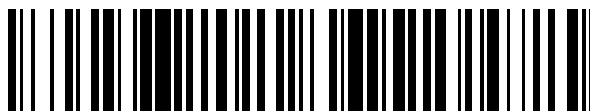


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 660**

51 Int. Cl.:

C07C 233/79	(2006.01)	A61K 31/166	(2006.01)
C07C 235/62	(2006.01)	A61K 31/397	(2006.01)
C07C 323/62	(2006.01)	A61K 31/40	(2006.01)
C07D 205/04	(2006.01)	A61K 31/4453	(2006.01)
C07D 207/06	(2006.01)	A61K 31/495	(2006.01)
C07D 211/08	(2006.01)		
C07D 307/06	(2006.01)		
C07D 335/02	(2006.01)		
C07D 487/10	(2006.01)		
C07D 295/135	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2010** **E 10744945 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.02.2015** **EP 2470498**

54 Título: **Antagonistas carbocíclicos de receptores de GLYT1**

30 Prioridad:

27.08.2009 EP 09168859

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

30.03.2015

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse, 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

KOLCZEWSKI, SABINE y
PINARD, EMMANUEL

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

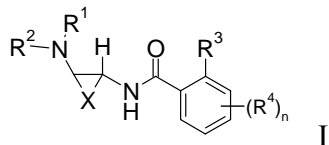
ES 2 532 660 T3

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 carbocíclicos de receptores de GLYT1

5 La presente invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula general I



en la que

R¹/R² con independencia entre si son hidrógeno, alquilo inferior, -(CH₂)₀-cicloalquilo, en el que 0 es el número 0 ó 1, o son bencilo o heterocicloalquilo;

10 o R¹ y R² junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo que contiene -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-S-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-NR-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-C(O)-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-CF₂-(CH₂)₂-, -CH₂-CHR-(CH₂)₂-, -CHR-(CH₂)₃-, CHR-(CH₂)₂-CHR-, o es el anillo 2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxilato de tert-butilo y R es hidroxilo, halógeno, cicloalquilo o C(O)O-alquilo inferior;

X es -(CH₂)₄-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₂- o -CH₂-;

15 R³ es S-alquilo inferior, CF₃, OCHF₂, alcoxi inferior, alquilo inferior, fenilo, cicloalquilo o halógeno;

R⁴ es CF₃, alcoxi inferior, alquilo inferior o halógeno y

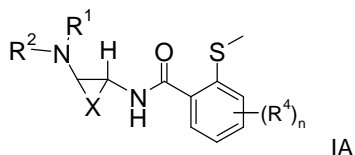
n es el número 1 ó 2;

o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, a una mezcla racémica, o a sus enantiómeros correspondientes y/o los isómeros ópticos de los mismos para la fabricación de un medicamento destinado al

20 tratamiento de las psicosis, la disfunción de la memoria y del aprendizaje, el déficit de atención, la esquizofrenia, los trastornos de demencia o la enfermedad de Alzheimer.

La presente invención se refiere además a los nuevos compuestos de las fórmulas IA e IB, que están comprendidas dentro de la fórmula I, por ejemplo los compuestos siguientes.

25 Compuestos de la fórmula IA:



en la que

R¹/R² con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, -(CH₂)₀-cicloalquilo, en el que 0 es el número 0 ó 1, o son bencilo o heterocicloalquilo;

30 o R¹ y R² junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo que contiene -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-S-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-NR-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-C(O)-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-CF₂-(CH₂)₂-, -CH₂-CHR-(CH₂)₂-, -CHR-(CH₂)₃-, CHR-(CH₂)₂-CHR-, o es el anillo 2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxilato de tert-butilo y R es hidroxilo, halógeno, cicloalquilo, o C(O)O-alquilo inferior;

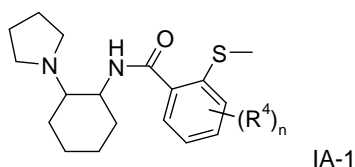
35 X es -(CH₂)₄-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₂- o -CH₂-;

R⁴ es CF₃, alcoxi inferior, alquilo inferior o halógeno y

n es el número 1 ó 2;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus enantiómeros correspondientes y/o los isómeros ópticos de los mismos.

40 Compuestos de la fórmula IA-1:



en la que

R⁴ es CF₃, alcoxi inferior, alquilo inferior, halógeno y

45 n es el número 1 ó 2;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus enantiómeros correspondientes y/o los isómeros ópticos de los mismos.

Son ejemplos de compuestos de la fórmula IA-1:

cis-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida

cis-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida

(-)-cis-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida

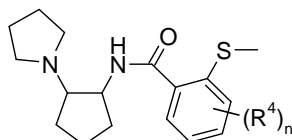
5 (+)-cis-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida

(-)-cis-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida

2-metilsulfanil-N-((cis-2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida o

(+)-2-metilsulfanil-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida

10 Compuestos de la fórmula IA-2:



IA-2

en la que

R^4 es CF_3 , alcoxi inferior, alquilo inferior, halógeno y

n es el número 1 ó 2;

15 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus enantiómeros correspondientes y/o los isómeros ópticos de los mismos, por ejemplo los compuestos siguientes:

2-metoxi-6-metilsulfanil-N-((1RS,2SR)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluormetil-benzamida

(-)-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4-trifluormetil-benzamida

(+)-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4-trifluormetil-benzamida

20 (+)-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluormetil-benzamida

(-)-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluormetil-benzamida

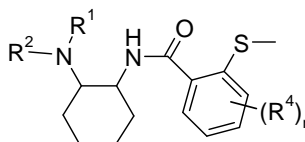
cis-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida

(+)-cis-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida o

(-)-cis-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida.

25

Compuestos de la fórmula IA-3:



IA-3

en la que

R^1/R^2 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, $(-CH_2)_o$ -cicloalquilo, en el que o es el número 0 ó 1, o

30 son bencilo o heterocicloalquilo;

R^4 es CF_3 , alcoxi inferior, alquilo inferior, halógeno y

n es el número 1 ó 2;

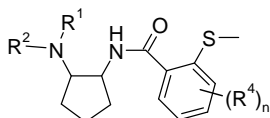
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus enantiómeros correspondientes y/o los isómeros ópticos de los mismos, por ejemplo los compuestos siguientes:

35 cis-N-(2-ciclobutilamino-ciclohexil)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida

N-((1RS,2SR)-2-ciclopentilamino-ciclohexil)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida o

(+)-N-(2-ciclopentilamino-ciclohexil)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida.

Compuestos de la fórmula IA-4:



IA-4

40

en la que

R^1/R^2 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, $(-CH_2)_o$ -cicloalquilo, en el que o es el número 0 ó 1, o

son bencilo o heterocicloalquilo;

R^4 es CF_3 , alcoxi inferior, alquilo inferior, halógeno y

45 n es el número 1 ó 2;

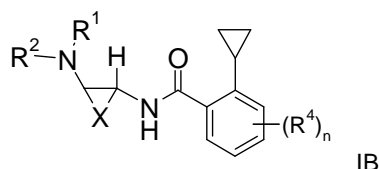
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus enantiómeros correspondientes y/o los isómeros ópticos de los mismos, por ejemplo los compuestos siguientes:

N-((1RS,2SR)-2-ciclobutilamino-ciclopentil)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida

(-)-cis-N-(2-ciclobutilamino-ciclopentil)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida

N-((1RS,2SR)-2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida
 (-)-N-(2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluorometil-benzamida o
 N-((cis)-2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-metilsulfanil-4,6-bis-trifluorometil-benzamida.

5 Compuestos de la fórmula IB:



en la que

R¹/R² con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, -(CH₂)₀-cicloalquilo, en el que 0 es el número 0 ó 1, o son bencilo o heterocicloalquilo;

10 o R¹ y R² junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo que contiene -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-S-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-NR-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-C(O)-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-CF₂-(CH₂)₂-, -CH₂-CHR-(CH₂)₂-, -CHR-(CH₂)₃, CHR-(CH₂)₂-CHR-, o es el anillo 2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxilato de tert-butilo y R es hidroxilo, halógeno, cicloalquilo, o C(O)O-alquilo inferior;

15 X es -(CH₂)₄-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₂- o -CH₂-;

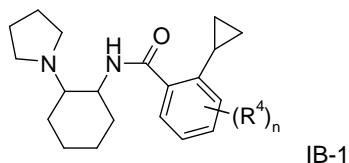
R⁴ es CF₃, alcoxi inferior, alquilo inferior o halógeno y

n es el número 1 ó 2;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus enantiómeros correspondientes y/o los isómeros ópticos de los mismos.

20

Compuestos de la fórmula IB-1:



en la que

R⁴ es CF₃, alcoxi inferior, alquilo inferior, halógeno y

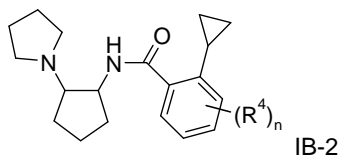
25 n es el número 1 ó 2;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus enantiómeros correspondientes y/o los isómeros ópticos de los mismos.

