de 12 g ISCO™ y 2 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para recuperar una mezcla de isómeros cis/trans del compuesto del título (75mg, rendimiento del 99 %). Fr = 0,60 (15 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); EMBR m/z Calcd para C<sub>21</sub> H<sub>28</sub> Cl F N<sub>2</sub> O, 378,9, hallado, 379,4 (M+1) y 359,4 (M+1-HF)

#### Ejemplo 51

##### 50 [3-(3-Cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutil]-(2,3-dihidro-5H-benzo[f][1,4]oxazepin-4-il)-metanona.

Una solución del ejemplo 37, [3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutil]-(2,3-dihidro-5H-benzo[f][1,4]oxazepin-4-il)-metanona (82 mg, 0,19 mmol) en diclorometano (5 ml) se enfrió hasta -78°C y se añadió, gota a gota, a una solución refrigerada a -78°C de BAST (0,069 ml, 0,37 mmol) en diclorometano (5 ml) en nitrógeno.

Después de 1 hora de agitación a  $-78^{\circ}\text{C}$ , la mezcla de reacción se vertió en  $\text{NaHCO}_3$  acuoso (15 ml) y se agitó durante 15 minutos. Las capas se separaron y después se realizaron dos extracciones más de la fase acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 20 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron a presión reducida para obtener un aceite residual. Esto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando una columna de 12 g ISCO™ y 2 % de  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para recuperar una mezcla de isómeros cis/trans del compuesto del título (80 mg, rendimiento del 99 %). Fr = 0,65 (15 % de  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); EMBR m/z Calcd para  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{Cl F N}_2\text{O}_2$ , 442,9, hallado 443,9 (M+1) y 423,9 (M+1-HF)

### Ejemplo 52

**Metil-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-amida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico.**

Una solución del ejemplo 38, metil-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico (116 mg, 0,27 mmol) en diclorometano (5 ml) se enfrió hasta  $-78^{\circ}\text{C}$  y se añadió, gota a gota, a una solución refrigerada a  $-78^{\circ}\text{C}$  de BAST (0,1 ml, 0,54 mmol) en diclorometano (5 ml) en nitrógeno. Después de 1 hora de agitación a  $-78^{\circ}\text{C}$ , la mezcla de reacción se vertió en  $\text{NaHCO}_3$  acuoso (15 ml) y se agitó durante 15 minutos. Las capas se separaron y después se realizaron dos extracciones más de la fase acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 20 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron a presión reducida para obtener un aceite residual. Esto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando una columna de 12 g ISCO™ y 2 % de  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para recuperar el compuesto del título (88mg, rendimiento del 76 %).

Fr = 0,45 (15 % de  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); EMBR m/z Calcd para  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClFN}_3\text{O}$ , 429,96, hallado, 430,4 (M+H) APCI; picos representativos de RMN de  $^1\text{H}$ : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,70 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 1,78 (s, 4H).

### Intermedio 18a

#### 4-Bromo-2,6-difluorobenzaldehído

A una solución de  $(i\text{-Pr})_2\text{NH}$  (51 ml, 0,36 mol) en THF (300 ml) se añadió, gota a gota,  $n\text{-BuLi}$  (solución 2,7M en heptano, 134 ml, 0,36 mol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos. A la mezcla se añadió 1-bromo-3,5-difluorobenceno ( $n^{\circ}$  CAS 461-91-1) (70 g, 0,36 mol) en THF (100 ml) a  $-80^{\circ}\text{C}$  y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla se añadió DMF (28 ml, 0,36 mol) a  $-80^{\circ}\text{C}$  y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Se añadió una solución de AcOH en  $\text{Et}_2\text{O}$  (1:1, 100 ml) para alcanzar un pH  $\sim 4 - 5$  a  $-80^{\circ}\text{C}$  y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 minutos. Se añadió agua (500 ml) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro (100 g), se evaporaron y se recrystalizaron en hexano, dando el compuesto del título (53,5 g, 67 %, 0,24 mol) como cristales blancos. Datos de CG/EM: 219 y 221 (M-H) $^+$ ; 220 y 222 (M) $^+$  (calculado para  $\text{C}_7\text{H}_3\text{BrF}_2\text{O}$  221). Datos de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10,15 (s, 1H, CHO), 7,71 - 7,65 (m, 2H, Ar-H).

### Intermedio 18

#### 1-(4-bromo-2,6-difluorobencil)pirrolidina.

A una solución agitada del intermedio 18a, 4-bromo-2,6-difluorobenzaldehído (53,5 g, 0,24 mol) en diclorometano (500 ml) en un baño de hielo se añadió, en porciones, pirrolidina (25 ml, 0,30 mol) y triacetoxiborohidruro sódico (64 g, 0,30 mol). La mezcla de reacción se agitó intensamente durante 12 horas a TA. Se añadió agua (400 ml), seguido de la adición de  $\text{NaHSO}_4$  5M acuoso para alcanzar un pH  $\sim 2$ . Se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 200 ml). Las capas orgánicas se desecharon. La fracción acuosa se alcalinizó con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  hasta un pH  $\sim 10$  y se extrajo con  $\text{CHCl}_3$  (2 x 300 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro (100 g) y se evaporó al vacío, dando el compuesto del título (52,5 g, 79 %, 0,19 mol). Datos de CL/EM: 275,9 y 277,9 (M+H) $^+$  (calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrF}_2\text{N}$ , 276,13). Datos de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 7,40 - 7,48 (m, 2H, Ar-H), 3,66 (s, 2H, Ar-CH $_2$ ), 2,38 - 2,46 (m, 4H pirrolidina (CH $_2$ ) $_2$ N), 1,61 - 1,71 (m, 4H, CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ ).

### Ejemplo 53

#### [3-(3,5-difluoro-4-pirrolidin-1-ilmetilfenil)-3-hidroxi-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona.

Una solución 2,5M de  $n\text{-BuLi}$  en hexanos (4,34 ml, 10,9 mmol) se añadió durante 15 minutos a una solución del intermedio 18, 1-(4-bromo-2,6-difluorobencil)pirrolidina (3,0 g, 10,9 mmol) en THF absoluto (20 ml) en un flujo de nitrógeno a  $-78^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. Después, una solución a  $-78^{\circ}\text{C}$  refrigerada de ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (0,62 g, 5,43 mmol) en THF absoluto (6 ml) se añadió gota a gota a  $-78^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se calentó hasta la TA lentamente y se dejó agitar durante 18 horas. Se añadió pirrolidona (0,674 ml, 8,15 mmol) y  $\text{T}_3\text{P}$  (3,8 ml, 5,97 mmol, solución al 50 % en  $\text{EtOAc}$ ) y se agitó durante 30 minutos y, después, la reacción se inactivó con  $\text{NaOH}$  1N (25 ml) y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x100 ml) para recuperar 2,8 g del producto bruto. Esto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando una columna de 120 g ISCO™ y 5 %

y 8% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con 0,2% de NH<sub>4</sub>OH para obtener el compuesto del título (520 mg, rendimiento del 26 %). Fr = 0,75 (20 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>+0,2 % de NH<sub>4</sub>OH); EMBR m/z Calcd para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 364,2, hallado, 365,4 (M+H) APCI; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,03 (ddd, J = 8,7, 3,7, 2,5 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,51 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,47 - 3,40 (m, 4H), 3,13 - 3,06 (m, 1H), 2,80 - 2,73 (m, 2H), 2,60 - 2,50 (m, 5H), 2,00 - 1,90 (m, 2H), 1,90 - 1,83 (m, 2H), 1,76 - 1,72 (m, 4H).

#### Ejemplo 54

##### [3-(3,5-difluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona.

Una solución del ejemplo 53, [3-(3,5-difluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona (250 mg, 0,68 mmol) en diclorometano (5 ml) se enfrió hasta -78°C y se añadió, gota a gota, a una solución refrigerada a -78°C de BAST (0,25 ml, 1,37 mmol) en diclorometano (5 ml) en nitrógeno. Después de 1 hora de agitación a -78°C, la mezcla de reacción se vertió en NaHCO<sub>3</sub> acuoso (20 ml) y se agitó durante 15 minutos. Las capas se separaron y después se realizaron dos extracciones más de la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida para obtener un aceite residual. Esto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando una columna de 12 g ISCO™ y 2 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dando el compuesto del título (130 mg, rendimiento del 52 %). Fr = 0,50 (15 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); EMBR m/z Calcd para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O, 366,2, hallado, 367,4 (M+H) APCI; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,94 (ddd, J = 7,9, 4,6, 2,5 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,51 - 3,25 (m, 5H), 2,84 - 2,59 (m, 4H), 2,47 (s a, 4H), 1,93 - 1,84 (m, 2H), 1,83 - 1,75 (m, 2H), 1,69 - 1,54 (m, 4H); RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 171,2, 161,9 (dd, J<sub>C-F</sub> = 248,7, 9,0 Hz), 144,4 - 143,9 (multiplete), 113,7 - 113,4 (multiplete), 107,8 (dd, J<sub>C-F</sub> = 27,8, 8,7 Hz), 96,7 (d, J<sub>C-F</sub> = 196,1 Hz), 53,4, 46,3, 46,1, 38,4 (d, J<sub>C-F</sub> = 24,8 Hz), 31,2, 26,2, 24,4, 23,6.

#### Ejemplo 20 - Preparación alternativa

##### Isobutil-amida de ácido 3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico.

Una solución 2,5M de n-BuLi en hexanos (155 ml, 388 mmol) se añadió durante 30 minutos a una solución de 1-(4-bromo-2-fluorobencil)pirrolidina (100 g, 388 mmol) en THF (600 ml) en un matraz de fondo redondo de 2 l en un flujo de nitrógeno a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 60 minutos. Después, una solución refrigerada a -78°C de ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (22 g, 194 mmol) en THF (264 ml) se canuló en nitrógeno y a -78°C. La mezcla se calentó hasta TA lentamente y se dejó agitando durante 18 horas. Se añadió isobutilamina (38,5 ml 388 mmol) y T<sub>3</sub>P (148 ml, 233 mmol, solución al 50 % en peso en EtOAc. La mezcla se agitó durante 60 minutos y después se inactivó con NaOH 1N (800 ml) y se diluyó con otros 800 ml de EtOAc. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 1 l) para recuperar el producto bruto. Esto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando una columna 75L Biotage™ eluyendo con 100 % de EtOAc, seguido de 25 %, 30 % y 40 % de MeOH/EtOAc. Las fracciones que contiene el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener un semisólido que se trituró en Et<sub>2</sub>O y se filtró para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (43 g, rendimiento del 61 %).

#### Ejemplo 55

##### Isobutilamida de ácido 3-fluoro-3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico.

Una pasta del ejemplo 20, isobutil-metil-amida del ácido 3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico (32,0 g, 91,8 mmol) en THF anhidro (1,2 l) se enfrió hasta -78°C y se canuló en un matraz de fondo redondo de 2 l que contiene una solución refrigerada a -78°C de BAST (33,8 ml, 183,5 mmol) en THF anhidro (500 ml) en nitrógeno. La pasta de reacción resultante se calentó lentamente hasta la TA y se dejó agitar durante 18 horas cuando pasó a ser transparente. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (1 l) y se diluyó con 1,5 l de EtOAc y se agitó durante 30 minutos. Las capas se separaron y después se realizaron dos extracciones más de la fase acuosa con EtOAc (2 x 1 l), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida para obtener un aceite residual (35 g). Esto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando una columna de 75L Biotage™ y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5 % y 10% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para recuperar una mezcla de isómeros cis/trans del compuesto del título (32 g, rendimiento del 91 %). Los isómeros cis:trans se separaron usando una columna Chiralpak™ AS (10 cm x 50 cm) y 90/10 Heptano/IPA con 0,2 % de dietilamina como eluyente y a un caudal de 450 ml/min para obtener el compuesto del título (27 g, rendimiento del 85 %): Fr = 0,25 (10 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); EMBR m/z Calcd para C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O, 350,2, hallado 351,4 (M+H) y 331,4 (M+H-HF) APCI; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,96 (s a, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,27 (p, J = 8,5 Hz, 1H), 3,05 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,90 - 2,77 (m, 2H), 2,72 - 2,61 (m, 2H), 2,49 (s a, 4H), 1,80 - 1,67 (m, 5H), 0,86 (d, J = 6,6 Hz, 6H); RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 173,9, 161,1, (d, J<sub>C-F</sub> = 246,5 Hz), 143,0 (dd, J<sub>C-F</sub> = 24,1, 7,1 Hz), 131,5 (d, J = 4,5 Hz), 125,9 (d, J<sub>C-F</sub> = 14,3 Hz), 120,3 (dd, J<sub>C-F</sub> = 7,5, 3,0 Hz), 111,9 (dd, J<sub>C-F</sub> = 24,0, 9,0 Hz), 97,2 (d, J<sub>C-F</sub> = 193,9 Hz), 54,1, 52,7, 47,22, 38,8 (d, J<sub>C-F</sub> = 25,6 Hz), 33,24, 28,7, 23,6, 20,3.

**Ejemplo 9 – (Preparación alternativa)****[3-Fluoro-3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona.****Ejemplo 56****[3-Fluoro-3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona.**

5 Una solución del ejemplo 8, [3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona (1,2 g, 3,5 mmol) en diclorometano (10 ml) se enfrió hasta -78°C y se añadió, gota a gota, a una solución refrigerada a -78°C de BAST (0,96 ml, 5,2 mmol) en diclorometano (7,5 ml) en nitrógeno. Después de 1 hora de agitación a -78°C, la mezcla de reacción se vertió en NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (50 ml) y se agitó durante 15 minutos. Las capas se separaron y después se realizaron dos extracciones más de la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 75 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida para obtener un aceite residual. Esto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando una columna de 220 g ISCO™ y 20 % de MeOH/EtOAc para recuperar una mezcla de isómeros cis/trans del compuesto del título (660 mg, rendimiento del 54 %). Esto se purificó usando cromatografía en una columna Chiralcel™ OJ (2,1 cm x 25 cm) usando 95/5 Heptano/EtOH con 0,1 % de DEA como eluyente a un caudal de 20 ml/min para obtener 370 mg del ejemplo 9 y 45 mg del ejemplo 56.