Los ejemplos de compuestos de la fórmula IB-1 son:

30 cis-2-ciclopropil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-tri-fluorometil-benzamida
 (-)-cis-2-ciclopropil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-tri-fluorometil-benzamida
 (+)-cis-2-ciclopropil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-tri-fluorometil-benzamida o
 2-ciclopropil-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida.

35 Compuestos de la fórmula IB-2:



en la que

R⁴ es CF₃, alcoxi inferior, alquilo inferior o halógeno y

n es el número 1 ó 2;

40 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus enantiómeros correspondientes y/o los isómeros ópticos de los mismos, por ejemplo los compuestos siguientes:

2-ciclopropil-cis-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-tri-fluorometil-benzamida

(-)-2-ciclopropil-N-cis-(-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida y (+)-2-ciclopropil-N-cis-(-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida

45 cis-2-ciclopropil-6-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-benzamida

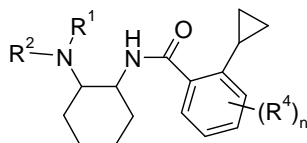
(-)-cis-2-ciclopropil-6-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-benzamida

(+)-cis-2-ciclopropil-6-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-benzamida

2-ciclopropil-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida
 2-ciclopropil-6-metoxi-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4 trifluorometil-benzamida
 (-)-2-ciclopropil-N-((1R,2S o 1S,2R)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida o
 (+)-2-ciclopropil-N-((1R,2S o 1S,2R)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida.

5

Compuestos de la fórmula IB-3:



IB-3

en la que

R¹/R² con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, -(CH₂)₀-cicloalquilo, en el que 0 es el número 0 ó 1, o son bencilo o heterocicloalquilo;

10

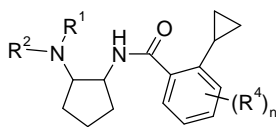
R⁴ es CF₃, alcoxi inferior, alquilo inferior o halógeno y n es el número 1 ó 2;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus enantiómeros correspondientes y/o los isómeros ópticos de los mismos, por ejemplo los compuestos siguientes:

15

cis-N-(2-ciclopentilamino-ciclohexil)-2-ciclopropil-4-tri-fluorometil-benzamida
 (-)-N-cis-(2-ciclopentilamino-ciclohexil)-2-ciclopropil-4-trifluorometil-benzamida y
 (+)-N-cis-(2-ciclopentilamino-ciclohexil)-2-ciclopropil-4-trifluorometil-benzamida

Compuestos de la fórmula IB-4:



IB-4

en la que

R¹/R² con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, -(CH₂)₀-cicloalquilo, en el que 0 es el número 0 ó 1, o son bencilo o heterocicloalquilo;

20

R⁴ es CF₃, alcoxi inferior, alquilo inferior o halógeno y n es el número 1 ó 2;

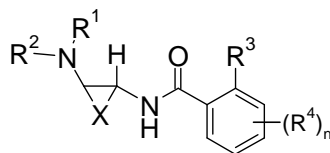
25

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus enantiómeros correspondientes y/o los isómeros ópticos de los mismos, por ejemplo los compuestos siguientes:

N-((1SR,2RS)-2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-ciclopropil-4-trifluorometil-benzamida
 (+)-cis-N-2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-ciclopropil-4-trifluorometil-benzamida o
 (-)-cis-N-2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-ciclopropil-4-trifluorometil-benzamida.

30

Otros compuestos nuevos de la fórmula I



I

son:

35

cis-2-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluorometil-benzamida
 N-((1RS,2SR)-2-ciclopentilamino-ciclohexil)-2-metoxi-4,6-bis-trifluorometil-benzamida
 cis-2-metoxi-N-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-ciclohexil]-4,6-bis-trifluorometil-benzamida (mezcla de 2 diastereómeros)

40

2-metil-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4,6-bis-tri-fluorometil-benzamida
 (-)-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-2,4-bis-trifluorometil-benzamida
 cis-2-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida
 cis-N-(2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-etil-4-trifluor-metil-benzamida
 (+)-N-(2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-etil-4-trifluor-metil-benzamida
 cis-2-etil-6-metil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-benzamida

45

2-bromo-6-metoxi-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida
 cis-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-tri-fluorometil-benzamida
 cis-2-fluor-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-tri-fluorometil-benzamida
 cis-2,6-dicloro-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluor-metil-benzamida
 (-)-2-bromo-6-metoxi-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida

(+)-2-bromo-6-metoxi-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluormetil-benzamida
 (+)-2,6-dicloro-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluormetil-benzamida
 (-)-2,6-dicloro-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluormetil-benzamida
 2,6-dimetil-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluormetil-benzamida
 5 2-difluormetoxi-6-metoxi-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluormetil-benzamida
 2-etil-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida
 2-etil-6-metoxi-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluormetil-benzamida
 (+)-2-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida o
 (-)-2-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida.

10 Son preferidos los compuestos siguientes de la fórmula I y pueden utilizarse para el tratamiento de las psicosis, el dolor, la disfunción de la memoria y del aprendizaje, el déficit de atención, la esquizofrenia, los trastornos de demencia o la enfermedad de Alzheimer:

15 cis-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida
 cis-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida
 (-)-cis-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida
 (+)-cis-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida
 (-)-cis-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida
 2-metilsulfanil-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida
 20 2-metoxi-6-metilsulfanil-N-((1RS,2SR)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluormetil-benzamida
 (-)-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluormetil-benzamida
 (+)-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluormetil-benzamida
 (+)-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluormetil-benzamida
 (-)-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluormetil-benzamida
 25 cis-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida
 (+)-cis-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida
 (-)-cis-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida
 cis-N-(2-ciclobutilamino-ciclohexil)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 N-((1RS,2SR)-2-ciclopentilamino-ciclohexil)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 30 (+)-N-(2-ciclopentilamino-ciclohexil)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 N-((1RS,2SR)-2-ciclobutilamino-ciclopentil)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 (-)-cis-N-(2-ciclobutilamino-ciclopentil)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 N-((1RS,2SR)-2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 (-)-N-(2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 35 cis-2-ciclopropil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida
 (-)-cis-2-ciclopropil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida
 (+)-cis-2-ciclopropil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida
 2-ciclopropil-cis-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluormetil-benzamida
 (-)-2-ciclopropil-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluormetil-benzamida y
 40 (+)-2-ciclopropil-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluormetil-benzamida
 cis-2-ciclopropil-6-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-benzamida
 (-)-cis-2-ciclopropil-6-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-benzamida
 (+)-cis-2-ciclopropil-6-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-benzamida
 cis-N-(2-ciclopentilamino-ciclohexil)-2-ciclopropil-4-trifluormetil-benzamida
 45 (-)-N-cis-(2-ciclopentilamino-ciclohexil)-2-ciclopropil-4-trifluormetil-benzamida
 (+)-N-cis-(2-ciclopentilamino-ciclohexil)-2-ciclopropil-4-trifluormetil-benzamida
 N-((1SR,2RS)-2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-ciclopropil-4-trifluormetil-benzamida
 (+)-cis-N-2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-ciclopropil-4-trifluormetil-benzamida
 (-)-cis-N-2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-ciclopropil-4-trifluormetil-benzamida
 50 cis-2-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida
 N-((1RS,2SR)-2-ciclopentilamino-ciclohexil)-2-metoxi-4,6-bis-trifluormetil-benzamida
 cis-2-metoxi-N-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-ciclohexil]-4,6-bis-trifluormetil-benzamida (mezcla de 2 diastereómeros)
 2-metil-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida
 (-)-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-2,4-bis-trifluormetil-benzamida
 55 cis-2-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluormetil-benzamida
 cis-N-(2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-etil-4-trifluormetil-benzamida
 (+)-N-(2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-etil-4-trifluormetil-benzamida
 cis-2-etil-6-metil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-benzamida
 2-bromo-6-metoxi-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluormetil-benzamida
 60 cis-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida
 cis-2-fluor-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida
 cis-2,6-dicloro-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluormetil-benzamida
 (-)-2-bromo-6-metoxi-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluormetil-benzamida
 (+)-2-bromo-6-metoxi-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluormetil-benzamida
 65 (-)-cis-2-fluor-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida
 (+)-2-metilsulfanil-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida

(+)-2,6-dicloro-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-tri-fluorometil-benzamida
 (-)-2,6-dicloro-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-tri-fluorometil-benzamida
 2-ciclopropil-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida
 2-ciclopropil-6-metoxi-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4-trifluorometil-benzamida
 5 2,6-dimetil-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-tri-fluorometil-benzamida
 2-difluorometoxi-6-metoxi-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4-trifluorometil-benzamida
 N-((cis)-2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-metilsulfanil-4,6-bis-trifluorometil-benzamida
 2-ciclopropil-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida
 2-etil-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-tri-fluorometil-benzamida
 10 (-)-2-ciclopropil-N-((1R,2S o 1S,2R)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida
 (+)-2-ciclopropil-N-((1R,2S o 1S,2R)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida
 2-etil-6-metoxi-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida
 (+)-2-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-tri-fluorometil-benzamida o
 (-)-2-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida.