**Ejemplo 56****[3-Fluoro-3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona:**

Fr = 0,30 (20 % de MeOH/EtOAc); EMBR m/z Calcd para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O, 348,2, hallado 349,4 (M+H) y 329,4 (M+H-HF) APCI; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,43 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,46 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,32 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,04 - 2,93 (m, 2H), 2,79 - 2,65 (m, 3H), 2,55 (s a, 4H), 1,95 - 1,88 (m, 2H), 1,86 - 1,80 (m, 2H), 1,79 - 1,72 (m, 4H); RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 171,2, 161,26 (d, J<sub>C-F</sub> = 247,2 Hz), 143,1 - 142,8 (multiplete), 131,8 (d, J<sub>C-F</sub> = 4,5 Hz), 126,06, 120,4, 112,2 (dd, J<sub>C-F</sub> = 24,1, 6,8 Hz), 91,6 (d, J<sub>C-F</sub> = 159,3 Hz), 54,19, 52,61, 46,2, 38,5, 38,3, 28,2 (d, J<sub>C-F</sub> = 13,5 Hz), 26,2, 24,4, 23,7.

Intermedio 19**(4-Bromo-2-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il-metanona.**

El ácido 4-bromo-2-cloro-benzoico (30 g, 127,4 mmol) se introdujo en un matraz de fondo redondo de 3 l y 1,5 l de EtOAc se transfirieron al mismo. Después se añadieron trietilamina (25,8 g 255 mmol), pirrolidona (18 g, 255 mmol), y T<sub>3</sub>P (48,6 g, 152,9 mmol, solución al 50 % en peso en EtOAc). Después de 1 hora, la reacción se inactivó con 200 ml de NaOH 1N y se agitó durante 10 minutos. Las capas se separaron y después se realizaron dos extracciones más de la fase acuosa con EtOAc (2x500 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un aceite viscoso. La cromatografía ultrarrápida usando una columna de 330 g ISCO™ y 50 %, 80 % EtOAc/Hexanos dio el compuesto del título como un aceite viscoso de color amarillo claro (35,4 g, rendimiento del 96 %). Fr = 0,25 (50 % EtOAc/Hexanos), EMBR m/z Calcd para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>BrClNO, 288,6, hallado, 289,9 (M+H) APCI; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,56 (d, J = 1,7Hz), 1H), 7,43 (dd, J = 1,7, 8,3Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,3Hz, 1H), 3,63 (a apt t, J = 6,6Hz, 2H), 3,17 (B apt t, J = 6,6Hz, 2H), 2,00 - 1,84 (m, 4H). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 166,0, 136,6, 132,6, 131,3, 130,7, 128,9, 123,3, 48,0, 45,8, 26,1, 24,7.

Intermedio 20**1-(4-bromo-2-clorobencil)pirrolidina.**

40 A una solución en THF seco (120 ml) de 4-bromo-2-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il-metanona (35,3 g, 122,3 mmol) se añadió, gota a gota, BH<sub>3</sub>/TBF<sub>1,0</sub>M (367 ml, 376 mmol) en nitrógeno y la mezcla de reacción resultante se dejó agitando a TA durante 21 horas. La reacción se inactivó con 120 ml de MeOH y se calentó hasta 80°C durante 18 horas. Después se enfrió hasta la TA y se concentró a presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una columna de 330 g ISCO™ y 50% de EtOAc/ hexanos para recuperar el compuesto del título como un aceite viscoso incoloro (24,4 g, rendimiento del 74 %). Fr = 0,25 (60 % de EtOAc/Hexanos), EMBR m/z Calcd para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>BrClN, 274,6, hallado 276,0 (M+H) APCI; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,47 (s a, 1H), 7,38 - 7,33 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,58 - 2,54 (m, 4H), 1,80 - 1,76 (m, 4H); RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 136,4, 134,8, 132,0, 131,9, 130,0, 120,7, 56,6, 54,4, 23,8.

Intermedio 17**Ácido 3-(3-cloro-4-((pirrolidin-1-il)metil)fenil)-3-hidroxibutanocarboxílico.**

50 Una solución 2,5M de n-BuLi en hexanos (60 ml, 150 mmol) se añadió durante 15 minutos a una solución del intermedio 20, 1-(4-bromo-2-clorobencil)pirrolidina (41,2 g, 150 mmol) en THF (350 ml) en un flujo de nitrógeno a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos. Después, una solución a -78°C refrigerada de ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (8,6 g, 75 mmol) en THF (100 ml) se añadió gota a gota durante 10 minutos a -78°C. La

mezcla se calentó hasta la TA lentamente y se dejó agitar durante 18 horas y se usó la solución resultante como intermedio.

#### Ejemplo 57

##### Etilamida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico.

5 A una solución bruta del intermedio 17, ácido 3-(3-cloro-4-((pirrolidin-1-il)metil)fenil)-3-hidroxiciclobutanocarboxílico (~30 ml, ~34,5 mmol) se añadió etilamina 2,0M (34,5 ml, 69 mmol) en THF y T<sub>3</sub>P (solución al 50 % en peso de EtOAc, 33 ml, 51,8 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 hora y después se añadieron 300 ml de Noah 1N y 400 ml de EtOAc y se separaron las capas. La capa acuosa se sometió a extracción con EtOAc (2 x 500 ml) de nuevo y las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando una columna 75M Biotage™ eluyendo con un gradiente de 5 %, 8 %, 10 %, 15 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con 0,25 % de NH<sub>4</sub>OH. Las fracciones que contienen el producto se recogieron y se concentraron a presión reducida, dando el compuesto del título (4,0 g, rendimiento del 35 %). Fr = 0,40 (15 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>+0,2 % de NH<sub>4</sub>OH), EMBR m/z Calcd para C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 336,9, hallado 337,4 (M+H) APCI; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54 (dd, J = 8,3, 2,7 Hz, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 1H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,52 - 6,35 (m a, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,29 - 3,22 (m, 2H), 2,81 - 2,60 (m, 7H), 2,48 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 1,83 (s a, 4H), 1,11 (dt, J = 7,3, 2,9 Hz, 3H); RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 176,7, 147,0, 134,2, 133,3, 131,4, 126,5, 123,8, 73,8, 73,9, 56,1, 54,1, 41,2, 35,0, 33,0, 23,6, 14,9.