15 Se ha encontrado de modo sorprendente que los compuestos de la fórmula general I son buenos inhibidores del transportador de glicina 1 (GlyT-1) y que tienen buena selectividad como inhibidores del transportador de glicina 2 (GlyT-2).

20 La esquizofrenia es una enfermedad neurológica devastadora y progresiva, caracterizada por síntomas positivos episódicos, tales como delirios, alucinaciones, trastornos mentales y psicosis y síntomas negativos persistentes, por ejemplo afecto plano, trastornos de atención y retiro de la vida social y trastornos cognitivos (Lewis, D.A. y Lieberman, J.A., *Neuron* **28**, 325-33, 2000). Durante décadas, la investigación se ha centrado en la hipótesis de la
 25 "hiperactividad dopaminérgica" que ha conducido a acciones terapéuticas que incluyen el bloqueo del sistema dopaminérgico (Vandenberg, R.J. y Aubrey, K.R., *Exp. Opin. Ther. Targets* **5**(4), 507-518, 2001; Nakazato, A. y Okuyama, S. y col., *Exp. Opin. Ther. Patents* **10**(1), 75-98, 2000). Esta estrategia farmacológica apenas aborda los síntomas negativos y cognitivos, que son la mejor predicción del resultado funcional (Sharma, T., *Br. J. Psychiatry* **174** (supl. 28), 44-51, 1999).

30 A mediados de la década de los años 1960 se propuso un modelo complementario de esquizofrenia basándose en la acción psicomimética provocada por el bloqueo del sistema glutamato debido a compuestos del tipo fenciclidina (PCP) y agentes afines (cetamina), que son antagonistas de receptores de NMDA no competitivos. De modo interesante se observa en voluntarios sanos que la acción psicomimética inducida por la PCP incorpora los síntomas positivos y negativos, así como la disfunción cognitiva, de modo que se parece mucho a la esquizofrenia de los
 35 pacientes (Javitt, D.C. y col., *Biol. Psychiatry* **45**, 668-679, 1999). Además, los ratones transgénicos que expresan niveles reducidos de la subunidad NMDAR1 presentan anomalías de comportamiento similares a las observadas en modelos de esquizofrenia inducidos farmacológicamente, confirmando al modelo en el que la actividad reducida del receptor de NMDA se traduce en un comportamiento similar a la esquizofrenia (Mohn, A.R. y col., *Cell* **98**, 427-236, 1999).

40 La neurotransmisión del glutamato, en particular la actividad de receptor de NMDA, desempeña un papel crucial en la plasticidad sináptica, en el aprendizaje y en la memoria, de modo que los receptores de NMDA parece que sirven como palanca gradual para abrir el umbral de la plasticidad sináptica y la formación de memoria (Hebb, D.O., *The organization of behavior*, Wiley, NY, 1949; Bliss, T.V. y Collingridge, G.L., *Nature* **361**, 31-39, 1993). Los ratones
 45 transgénicos que sobreexpresan la subunidad NR2B de la NMDA presentan una mayor plasticidad sináptica y una capacidad superior para el aprendizaje y la memoria (Tang, J.P. y col., *Nature* **401**, 63-69, 1999).

Por lo tanto, si un déficit de glutamato está implicado en la patofisiología de la esquizofrenia, cabría suponer que la mejora de la transmisión del glutamato, en particular mediante la activación del receptor de NMDA, producirá efectos
 50 no solo antipsicóticos, sino también de mejora cognitiva.

Se sabe que el aminoácido glicina tiene por lo menos dos funciones importantes en el SNC. Actúa como un aminoácido inhibitor, fijando los receptores de glicina sensibles a la estricnina e influyen en la actividad excitante, actuando como un co-agonista esencial del glutamato para la función de receptor del N-metil-D-aspartato (NMDA).
 55 El glutamato se libera de un modo dependiente de la actividad en los terminales sinápticos, mientras que la glicina está aparentemente presente en un nivel más constante y parece que modula/controla el receptor en su respuesta al glutamato.

Una de las vías más eficaces de controlar las concentraciones sinápticas del neurotransmisor consiste en influir en su reabsorción en las sinapsis. Los transportadores neurotransmisores, cuando se eliminan los neurotransmisores del espacio extracelular, pueden controlar su vida útil extracelular y, de este modo, modular la magnitud de la transmisión sináptica (Gainetdinov, R.R. y col., *Trends in Pharm. Sci.* **23**(8), 367-373, 2002).

Los transportadores de glicina, que forman parte del grupo del sodio y del cloruro de neurotransmisores transportadores, desempeñan un papel importante en la terminación de las acciones glicinérgicas post-sinápticas y en el
 65

mantenimiento de una baja concentración extracelular de glicina por reabsorción de la glicina en los terminales nerviosos presinápticos y envolviendo procesos gliales finos.

5 Se han clonado dos genes distintos de transportadores de glicina (GlyT-1 y GlyT-2) de cerebro de mamífero, que permiten obtener transportadores con una homología del ~50 % en la secuencia de aminoácidos. El GlyT-1 presenta cuatro isoformas que surgen de un empalme alternativo y del uso de un promotor alternativo (1a, 1b, 1c y 1d). Solamente se han encontrado dos de tales isoformas en el cerebro de roedores (GlyT-1a y GlyT-1b). El GlyT-2 presenta también un cierto grado de heterogeneidad. Se han identificado dos isoformas del GlyT-2 (2a y 2b) en cerebros de roedores. Se sabe que el GlyT-1 está ubicado en el SNC y en tejidos periféricos, mientras que el GlyT-2 es específico del SNC. El GlyT-1 tiene una distribución predominantemente glial y se ha encontrado no solo en zonas correspondientes a los receptores de glicina sensibles a la estricnina, sino también en zonas exteriores a los mismos, en las que se postula que intervienen en la modulación de la función del receptor del NMDA (López-Corcuera, B. y col., Mol. Mem. Biol. 18, 13-20, 2001). Por lo tanto, una estrategia para mejorar la actividad de los receptores de NMDA consiste en elevar la concentración de glicina en el microentorno local de los receptores del NMDA sináptico inhibiendo el transportador de la GlyT-1 (Bergereon, R. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95, 15730-15734, 1998; Chen, L. y col., J. Neurophysiol., 89 (2), 691-703, 2003).

20 Los inhibidores de transportadores de glicina son idóneos para el tratamiento de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos. La mayoría de estados patológicos implicados son psicosis, esquizofrenia (Armer, R.E. y Miller, D.J., Exp. Opin. Ther. Patents 11 (4), 563-572, 2001), los trastornos del ánimo psicótico, por ejemplo los trastornos depresivos graves, los trastornos de ánimo asociados con trastornos psicóticos, por ejemplo la manía o depresión aguda asociada con trastornos bipolares y los trastornos de ánimo asociados con la esquizofrenia, (Pralong, E.T. y col., Prog. Neurobiol. 67, 173-202, 2002), los trastornos autistas (Carlsson, M.L., J. Neural. Transm. 105, 525-535, 1998), los trastornos cognitivos, tales como demencias, incluida la demencia resultante de la edad y la demencia senil del tipo Alzheimer, los trastornos de memoria en animales mamíferos, incluidos los humanos, los trastornos por déficit de atención y el dolor (Armer, R.E. y Miller, D.J., Exp. Opin. Ther. Patents 11 (4), 563-572, 2001).

30 Por consiguiente, una mayor activación de los receptores de NMDA mediante la inhibición del GlyT-1 conduce a agentes que pueden tratar la psicosis, la esquizofrenia, la demencia y otras enfermedades, en las que están alterados los procesos cognitivos, por ejemplo los trastornos por déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

35 Son objetos de la presente invención los compuestos de la fórmula general I propiamente dichos, el uso de los compuestos de la fórmula I y de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades relacionadas con la activación de los receptores del NMDA mediante la inhibición del Glyt-1, su obtención, los medicamentos basados en un compuesto según con la invención y su producción así como el uso de los compuestos de la fórmula I para el control o prevención de enfermedades tales como la psicosis, la disfunción de la memoria y del aprendizaje, la esquizofrenia, la demencia y otras enfermedades en las que están alterados los procesos cognitivos, tales como los trastornos por déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

40 Las indicaciones preferidas para el uso de los compuestos de la presente invención son la esquizofrenia, el trastorno cognitivo y la enfermedad de Alzheimer.

45 Además, la invención abarca todas las mezclas racémicas, todos los enantiómeros correspondientes y/o isómeros ópticos.

Tal como se utiliza aquí, el término "alquilo inferior" indica un grupo saturado de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo preferidos son grupos de 1 - 4 átomos de carbono.

50 Tal como se utiliza aquí, el término "alcoxi inferior" indica un resto alquilo, que está unido a través de un átomo de O.

55 El término "cicloalquilo" indica un anillo saturado o parcialmente saturado, que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo o cicloheptenilo. Los anillos cicloalquilo preferidos son el ciclopropilo y el ciclopentilo.

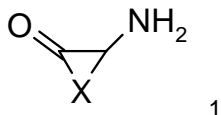
El término "heterocicloalquilo" indica un anillo saturado o parcialmente saturado, que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, en el que por lo menos un átomo de carbono se ha reemplazado por un heteroátomo elegido entre N, S y O, por ejemplo el piperazinilo, el morfolinilo, el pirrolidinilo, el piperidinilo o el tetrahidropiranilo.

60 El término "halógeno" indica cloro, yodo, flúor y bromo.

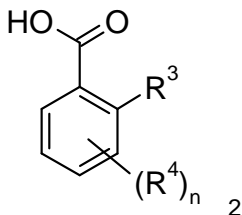
65 El término "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" abarca las sales de ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como el ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfónico, ácido p-tolueno-sulfónico y similares.

Los presentes compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica, por ejemplo, por procesos descritos a continuación, dichos procesos consisten en:

a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula

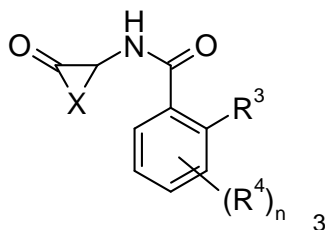


5 con un ácido de la fórmula



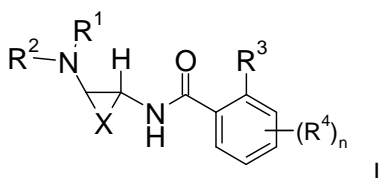
en presencia de un agente activante, por ejemplo el HATU (hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio)

10 para obtener un compuesto de la fórmula



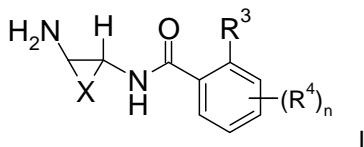
y se realiza una aminación reductora del compuesto resultante con una amina de la fórmula

15 para obtener el compuesto de la fórmula



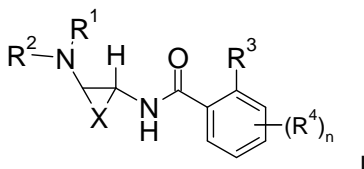
en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o

20 b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula



(en la que R¹ y R² son H)

con el correspondiente compuesto di-bromo-alquilo o heteroalquilo para obtener un compuesto de la fórmula



25

en la que R¹ y R² junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo que contiene -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-S-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-NR-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-C(O)-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-CF₂-(CH₂)₂-, -CH₂-CHR-(CH₂)₂, -CHR-(CH₂)₃, CHR-(CH₂)₂-CHR-, o es el anillo 2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxilato de tert-butilo y R es hidroxilo, halógeno, cicloalquilo, o C(O)O-alkilo inferior y los demás sustituyentes tienen los significados

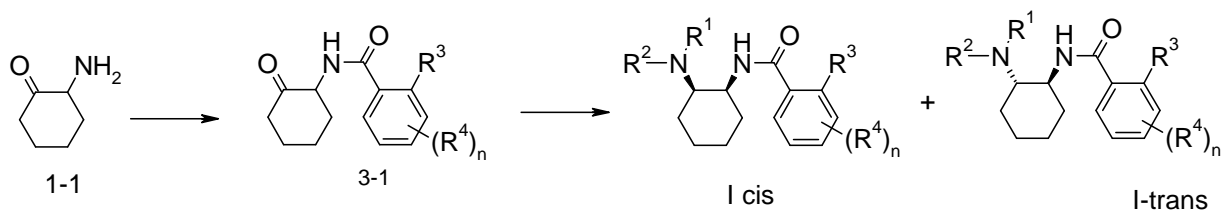
5 definidos anteriormente, y, si se desea, se convierten los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse con arreglo a las variantes a) o b) del proceso y con arreglo a los siguientes esquemas 1-14. Los materiales de partida son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse con arreglo a métodos ya conocidos.

Síntesis general

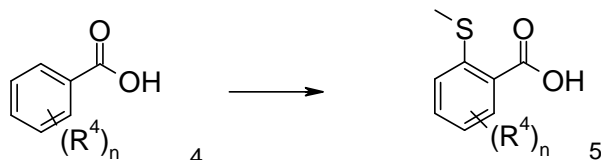
Esquema 1

Este esquema conduce a compuestos de la fórmula I, en la que X es -(CH₂)₄-.



15 Se condensa la 2-amino-ciclohexanona 1-1 (CAS 6946-05-0) con un ácido empleando como agente de condensación el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (= HATU) en dimetilformamida, obteniéndose la amida 3-1. Por aminación reductora se obtiene una mezcla de compuestos cis y trans de la fórmula I, que pueden separarse por cromatografía de columna.

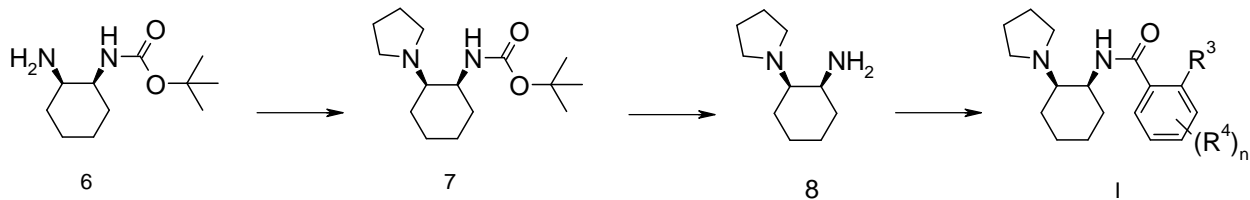
20 Esquema 2



25 Se obtienen algunos ácidos con arreglo al esquema 2: se desprotonan a -70°C los ácidos 4 con un complejo de sec-butillitio/N,N,N',N'-tetrametiletlenodiamina en THF. Por tratamiento con disulfuro de dimetilo se obtienen los ácidos orto-metilsulfanil-benzoicos 5.

Esquema 3

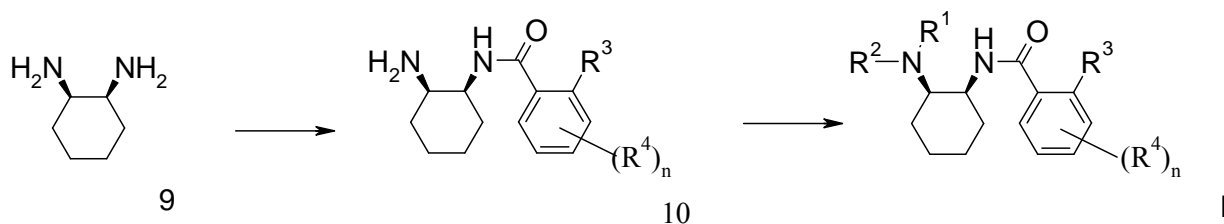
30 Este esquema conduce a los compuestos de la fórmula I, en la que X es -(CH₂)₄- y R¹ y R² junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo que contiene -(CH₂)₄-.



35 Se hace reaccionar la 1-N-Boc-1,2-cis-ciclohexildiamina 6 (CAS 184954-75-4) con el 1,4-dibromobutano para formar la pirrolidina 7. se elimina el grupo protector Boc con HCl en dioxano, generándose el producto intermedio 8 que se condensa con diferentes ácidos empleando como agente de condensación el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (=HATU) en dimetilformamida, obteniéndose la amida I.