#### Ejemplo 58

##### Etilamida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico.

20 Una solución del ejemplo 57, etilamina de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico (52,2 g, 155 mmol) en diclorometano (400 ml) se enfrió hasta -78°C y se añadió, gota a gota, a una solución a -78°C de BAST (43 ml, 233 mmol) en diclorometano (150 ml) en nitrógeno. Esto se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente y se dejó agitando durante 18 horas, tras lo cual la mezcla de reacción se vertió en NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (1 l) y se agitó durante 15 minutos. Las capas se separaron y después se realizaron dos extracciones más de la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 1 l), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida para obtener un aceite residual. Esto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando una columna de 75L Biotage™ y 5%, 10%, 20% de MeOH/EtOAc para recuperar una mezcla de isómeros cis/trans del compuesto del título. Esto se purificó además mediante cromatografía usando una columna Chiralcel™ OD (10 cm x 50 cm) y 93/7 Heptano/IPA como eluyente a un caudal de 435 ml/min para obtener el compuesto del título (31,7 g, rendimiento del 60 %): Fr = 0,30, (15 % de MeOH/EtOAc), EMBR m/z Calcd para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>ClFN<sub>2</sub>O, 338,9, hallado, 339,4 (M+H) APCI; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 9s, 1H), 7,32 (dd, J = 7,1, 1,5 Hz, 1H), 5,76 (s a, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,32 - 3,20 (m, 3H), 2,92 - 2,77 (m, 2H), 2,73 - 2,62 (m, 2H), 2,57 - 2,52 (m, 4H), 1,80 - 1,73 (m, 4H), 1,12 (t, J = 7,3 Hz, 3H); RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 173,7, 141,8 (d, J<sub>C-F</sub> = 23,3 Hz), 137,0, 134,0, 130,7, 125,8 (d, J<sub>C-F</sub> = 9,0 Hz), 123,2 (d, J<sub>C-F</sub> = 7,5 Hz), 97,2 (d, J<sub>C-F</sub> = 194,6 Hz), 56,9, 54,4, 38,7 (d, J<sub>C-F</sub> = 24,8 Hz), 34,8, 33,4, 23,8, 15,1. La estructura se confirmó mediante cristalografía en rayos x y se determinó que era (1S,3R)-N-etil-3-fluoro-3-(3-fluoro-4-(((S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)ciclobutanocarboxamida.

#### Intermedio 21

##### trans-3-[4-(clorometil)-3-fluorofenil]-N-etil-3-fluorociclobutanocarboxamida.

40 A una solución del ejemplo 16, etilamida de ácido 3-fluoro-3-(3-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico (1,7 g, 5,28 mmol) en DCE (50 ml) se añadió cloroformiato de etilo (0,505 ml, 5,28mmol). Después de agitar durante 1 hora a TA, la reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (150 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 ml) para recuperar un aceite residual. Esto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando un cartucho de 120 g ISCO™ y 35 % y 40 % de EtOAc/hexanos para obtener un intermedio etilamina del ácido 3-(4-clorometil-3-fluoro-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico (1,1 g, rendimiento del 75 %).

45 Fr = 0,50, (EtOAc/ hexanos), EMBR m/z Calcd para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>2</sub>NO, 287,7, hallado 288,3 (M+H) APCI; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (dd, J = 10,8, 1,2 Hz, 1H), 6,85(s a, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,35 - 3,26 (m, 1H), 3,25 - 3,15 (m, 2H), 2,85 - 2,70 (m, 2H), 2,68 - 2,52 (m, 2H), 1,03 (t, J = 10,9Hz, 3H); RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 173,9, 160,2 (d, J<sub>C-F</sub> = 241,2 Hz), 145,2 (dd, J<sub>C-F</sub> = 24,0, 7,8 Hz), 131,1, 124,5, 120,9, 112,4, (dd, J<sub>C-F</sub> = 23,3, 9,4 Hz), 96,2 (d, J<sub>C-F</sub> = 196,0 Hz), 60,6, 38,8, 34,7, 32,8, 14,8.

#### Ejemplo 59

##### Etilamida de ácido 3-fluoro-3-[3-Fluoro-4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-ciclobutanocarboxílico.

55 Al intermedio 21, trans-3-[4-(clorometil)-3-fluorofenil]-N-etil-3-fluorociclobutanocarboxamida (0,482 g, 1,67mmol) en DCE (16 ml) A se añadió trietilamina (0,69 ml, 5,01mmol) y bromhidrato de 2-S-metilpirrolidina (0,56 g, 3,35 mmol). Esta mezcla se calentó hasta 50°C durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se

inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (200 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 200 ml) para recuperar 600 mg del material bruto. Esto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando una columna de 40 g ISCO™ y 5 % y 10 % de MeOH/EtOAc para obtener el compuesto del título (400 mg, rendimiento del 71 %). Fr = 0,50 (15 % de MeOH/EtOAc); EMBR m/z Calcd para C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O, 336,4, hallado 337,2 (M+H) APCI; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,29 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,46 (s a, 1H), 3,86 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,29 - 3,15 (m, 4H), 2,86 - 2,71 (m, 3H), 2,66 - 2,54 (m, 2H), 2,36 - 2,27 (m, 1H), 2,06 (c, J = 8,9 Hz, 1H), 1,87 - 1,78 (m, 1H), 1,67 - 1:40 (m, 2H), 1,39 - 1,29 (m, 1H), 1,09 - 1,03 (m, 6H); RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 173,9, 161,2 (d, J<sub>C-F</sub> = 246,5 Hz), 142,8 (dd, J<sub>C-F</sub> = 24,0, 7,5 Hz), 131,7 (d, J<sub>C-F</sub> = 4,5 Hz), 126,0 (d, J<sub>C-F</sub> = 15,0 Hz), 120,2 (dd, J<sub>C-F</sub> = 7,5, 3,0 Hz), 111,8 (dd, J<sub>C-F</sub> = 24,0, 9,0 Hz) 97,1 (d, J<sub>C-F</sub> = 193,9 Hz), 59,4, 54,0, 50,2, 38,6 (dd, J<sub>C-F</sub> = 24,9, 6,4 Hz), 34,7, 33,1, 32,9, 21,7, 19,3, 14,9.

### Ejemplo 60

#### Etilamida de ácido 3-fluoro-3-[3-Fluoro-4-((R)-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-ciclobutanocarboxílico.

Al intermedio 21, trans-3-[4-(clorometil)-3-fluorofenil]-N-etil-3-fluorociclobutanocarboxamida (0,48 g, 1,67 mmol) en DCE (16 ml) se añadió trietilamina (0,69 ml, 5,01mmol) y bromhidrato de 2-R-metilpirrolidina (0,56 g, 3,35 mmol). Esta mezcla se calentó hasta 50°C durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (200 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 200 ml) para recuperar 610 mg del material bruto. Esto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando una columna de 40 g ISCO™ y 5 % y 10 % de MeOH/EtOAc para obtener el compuesto del título (406mg, rendimiento del 72 %). Fr = 0,50 (15 % de MeOH/EtOAc); EMBR m/z Calcd para C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O, 336,4, hallado 337,2 (M+H) APCI; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,29 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 10,8, 1,3 Hz, 1H), 6,49 (t a, J = 5,0 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,48 - 3,15 (m, 4H), 2,86 - 2,71 (m, 3H), 2,65 - 2,54 (m, 2H), 2,36 - 2,27 (m, 1H), 2,05 (q, J = 8,7 Hz, 1H), 1,86 - 1,78 (m, 1H), 1,67 - 1,40 (m, 2H), 1,38 - 1,27 (m, 1H), 1,10 - 1,00 (m, 6H); RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 173,9, 161,2 (d, J<sub>C-F</sub> = 246,5 Hz), 142,8 (dd, J<sub>C-F</sub> = 23,3, 7,5 Hz), 131,7 (d, J<sub>C-F</sub> = 4,5 Hz), 126,0 (d, J<sub>C-F</sub> = 15,0 Hz), 120,2 (dd, J<sub>C-F</sub> = 7,5, 3,0 Hz), 111,8 (dd, J<sub>C-F</sub> = 24,0, 9,0 Hz) 97,1 (d, J<sub>C-F</sub> = 194,6 Hz), 59,4, 54,0, 50,2, 38,6 (dd, J<sub>C-F</sub> = 25,6, 6,4 Hz), 34,7, 33,0, 32,9, 21,7, 19,3, 14,9.