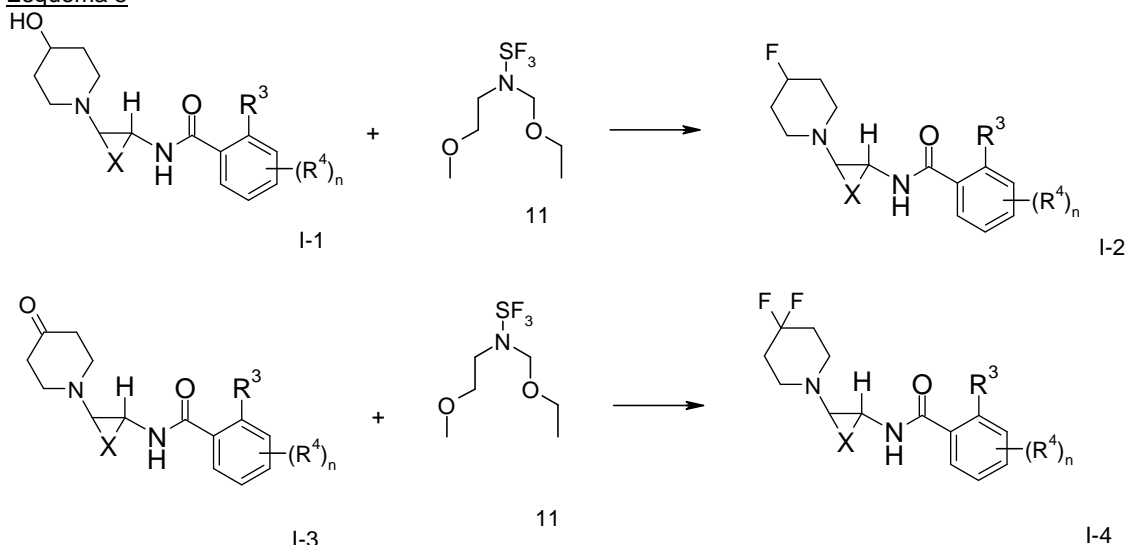
Esquema 4

40 Este esquema conduce a los compuestos de la fórmula I, en la que X es -(CH₂)₄-.



5 Se condensa la 1,2-cis-ciclohexildiamina 9 con diferentes ácidos empleando como agente de condensación el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetra-metiluronio (=HATU) en dimetilformamida, formándose la amida 10. Se alquila el grupo amina libre del 10 con bromuros de alquilo o con aldehídos o cetonas realizando aminaciones reductora para obtener los compuestos finales I

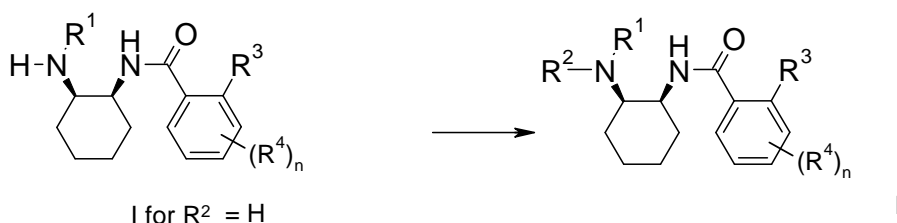
Esquema 5



10 Se hace reaccionar un alcohol I-1 o una cetona I-3 con el trifluoruro de bis(2-metoxietil)amino-azufre (11) para obtener los fluoruros I-2 o I-4.

Esquema 6

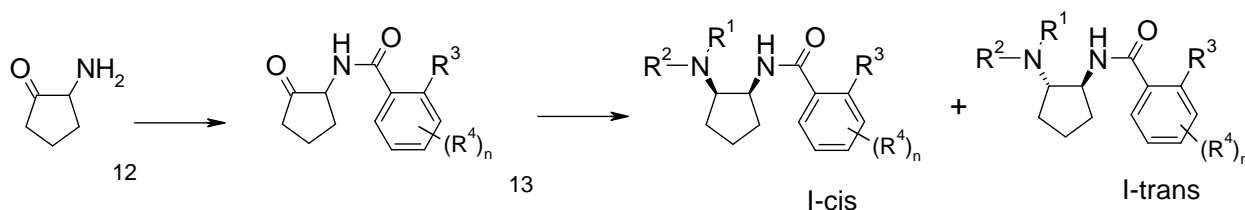
Este esquema conduce a los compuestos de la fórmula I, en la que X es $-(\text{CH}_2)_4-$.



15 Se somete la amina a una aminación reductora para obtener los compuestos finales I. En el caso de que $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ se emplea una mezcla de formaldehído acuoso en ácido fórmico.

Esquema 7

20 Este esquema conduce a los compuestos de la fórmula I, en la que X es $-(\text{CH}_2)_3-$.

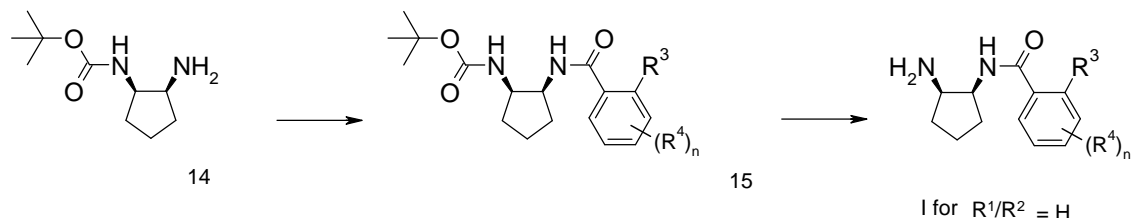


Se condensa el diclorhidrato de la 2-amino-ciclo-pentanona 12 (CAS 5464-16-4) con un ácido empleando como agente de condensación el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (=HATU) en

dimetilformamida, formándose la amida 13. Por aminación reductora se obtiene una mezcla de compuestos cis y trans de las fórmulas I, que pueden separarse por cromatografía de columna.

Esquema 8

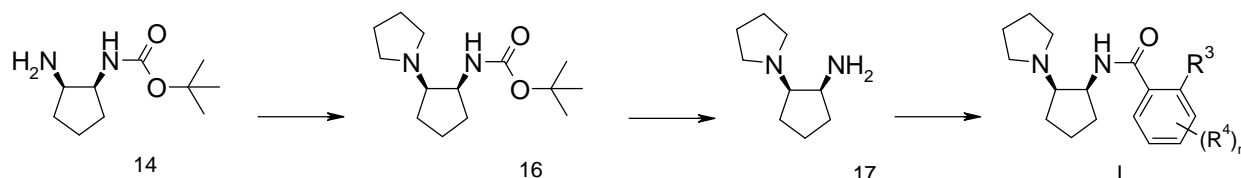
5 Este esquema conduce a los compuestos de la fórmula I, en la que X es $-(CH_2)_3-$.



10 Se condensa el [(1RS,2SR)-2-aminociclopentil-carbamato de 1,1-dimetiletilo (CAS 365996-19-6) 14 con diferentes ácidos empleando como agente de condensación el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (= HATU) en dimetilformamida, formándose la amida 15. Se elimina el grupo protector Boc con ácido clorhídrico en dioxano, obteniéndose el compuesto I, en el que R^1/R^2 son H.

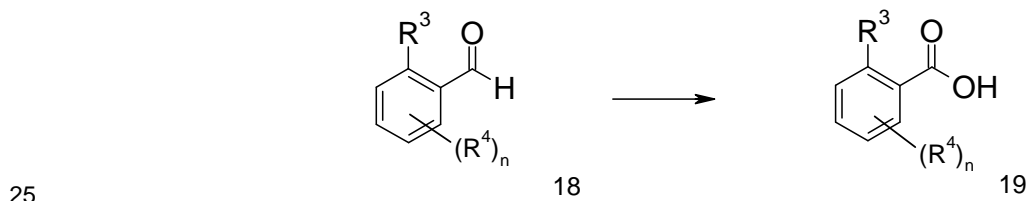
Esquema 9

15 Este esquema conduce a los compuestos de la fórmula I, en la que X es $-(CH_2)_3-$ y R^1/R^2 juntos forman un anillo de pirrolidina.



20 Se hace reaccionar el [(1RS,2SR)-2-aminociclopentil-carbamato de 1,1-dimetiletilo 14 (CAS 365996-19-6) con 1,4-dibromobutano para formar la pirrolidina 16. Se elimina el grupo protector Boc con HCl en dioxano, generándose el compuesto intermedio 17, que se condensa con diferentes ácidos empleando como agente de condensación el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (=HATU) en dimetilformamida, obteniéndose la amida I.

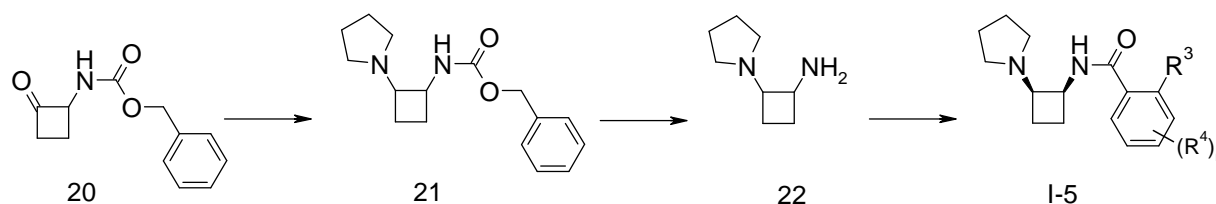
Esquema 10



Se obtienen algunos ácidos con arreglo al esquema 10: se oxida el aldehído 18 con una mezcla de clorito sódico y dihidrogenofosfato sódico en tert-butanol y 2-metil-2-buteno, obteniéndose el ácido 19.

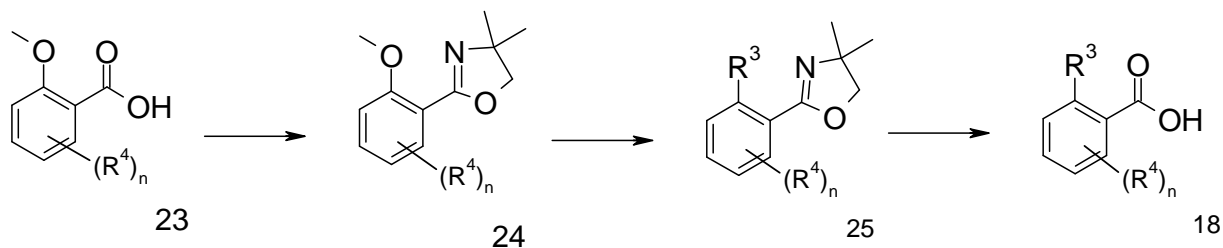
Esquema 11

30 Este esquema conduce a los compuestos de la fórmula I, en la que X es $-(CH_2)_2-$ y R^1/R^2 juntos forman un anillo de pirrolidina.



Se hace reaccionar el (2-oxo-ciclobutil)-carbamato de bencilo 20 (CAS 406951-43-7) con pirrolidina por aminación reductora, formándose el compuesto 21. Se elimina el grupo protector por hidrogenación, generándose el compuesto intermedio 22 que se condensa con diferentes ácidos empleando como agente de condensación el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (=HATU) en dimetilformamida, obteniéndose la amida I-5.

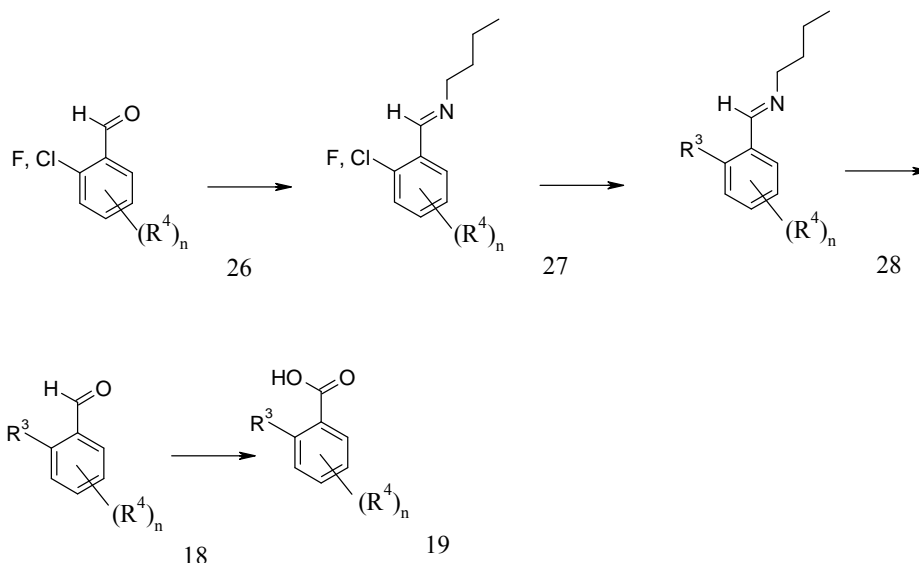
5 Esquema 12



Se obtienen algunos ácidos con arreglo al esquema 12 que corresponde a la metodología descrita por A.I. Meyers y col., JOC 43, 1372, 1978. En primer lugar se convierte el derivado orto-metoxi-ácido 23 en la oxazolidinona 24, que se trata con un reactivo de Grignard R^3MgX para generar el compuesto intermedio 25, que después se hidroliza para obtener los ácidos 18.

10

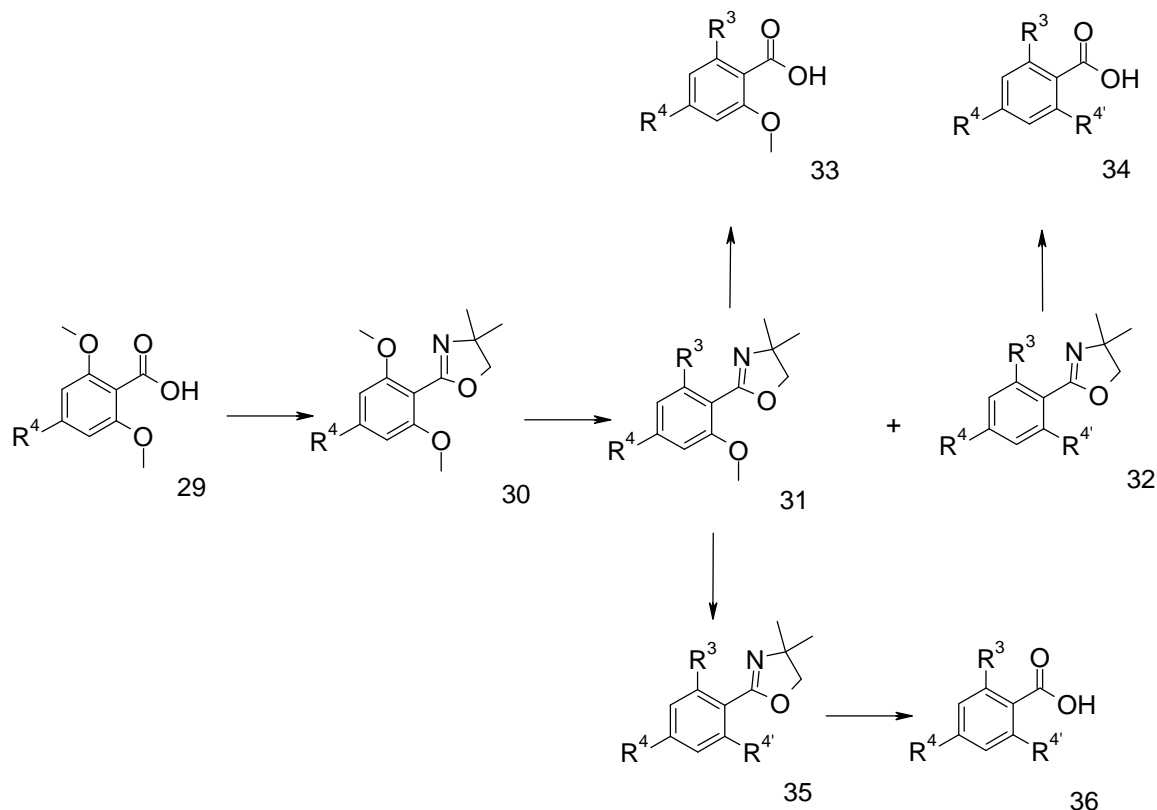
Esquema 13



15

Se hace reaccionar el orto-fluor- o el orto-cloro-benzaldehído 26 con la butilamina, formándose la imina 27. Por adición de un reactivo de Grignard R^3MgBr se genera el compuesto 28. Por hidrólisis se forma el aldehído 18, que se oxida para obtener el ácido 19.

Esquema 14



Los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente y R^4 tiene el significado de R^4 con excepción del metoxi. Se obtienen algunos ácidos orto-orto-sustituidos con arreglo al esquema 14 que corresponde a la metodología descrita por A.I. Meyers y col., JOC 43, 1372, 1978. En primer lugar se convierte el derivado orto-orto-metoxi-ácido 29 en la oxazolidinona 30, que se trata seguidamente con un reactivo de Grignard R^3MgX para generar el compuesto intermedio 31 (resultante de la monoación de R^3MgX) y el compuesto intermedio 32 (resultante de una adición de R^4MgX), que a continuación se hidrolizan para formar los ácidos 33 y 34, respectivamente. El compuesto intermedio 31 puede hacerse reaccionar también con un reactivo de Grignard diferente R^4MgX para formar el compuesto intermedio 35, que después se hidroliza para obtener el ácido 36.

Las mezclas racémicas del compuesto quiral I pueden separarse por HPLC quiral.

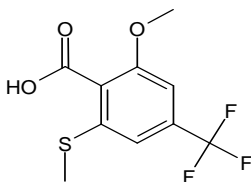
Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de la fórmula I puede convertirse en las bases libres correspondientes por tratamiento por lo menos con un equivalente estequiométrico de una base apropiada, por ejemplo el hidróxido sódico o potásico, el carbonato potásico, el bicarbonato sódico, amoníaco o similares.

Parte experimental

Obtención de compuestos intermedios

20 Compuesto intermedio A

ácido 2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzoico



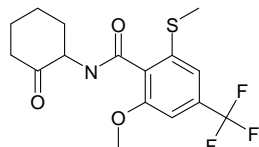
Se añade por goteo a -70°C la N,N,N'-tetrametil-etilendiamina (21 g, 177 mmoles) a una solución del sec-butil-litio (110 ml, 1,4 M en ciclohexano, 154 mmoles) en 180 ml de tetrahidrofurano. Se añade por goteo a -70°C durante 2 horas el ácido 2-metoxi-4-trifluormetil-benzoico (13 g, 59 mmoles) en 60 ml de tetrahidrofurano. Una vez finalizada la adición se continúa la agitación a -70°C durante 2 horas más. Se añade a -70°C durante 10 min el disulfuro de dimetilo (20 g, 207 mmoles). Se continúa la agitación a -70°C durante una hora más y se deja calentar la mezcla

reaccionante. Se trata la mezcla reaccionante con 150 ml de agua y se extrae con 200 ml de acetato de etilo. Se ajusta la fase acuosa a pH 1 mediante la adición de HCl al 25 % y se extrae dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se cristaliza el producto en bruto en heptano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (1,75 g, 11 %), EM: m/e = 265,1 [(M-H)].