### Ejemplo 61

#### Dimetilamida de ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico.

A una solución en agitación de BAST (0,072 g, 0,327 mmol) A -78°C en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (2 ml) se añadió, gota a gota, una solución del ejemplo 31, dimetilamida del ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidroxiciclobutanocarboxílico (0,1 g, 0,296 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (5 ml). Tras 1 hora, la reacción se inactivó en frío con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (10 ml) y se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida para obtener un aceite residual. Esto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una columna de 10 g ISCO™ y 2,5 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dando el compuesto del título (56 mg, rendimiento del 56 %). Fr = 0,30, (10 % de MeOH/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); EMBR m/z Calcd para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>ClFN<sub>2</sub>O, 338,9, hallado 339,4 (M+H), 319,4 (M+H-HF) APCI; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46 (d, J = 7,9Hz, 1H), 7,39 (s a, 1H), 7,28 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,68 - 3,57 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,96 - 2,66 (m, 4H), 2,60 - 2,52 (m, 4H), 1,82 - 1,74 (m, 4H); RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 173,3, 141,8 (d, J<sub>C-F</sub> = 23,5 Hz), 137,0, 134,0, 130,7, 125,8 (d, J<sub>C-F</sub> = 8,3Hz), 123,2 (d, J<sub>C-F</sub> = 8,0 Hz), 97,5 (d, J<sub>C-F</sub> = 194,0 Hz), 56,9, 54,4, 38,6, 38,4 36,9, 35,8, 30,1 23,8.

Cuando los isómeros cis y trans son posibles para una realización del compuesto de la invención de fórmula I, ambos isómeros cis y trans entran dentro del alcance de la invención. Los rotámeros son posibles para una realización del compuesto de la invención de fórmula I y entran dentro del alcance de la invención.

Las técnicas convencionales de preparación/aislamiento de los enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor puro ópticamente adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía quiral de líquidos de alta presión (HPLC). -

Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto adecuado ópticamente activo, por ejemplo un alcohol o, en el caso en el que el compuesto de fórmula I contiene un resto ácido o básico, un ácido o una base tal como ácido tartárico o 1-fentiletilamina. La mezcla diaestereomérica resultante se puede separar mediante cromatografía y/o cristalización fraccional y uno o los dos diaestereoisómeros se pueden convertir en los correspondientes enantiómeros puros por medios bien conocidos para un experto en la técnica.

Los compuestos quirales de la invención (y los precursores quirales de los mismos) se pueden obtener en forma enantómicamente enriquecida usando cromatografía, normalmente HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, normalmente heptano o hexano, que contiene de 0 a 50% en volumen de isopropanol, normalmente de 2% a 20% y de 0 a 5% en volumen de una alquilamina, normalmente 0,1% de dietilamina. La concentración del eluato da la mezcla enriquecida.

Los conglomerados estereoisoméricos se pueden separar mediante técnicas convencionales conocidas para los expertos en la técnica, véase, por ejemplo "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel (Wiley, New York,

1994).

La composición de la presente invención se puede formular de un modo convencional usando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. La composición se puede formular para administración oral, bucal, intranasal, parenteral (p. ej., intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, o subcutánea o mediante un implante), nasal, vaginal, sublingual, rectal o tópica, o en una forma adecuada para administración mediante inhalación o insuflación.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se pueden preparar mediante uno o más de tres procedimientos: (i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula I con el ácido o la base deseados, (ii) eliminando un grupo protector lábil al ácido o a la base a partir de un precursor adecuado del compuesto de fórmula I o abriendo el anillo en un precursor cíclico adecuado, por ejemplo una lactona o lactama, usando el ácido o la base deseados; o (iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula I en otra mediante la reacción con un ácido o una base adecuados o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

Las tres reacciones normalmente se llevan a cabo en solución. La sal resultante puede precipitar y recogerse mediante filtración o se puede recuperar mediante evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar desde completamente ionizada a casi no ionizada.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables como agentes aglutinantes, tal como almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa, cargas, tales como lactosa, celulosa microcristalina o fosfato cálcico), lubricantes, tales como estearato de magnesio, talco o sílice; disgregantes, tales como almidón de maíz o glicolato de almidón sódico; o agentes humectantes, tales como laurilsulfato sódico. Los comprimidos pueden recubrirse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco para reconstituir con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas se pueden preparar mediante medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión, tal como jarabe de sorbitol, metilcelulosa o grasas hidrogenadas comestibles; agentes emulsionantes, tales como lecitina o goma arábica, vehículos no acuosos, tales como aceite de almendras, ésteres oleosos o alcohol etílico, y conservantes, tales como p-hidroxibenzoatos de metilo o de propilo o ácido sórbico.

Para la administración bucal, la composición puede tomar la forma de comprimidos o pastillas formulados de forma convencional.

La composición de la invención se pueden formular para administración parenteral mediante inyección, incluyendo usando técnicas de cateterización o infusión convencionales. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en monodosis en, por ejemplo, ampollas o envases con múltiples dosis, con un conservante añadido. La composición puede tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente o ingredientes activos en una composición pueden estar en forma de polvo para reconstituir con un vehículo adecuado, por ejemplo agua apirógena estéril, antes de su uso. La expresión "ingrediente activo" como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto de la fórmula I, un antagonista de la histamina H<sub>1</sub> o un bloqueante de la recaptación de neurotransmisores.

La composición de la invención también se pueden formular en una composición rectal tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos. Una composición para administración vaginal es, preferentemente, un supositorio que puede contener, además del ingrediente o ingredientes activos, excipientes tales como manteca de cacao o una cera para supositorio. Una composición para administración nasal o sublingual también se prepara con los excipientes estándar bien conocidos en la técnica.

Para la administración intranasal o para la administración mediante inhalación, la composición se puede liberar de forma conveniente en forma de una solución o suspensión a partir de un envase pulverizador en bomba que el paciente aprieta o bombea como una presentación de pulverizador en aerosol a partir de un envase o un nebulizador presurizados con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula la cual administra una cantidad medida. El envase o nebulizador presurizado puede contener una solución o suspensión del ingrediente o ingredientes activos. Pueden formularse cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina, para su uso en un inhalador o insuflador de modo que contengan una mezcla en polvo de un ingrediente o ingredientes activos y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón. El tamaño del ingrediente o ingredientes activos en la composición puede variar desde nanopartículas a micropartículas.

Un ejemplo de dosis de la composición de la invención que comprende un compuesto de fórmula I para administración oral, parenteral o bucal del ser humano adulto medio para el tratamiento de las afecciones a las que se hace referencia en el presente documento es de 0,01 a 1.000 mg del compuesto de fórmula I por unidad de dosis

que se puede administrar, por ejemplo de 1 a 3 veces al día.

Un ejemplo de dosis de la composición de la invención que comprende un compuesto de fórmula I y un antagonista de la histamina H<sub>1</sub> o un bloqueante de la recaptación de neurotransmisores para administración oral, parenteral o bucal del ser humano adulto medio para el tratamiento de las afecciones a las que se hace referencia en el presente documento es de 0,01 a 500 mg del compuesto de fórmula I y de 0,01 mg a 500 mg del antagonista de la histamina H<sub>1</sub> o del bloqueante de la recaptación de neurotransmisores por unidad de dosis que se puede administrar, por ejemplo de 1 a 3 veces al día.

Las formulaciones en aerosol para el tratamiento de las afecciones a las que se hace referencia en el presente documento en el ser humano adulto medio se organizan, preferentemente, de modo que cada dosis medida o "puff" de aerosol contiene de 20 µg a 1.000 µg del compuesto de fórmula I. La dosis diaria global con un aerosol estará dentro del intervalo de 100 µg a 10 mg. La administración puede ser varias veces al día, por ejemplo 2, 3, 4 u 8 veces, dando, por ejemplo, 1, 2 o 3 dosis cada vez. Las formulaciones en aerosol que contienen un compuesto de fórmula I y un antagonista de la histamina H<sub>1</sub> o un bloqueante de la recaptación de neurotransmisores se disponen, preferentemente, de un modo tal que cada dosis medida o "puff" de aerosol contiene de 100 µg a 10.000 µg del compuesto de fórmula I y de 100 µg a 30.000 µg del un antagonista de la histamina H<sub>1</sub> o del bloqueante de la recaptación de neurotransmisores. Se puede administrar varias veces al día, por ejemplo 1, 3, 4 u 8 veces, administrándose, por ejemplo, 1, 2 o 3 dosis cada vez. La composición de la invención que comprende un compuesto de fórmula I y un antagonista de la histamina H<sub>1</sub> o un bloqueante de la recaptación de neurotransmisores puede contener, opcionalmente, un vehículo farmacéuticamente aceptable y puede administrarse en una o varias dosis como una variedad de diferentes formas de dosificación, tales como comprimidos, cápsulas, pastillas, trociscos, caramelos duros, polvos, aerosoles, suspensión acuosa, soluciones inyectables, elixires y jarabes. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen diluyentes o cargas sólidas, medios acuosos estériles y varios disolventes orgánicos no tóxicos etc. Las formulaciones farmacéuticas orales se pueden edulcorar y/o aromatizar adecuadamente por medio de varios agentes del tipo de uso habitual para dichos fines. En general, el compuesto de fórmula I está presente en dichas formas de dosificación a niveles de concentración que varían de 0,1% a 99,9% en peso de la composición total, es decir en cantidades que son suficientes para proporcionar la dosis unitaria deseada y el antagonista de la histamina H<sub>1</sub> o el bloqueante de la recaptación de neurotransmisores está presente en dichas formas de dosificación a niveles de concentración que varían de 0,1% a 99,9% en peso de la composición total, es decir en cantidades que son suficientes para proporcionar la dosis unitaria deseada.

El compuesto de fórmula I y el antagonista de la histamina H<sub>1</sub> se pueden administrar juntos o por separado. Cuando se administran por separado, el compuesto de fórmula I y el antagonista de la histamina H<sub>1</sub> se pueden administrar en cualquier orden, siempre que tras la administración del primero de los dos ingredientes activos, e segundo ingrediente activo se administra en 24 horas o menos, preferentemente 12 horas o menos.

El compuesto de fórmula I y el bloqueante de la recaptación de neurotransmisores se pueden administrar juntos o por separado. Cuando se administran por separado, el compuesto de fórmula I y el bloqueante de la recaptación de neurotransmisores se pueden administrar en cualquier orden, siempre que tras la administración del primero de los dos ingredientes activos, e segundo ingrediente activo se administra en 24 horas o menos, preferentemente 12 horas o menos.

Una proporción de la dosis preferida del compuesto de fórmula I y el antagonista de la histamina H<sub>1</sub> o el bloqueante de la recaptación de neurotransmisores para administración oral, parenteral o bucal en el ser humano adulto medio para el tratamiento de las afecciones a las que se hace referencia en el presente documento es de 0,001 a 1.000, preferentemente de 0,01 a 100.

La composición puede ser homogénea, en la que con homogéneo se quiere decir que el ingrediente o ingredientes activos se dispersan de forma uniforme a lo largo de la composición de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición sólida se subdivide después en formas de dosificación unitaria del tipo descrito en el presente documento que contiene de 0,1 a 1.000 mg del ingrediente o ingredientes activos. Las formas de dosificación unitaria típicas contienen de 1 a 300 mg, por ejemplo aproximadamente 1, 2, 5, 10, 25, 50 o 100 mg del ingrediente o ingredientes activos. Los comprimidos o píldoras de la nueva composición se puede recubrir o, de otro modo, formar en compuesto para proporcionar una forma de dosificación, dando la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o la píldora puede comprender un componente de dosificación interna y una dosificación externa, estando el último en forma de un sobre encima del primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para aguantar la disgregación en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o retrasar la liberación. Se pueden usar varios materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, de modo que dichos materiales incluyen una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con dichos materiales tales como goma shellac, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

La dosificación del ingrediente o ingredientes activos en la composición y procedimientos de la presente invención puede variar, no obstante, es necesario que la cantidad de ingrediente o ingredientes activos en dicha composición sea tal que se obtenga una forma de dosificación adecuada. La dosificación seleccionada depende del efecto terapéutico deseado, de la vía de administración, de los compuestos concretos administrados, de la duración del