5

Compuesto intermedio B

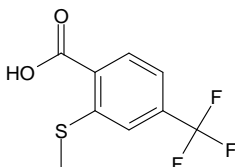
2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(2-oxo-ciclohexil)-4-trifluorometil-benzamida



- 10 Se disuelve el ácido 2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzoico (compuesto intermedio A, 400 mg, 1,5 mmoles) en 10 ml de dimetilformamida. Se le añaden la N,N-diisopropil-etil-amina (505 mg, 3,9 mmoles) y el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (571 mg, 1,5 mmoles). Después de 5 minutos de agitación a temperatura ambiente se añade la 2-amino-ciclohexanona (CAS 6946-05-0) (247 mg, 1,6 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el disolvente. Se recoge el residuo en
- 15 una solución 2 N de carbonato sódico y acetato de etilo y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice (heptano/acetato de etilo 1:0 → 0:1), obteniéndose la 2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(2-oxo-ciclohexil)-4-trifluorometil-benzamida en forma de espuma blanca (370 mg, 68 %), EM: m/e = 362,2 [(M+H)⁺].

20 Compuesto intermedio C

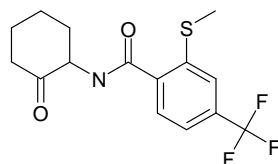
ácido 2-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzoico



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: m/e = 235,0 [(M-H)], con arreglo al método general del compuesto intermedio A a partir del ácido 4-(trifluorometil)-benzoico y del disulfuro de dimetilo.

Compuesto intermedio D

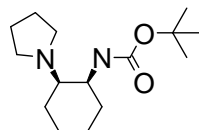
2-metilsulfanil-N-(2-oxo-ciclohexil)-4-trifluorometil-benzamida



- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate, EM: m/e = 332,1 [(M+H)⁺], con arreglo al método general del compuesto intermedio B a partir de la 2-amino-ciclohexanona y el ácido 2-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzoico (compuesto intermedio C).

Compuesto intermedio E

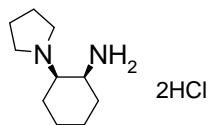
35 cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-carbamato de tert-butilo



- 40 Se disuelve la 1-N-Boc-1,2-cis-ciclohexildiamina 5 (CAS 184954-75-4) (1,65 g, 7,7 mmoles) en 100 ml de acetonitrilo. Se le añaden el carbonato potásico (5,3 g, 39 mmoles) y el 1,4-dibromobutano (2,8 g, 13 mmoles) y se mantiene la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche. Se evapora el disolvente. Se recoge el residuo en agua y acetato de etilo y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice (diclorometano/metanol/amoníaco 100:0:0 → 140:10:1), obteniéndose el cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-carbamato de tert-butilo en forma de líquido amarillo (1,82 g, 88 %), EM: m/e = 269,4 [(M+H)⁺].

Compuesto intermedio F

diclorhidrato de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclohexil-amina



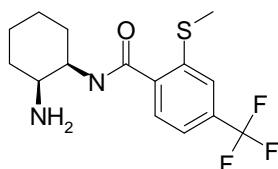
5

Se disuelve el cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-carbamato de tert-butilo (1,8 g, 6,7 mmoles) en dioxano. Se le añade el HCl 4H en dioxano (17 ml, 67 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el disolvente. Se cristaliza el residuo en etanol, obteniéndose el diclorhidrato de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclohexilamina en forma de sólido blanco (1,37 g, 85 %), EM: m/e = 169,2 [(M+H)⁺].

10

Compuesto intermedio G

cis-N-(2-amino-ciclohexil)-2-metilsulfanil-4-trifluor-metil-benzamida



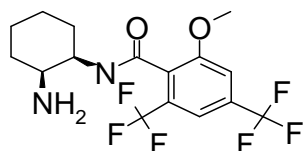
15

Se disuelve el ácido 2-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzoico (compuesto intermedio C, 590 mg, 2,5 mmoles) en 10 ml de dimetilformamida. Se le añaden la N,N-diisopropil-etil-amina (646 mg, 5 mmoles) y el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,05 g, 2,7 mmoles). Después de 5 minutos de agitación a temperatura ambiente se añade el cis-1,2-diaminociclohexano (570 mg, 5 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el disolvente. Se recoge el residuo en una solución 2 N de carbonato sódico y acetato de etilo y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice (diclorometano/metanol/amoníaco 100:0:0 → 140:10:1), obteniéndose la cis-N-(2-amino-ciclohexil)-2-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida en forma de sólido ligeramente amarillo (282 mg, 34 %), EM: m/e = 333,1 [(M+H)⁺].

20

25 Compuesto intermedio H

cis-N-(2-amino-ciclohexil)-2-metoxi-4,6-bis-trifluor-metil-benzamida



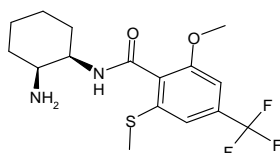
30

Se obtiene el compuesto epigrafiado, espuma amarilla, EM: m/e = 385,1 [(M+H)⁺], con arreglo al método general del compuesto intermedio G a partir del cis-1,2-diaminociclohexano y el ácido 2,4-bis(trifluorometil)-6-metoxibenzoico.

Compuesto intermedio I

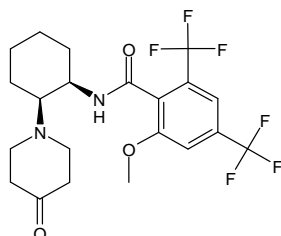
cis-N-(2-amino-ciclohexil)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida

35



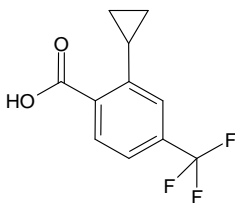
Se obtiene el compuesto epigrafiado, espuma amarilla, EM: m/e = 385,1 [(M+H)⁺], con arreglo al método general del compuesto intermedio G a partir del cis-1,2-diaminociclo-hexano y el ácido 2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzoico (compuesto intermedio A).

5 Compuesto intermedio J
cis-2-metoxi-N-2-(4-oxo-piperidin-1-il)-ciclohexil]-4,6-bis-trifluorometil-benzamida

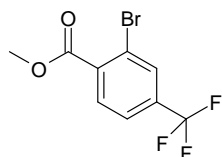


- 10 Se disuelve la cis-N-(2-amino-ciclohexil)-2-metoxi-4,6-bis-trifluorometil-benzamida (compuesto intermedio H) (400 mg, 1,04 mmoles) en 27 ml de etanol. Se le añaden el carbonato potásico (86 mg, 0,062 mmoles) y el yoduro de 1-etil-1-metil-4-oxo-piperidinilo (420 mg, 1,56 mmoles). Se mantiene la mezcla reaccionante a reflujo durante 2 h. Se evapora el disolvente. Se extrae el residuo con una solución saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo 1:0 → 1:1), obteniéndose la cis-2-metoxi-N-2-(4-oxo-piperidin-1-il)-ciclohexil]-4,6-bis-trifluorometil-benzamida en forma de sólido ligeramente amarillo (321 mg, 66 %), EM: m/e = 467,2 [(M+H)⁺].

20 Compuesto intermedio K
ácido 2-ciclopropil-4-trifluorometil-benzoico

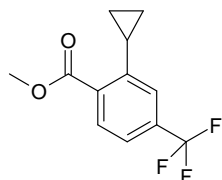


25 Paso 1: 2-bromo-4-trifluorometil-benzoato de metilo



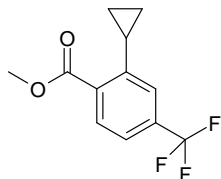
- 30 En atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente, a una solución de 2 g (7,434 mmoles) del ácido 2-bromo-4-trifluorometil-benzoico (CAS: 328-89-2) en 20 ml de DMF se le añaden 1,13 g (8,177 mmoles) de carbonato potásico y 557 µl (8,921 mmoles) de yoduro de metilo. Se agita la mezcla en atmósfera de nitrógeno durante una noche. Se vierte la mezcla sobre agua (300 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 80 ml). Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el aceite en bruto a través de gel de sílice (eluyente: heptano del 0 al 10 % en acetato de etilo), obteniéndose 1,75 g (83 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite anaranjado.