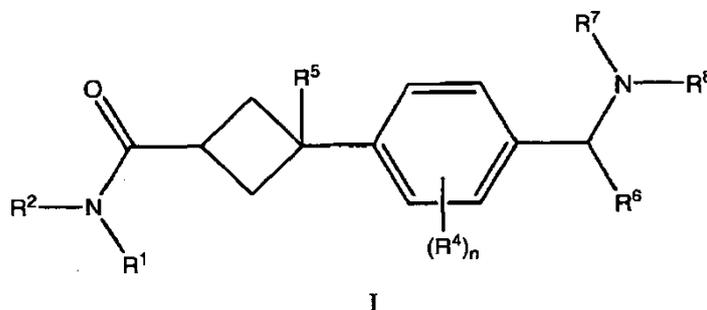
- tratamiento y otros factores. Todos los intervalos de dosis y niveles de dosis mencionados en el presente documento hacen referencia a cada ingrediente activo presente en la composición farmacéutica de la presente invención, así como los usados en los procedimientos de la presente invención. En general, los niveles de dosis de entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal al día se administran a seres humanos y a otros mamíferos. Un intervalo de dosis preferido en seres humanos es de 0,1 a 50 mg/kg de peso corporal al día, que se pueden administrar como una sola dosis o dosis divididas en múltiples dosis. Un intervalo de dosis preferido en mamíferos aparte de los seres humanos es de 0,01 a 10,0 mg/kg de peso corporal al día, que se pueden administrar como una sola dosis o dosis divididas en múltiples dosis. Un intervalo de dosis más preferido en mamíferos aparte de los seres humanos es de 0,1 a 5,0 mg/kg de peso corporal al día, que se pueden administrar como una sola dosis o dosis divididas en múltiples dosis.
- La composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I y el antagonista del receptor de histamina H<sub>1</sub> o el bloqueante de la recaptación de neurotransmisores se pueden administrar a dosis de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I y del segundo ingrediente activo en una dosis o varias dosis divididas.
- El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para un paciente concreto dependerá de varios factores, incluyendo el trastorno que se esté tratando y la gravedad del trastorno, la actividad del compuesto específico usado, la composición específica usada, la edad. No obstante, necesariamente se producirá alguna variación en la dosis en función de la afección del sujeto que se esté tratando. La persona responsable de la administrará determinará, en cualquier caso, la dosis adecuada para el sujeto individual.
- Las cantidades de dosis expuestas en esta descripción y en las reivindicaciones adjuntas se pueden usar para, por ejemplo, un sujeto humano medio con un peso de 65 kg a 70 kg. El practicante experto podrá determinar fácilmente cualquier variación en la cantidad de dosis que puede ser necesaria para un sujeto cuyo peso se salga del intervalo de 65 kg a 70 kg, en base al historial médico del sujeto. Las combinaciones farmacéuticas se pueden administrarse en un régimen de hasta 6 veces al día, preferentemente de 1 a 3 veces al día, tal como 2 veces al día o una vez al día.
- Determinación de la actividad biológica**
- La afinidad *in Vtro.* de los compuestos de la presente invención en los receptores de histamina H<sub>3</sub> de rata o humanos se puede determinar de acuerdo con el procedimiento siguiente. Cerebro frontal de rata congelado o cerebro frontal posmortem humano congelado se homogeneiza en 20 volúmenes de HCl Tris 50 mM frío que contiene MgCl<sub>2</sub> 2 mM (pH hasta 7,4 a 4 °C). Después, el homogeneizado se centrifuga a 45.000 g durante 10 minutos. El sobrenadante se decanta y el sedimento membranar se resuspende mediante Polytron en Tris HCl 50 mM frío que contiene MgCl<sub>2</sub> 2 mM (pH hasta 7,4 a 4 °C) y se centrifuga de nuevo. El sedimento final se resuspende en Tris HCl 50 mM que contiene MgCl<sub>2</sub> 2 mM (pH hasta 7,4 a 25 °C) a una concentración de 12 mg/ml. Las diluciones de los compuestos se realizan en 10 % de DMSO / tampón Tris 50 mM (pH 7,4) (a 10 x concentración final, de modo que la concentración de DMSO final es de 1%). Las incubaciones se inician mediante la adición de membranas (200 microlitros) a placas de polipropileno de fondo en V de 96 pocillos que contienen 25 microlitros de diluciones del fármaco y 25 microlitros de radioligando (concentración final 1 nM, de 3H-N-metilhistamina). Después de 1 hora de incubación, las muestras de ensayo se filtran rápidamente mediante filtros Whatman GF/B y se aclaran con tampón Tris 50 mM helado (pH 7,4) usando un cosechador celular Skatron. La radiactividad se cuantifica usando un contador de centelleo BetaPlate. El porcentaje de inhibición de la unión específica se puede calcular después.
- Un experto en la técnica podría adaptar el procedimiento anterior a otros ensayos.

Tabla 1. Unión al receptor de histamina H<sub>3</sub> de rata.

Nº de ejemplo	K <sub>i</sub> del rH3 (nM)
9	18,9
11	24,1
13	10,1
15	44,1
16	20,7
23	28,8
46	10,9
50	32,3
55	10,1
59	21,4

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



5

o un estereoisómero, isómero geométrico o forma tautomérica del mismo,  
o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I o estereoisómero, isómero geométrico o forma tautomérica del mismo, en el que

10  $R^1$  y  $R^2$  es seleccionado cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 4 halógenos; un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OH, de uno a cuatro alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> opcionalmente sustituido con un halógeno y opcionalmente sustituido con ariloxi C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con de uno a dos halógenos, y heteroarilo de 5 – 10 miembros

15 opcionalmente sustituido con un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>; alquilo -(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) opcionalmente sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-C(=O)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); heterocicloalquilo de 3 – 8 miembros sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> -carbonilo; arilsulfonilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido opcionalmente con uno o más alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; heteroarilo de 5 – 10 miembros; y arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-alquileno-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo-O-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>, en el que cada grupo alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> y cada alquileno C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> está sustituido opcionalmente con de uno a cuatro alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; u, opcionalmente,  $R^1$  y  $R^2$ , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo alifático de 4-, 5-, 6-, o 7- miembros saturado o insaturado, en el que uno de los carbonos en dicho anillo alifático está opcionalmente sustituido por O, S, NR<sup>3</sup> o CO, y en el que dicho anillo está opcionalmente condensado a un arileno C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y está opcionalmente sustituido en un carbono del anillo con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH, heteroarilo de 5 – 10 miembros sustituido opcionalmente con uno o más halógenos y sustituido opcionalmente con uno o más alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y opcionalmente sustituido con uno o más dialquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y uno o dos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcional e independientemente sustituido con uno o más alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

20 en el que  $R^3$  es hidrógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 4 halógenos; heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano; grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alcocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, heteroarilo de 5 – 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, de uno a cuatro alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>; arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-alquileno C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-O-alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>, en el que cada alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> y cada alquileno C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

25  $R^4$  es seleccionado de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, nitrilo, -SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>NHC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y -C(=O)NHC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

30 n es 0, 1, 2, 3 o 4;

$R^5$  es OH, -O alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), halógeno o hidrógeno;

35  $R^6$  es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 4 halógenos o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>- alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>;

$R^7$  es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 4 halógenos o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>- alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>, en el que cada C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y;

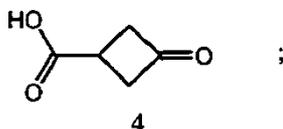
40  $R^8$  es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 4 halógenos o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>- alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>;

45 u opcionalmente  $R^7$  y  $R^8$ , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-, 5-, 6- o 7 miembros, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y en el que uno de los carbonos de dicho anillo heterocíclico que está separado por al menos dos átomos de dicho nitrógeno en dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido por O, S, NR<sup>9</sup> o C = O, en el que  $R^9$  es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 4 halógenos o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>- alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> y en el que cada alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

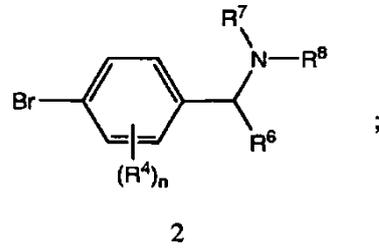
50

2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-, 5-, 6- o 7 miembros, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y en el que uno de los carbonos de dicho anillo heterocíclico que está separado por al menos dos átomos de dicho nitrógeno en dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido por O, S, NR<sup>9</sup> o C = O, en el que R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 4 halógenos o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>- alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> y en el que cada alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo saturado de 5 o 6 miembros.
4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dicho heterociclo saturado es un grupo pirrolidinilo.
5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno; R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son de forma independiente hidrógeno o F; R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>5</sup> es H o F.
7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R<sup>5</sup> es H o F.
8. Un isómero cis de ciclobutilo o un isómero trans de ciclobutilo de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1.
9. Un isómero cis de ciclobutilo o un isómero trans de ciclobutilo de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 2.
10. Un compuesto de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es seleccionado del grupo que consiste en:
- Dimetilamida de ácido cis-3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 Cis-[3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona;  
 Etil-metil-amida de ácido cis-3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 Metilamida de ácido cis-3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 Metilamida de ácido cis-3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 Cis-[3-[3-Cloro-4-((R)-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona;  
 Dimetilamida de ácido cis-3-(2,3-dicloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 Etilamida de ácido cis-3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 Isobutilamida de ácido cis-3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 Cis-(3-aza-biciclo[3,2.2]non-3-il)-[3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutil]-metanona.  
 Dietilamida de ácido trans-3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 Trans-[3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona;  
 Etil-metil-amida de ácido trans-3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 Metilamida de ácido trans-3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 Metilamida de ácido trans-3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 Trans-[3-[3-Cloro-4-((R)-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona;  
 Dimetilamida de ácido trans-3-(2,3-dicloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 Etilamida de ácido trans-3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 Isobutilamida de ácido trans-3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico; y  
 Trans-(3-aza-biciclo[3,2.2]non-3-il)-[3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutil]-metanona.  
 Cis-[3-Fluoro-3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona;  
 Dimetilamida de ácido cis-3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 Cis-[3-(3-Cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutil]-piperidin-1-il-metanona;  
 Isobutil-metilamida de ácido cis-3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico;  
 Ciclopropilmetilamida de ácido cis-3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 Cis-[3-(3,5-difluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona;  
 Metilamida de ácido cis-3-(2,6-difluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico;  
 Isobutilamida de ácido cis-3-(5-cloro-2-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico;  
 Etilamida de ácido cis-3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 Metil-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida de ácido cis-3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico;  
 Metilamida de ácido cis-3-fluoro-3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico;  
 Cis-[3-[3-Cloro-4-((R)-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-3-fluoro-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona;  
 Ciclopropilmetilamida de ácido cis-3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 Dimetilamida de ácido cis-3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 Etilamida de ácido cis-3-fluoro-3-[3-Fluoro-4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-ciclobutanocarboxílico;  
 Cis-[3-(3-Cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutil]-(2,3-dihidro-5H-benzof[1,4]oxazepin-4-il)-metanona.  
 Etilamida de ácido cis-3-fluoro-3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;  
 Etil-metil-amida de ácido cis-3-fluoro-3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;

- Metil-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-amida de ácido cis-3-(3-cloro-3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico;
- Etilamida de ácido cis-3-fluoro-3-[3-Fluoro-4-((R)-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-ciclobutanocarboxílico;
- Isobutilamida de ácido cis-3-fluoro-3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;
- 5 Cis-[3-Fluoro-3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona;
- Cis-[3-Fluoro-3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona;
- Dimetilamida de ácido cis-3-(2,3-dicloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;
- Trans-[3-Fluoro-3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona;
- 10 Dimetilamida de ácido trans-3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;
- Trans-[3-(3-Cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutil]-piperidin-1-il-metanona;
- Isobutil-metilamida de ácido trans-3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico;
- Ciclopropilmetilamida de ácido trans-3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;
- Trans-[3-(3,5-difluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona;
- 15 Metilamida de ácido trans-3-(2,6-difluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico;
- Isobutilamida de ácido trans-3-(5-cloro-2-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico;
- Etilamida de ácido trans-3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;
- Metil-(tetrahydro-piran-4-ilmetil)-amida de ácido trans-3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico;
- 20 Metilamida de ácido trans-3-fluoro-3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico;
- Trans-{3-[3-Cloro-4-((R)-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-3-fluoro-ciclobutil}-pirrolidin-1-il-metanona;
- Ciclopropilmetilamida de ácido trans-3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;
- Dimetilamida de ácido trans-3-fluoro-3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;
- Etilamida de ácido trans-3-fluoro-3-[3-Fluoro-4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-ciclobutanocarboxílico;
- 25 Trans-[3-(3-Cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutil]-(2,3-dihidro-5H-benzo[*f*][1,4]oxazepin-4-il)-metanona;
- Etilamida de ácido trans-3-fluoro-3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;
- Etil-metil-amida de ácido trans-3-Fluoro-3-(3-fluoro-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;
- Metil-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-amida de ácido trans-3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico;
- 30 Etilamida de ácido trans-3-fluoro-3-[3-Fluoro-4-((R)-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-ciclobutanocarboxílico;
- Isobutilamida de ácido trans-3-fluoro-3-(3-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;
- Trans-[3-Fluoro-3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona;
- Trans-[3-Fluoro-3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona; y
- Dimetilamida de ácido trans-3-(2,3-dicloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-fluoro-ciclobutanocarboxílico;
- 35 11. Un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en el tratamiento de un trastorno o afección en un mamífero que puede tratarse antagonizando los receptores de histamina 3.
12. Un compuesto de fórmula (I), como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en el
- 40 tratamiento de un trastorno o afección en un mamífero seleccionado del grupo que consiste en depresión, trastornos del estado de ánimo, esquizofrenia, trastornos de ansiedad, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, trastorno por déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos psicóticos, trastornos del sueño, obesidad, mareos, epilepsia, cinetosis, enfermedades respiratorias, alergia, respuestas respiratorias inducidas por alergia, rinitis alérgica, congestión nasal, congestión alérgica, congestión, hipotensión, enfermedad cardiovascular, enfermedades del tracto GI, hiper e hipomotilidad y secreción de ácido del tracto gastrointestinal.
- 45 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el trastorno o afección es seleccionado del grupo que consiste en trastornos de ansiedad, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno por déficit de atención, enfermedades respiratorias, obesidad, trastornos cognitivos y trastornos psicóticos.
14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el trastorno o afección es una enfermedad
- 50 respiratoria seleccionada del grupo que consiste en síndrome de dificultad respiratoria del adulto, síndrome de dificultad respiratoria aguda, bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, rinitis y sinusitis crónica.
15. Un procedimiento de preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la reivindicación 1, en el que el procedimiento comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 4,



con un reactivo organometálico derivado de un compuesto de fórmula 2,



seguido de la formación directa de amidas para dar un compuesto de fórmula I.