35 Paso 2: 2-ciclopropil-4-trifluorometil-benzoato de metilo



En atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, a una solución de 400 mg (1,413 mmoles) del 2-bromo-4-trifluorometil-benzoato de metilo, 146 mg (1,696 mmoles) del ácido ciclopropil-borónico, 1,21 g (4,946 mmoles) del fosfato tripotásico monohidratado, 40,9 mg (0,141 mmoles) de la triciclohexil-fosfina en 6 ml de tolueno y 0,3 ml de agua se le añaden 15,9 mg (0,0707 mmoles) del acetato de paladio. Se agita la mezcla en un baño de aceite a 100°C durante 4 horas y en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante una noche. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente. Se le añade agua y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica una vez con salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el compuesto en bruto a través de gel de sílice (eluyente: heptano del 0 al 10 % en acetato de etilo), obteniéndose 0,24 g (71 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo.

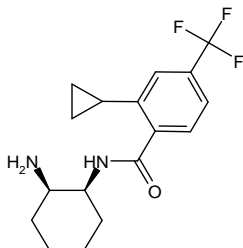
Paso 3: ácido 2-ciclopropil-4-trifluorometil-benzoico



A una suspensión de 485 mg (1,986 mmoles) del 2-ciclopropil-4-trifluorometil-benzoato de metilo en 8 ml de etanol se le añaden a temperatura ambiente 1,99 ml (3,972 mmoles) de NaOH 2 N. Se calienta la mezcla en un baño de aceite a 80°C durante 30 minutos. Se enfría la solución a temperatura ambiente y se evapora el etanol. Se diluye el residuo con agua, se acidifica con HCl 2 N a pH 2 y se le añade diclorometano. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice (eluyente: heptano del 0 al 100 % en acetato de etilo), obteniéndose 0,197 g (27 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e): 229,0 (M-H).

Compuesto intermedio L

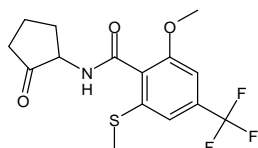
cis-N-(2-amino-ciclohexil)-2-ciclopropil-4-trifluorometil-benzamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido amarillo, EM: m/e = 327,2 [(M+H)⁺], con arreglo al método general del compuesto intermedio G a partir del cis-1,2-diaminociclo-hexano y el ácido 2-ciclopropil-4-trifluorometil-benzoico (compuesto intermedio K).

Compuesto intermedio M

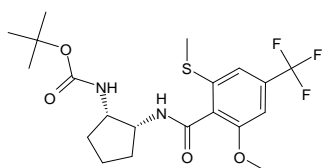
2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(2-oxo-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido amarillo, EM: m/e = 348,2 [(M+H)⁺], con arreglo al método general del compuesto intermedio B a partir del diclorhidrato de la 2-amino-ciclopentanona (CAS 5464-16-4) y el ácido 2-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzoico (compuesto intermedio C).

Compuesto intermedio N

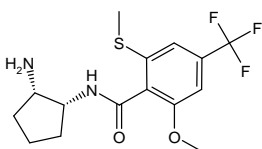
[(1SR,2RS)-2-(2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzoilamino)-ciclopentil]-carbamato de tert-butilo



5 Se disuelve el ácido 2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzoico (compuesto intermedio A, 1,1 g, 4,1 mmoles) en 40 ml de dimetilformamida. Se le añaden la N,N-diisopropil-etil-amina (763 mg, 5,9 mmoles) y el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (1,57 g, 4,1 mmoles). Después de 5 minutos de agitación a temperatura ambiente se le añade el [(1RS, 2SR)-2-aminociclopentil-carbamato de 1,1-dimetiletilo (CAS 365996-19-6) (993 mg, 5 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el disolvente. Se recoge el residuo en una solución 2 N de carbonato sódico y acetato de etilo y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice (heptano:acetato de etilo = 100:0 → 1:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (1,8 g, 100 %), EM: m/e = 449,2 [(M+H)⁺].

Compuesto intermedio O

N-((1RS,2SR)-2-amino-ciclopentil)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluorometil-benzamida

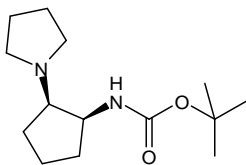


15 Se disuelve el [(1SR,2RS)-2-(2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzoilamino)-ciclopentil]-carbamato de tert-butilo (compuesto intermedio N, 0,2 g, 0,45 mmoles) en 2 ml de metanol. Se le añade ácido clorhídrico (4M en dioxano, 0,56 ml, 2,2 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 h. Se vierte la mezcla sobre una solución 2 N de carbonato sódico y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se usa el producto en bruto sin más purificación; sólido blanco (147 mg, 94 %), EM: m/e = 349,2 [(M+H)⁺].

Compuesto intermedio P

cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-carbamato de tert-butilo

25

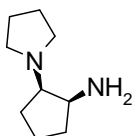


Se obtiene el compuesto epigrafiado, aceite marrón, EM: m/e = 255,3 [(M+H)⁺], con arreglo al método general del compuesto intermedio E a partir del [(1RS, 2SR)-2-aminociclo-pentil-carbamato de 1,1-dimetiletilo (CAS 365996-19-6) y el 1,4-dibromobutano.

30

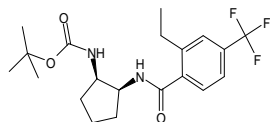
Compuesto intermedio Q

cis-2-pirrolidin-1-il-ciclopentilamina



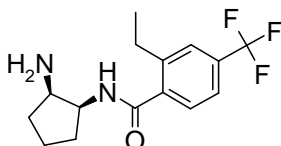
Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: m/e = 155,2 [(M+H)⁺], con arreglo al método general del compuesto intermedio O a partir del cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-carbamato de tert-butilo (compuesto intermedio P).

- 5 Compuesto intermedio R
cis-[2-(2-etil-4-trifluorometil-benzoilamino)-ciclo-pentil]-carbamato de tert-butilo



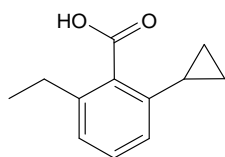
- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 401,4 [(M+H)⁺], con arreglo al método general del compuesto intermedio N a partir del [(1RS, 2SR)-2-aminociclopentil-carbamato de 1,1-dimetiletilo (CAS 365996-19-6) y ácido 2-etil-4-(trifluorometil)-benzoico (CAS 854531-63-8).

Compuesto intermedio S
cis-N-(2-amino-ciclopentil)-2-etil-4-trifluorometil-benzamida



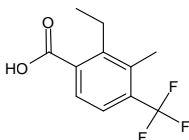
- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: m/e = 301,1 [(M+H)⁺], con arreglo al método general del compuesto intermedio O a partir del cis-[2-(2-etil-4-trifluorometil-benzoilamino)-ciclopentil]-carbamato de tert-butilo (compuesto intermedio R).

20 Compuesto intermedio T
ácido 2-ciclopropil-6-etil-benzoico

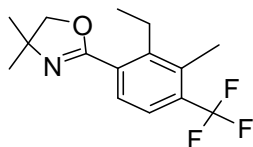


- 25 Se disuelve el 2-ciclopropil-6-etil-benzaldehído (CAS 945408-11-7) (500 mg, 2,9 mmoles) en 3,5 ml de tert butanol y 1,7 ml de 2-metil-2-buteno. Se le añade lentamente a 0°C una solución de clorito sódico (pureza del 80 %, 422 mg, 3,8 mmoles) y dihidrogenofosfato sódico (452 mg, 3,8 mmoles) en 3 ml de agua. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporan los disolventes. Se recoge el residuo en una solución 1 N de hidróxido sódico y se extrae con éter de metilo y tert-butilo. Se ajusta la fase acuosa a pH 1 con HCl del 25 % y se extrae dos veces con éter de metilo y tert-butilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se usa el producto en bruto sin más purificación; sólido blanco (412 mg, 75 %), EM: m/e = 189,3 [(M-H)⁻].

35 Compuesto intermedio U
ácido 2-etil-3-metil-4-trifluorometil-benzoico

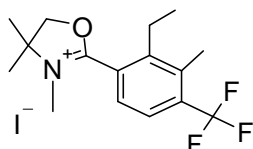


Paso 1: 2-(2-etil-3-metil-4-trifluorometil-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol



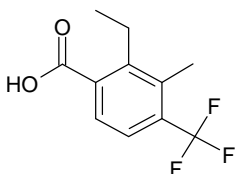
- 5 A una solución enfriada de 355 mg (1,17 mmoles) del 2-(2-metoxi-3-metil-4-trifluorometil-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol en 4 ml de THF se le añaden por goteo a $< 10^{\circ}\text{C}$ durante 20 min 2,35 ml (4,7 mmoles) de una solución 2 M de cloruro de etilmagnesio en THF. Se agita la solución marrón resultante a temperatura ambiente durante 1 h, se trata con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (enfriada con un baño de hielo) y se extrae tres veces con éter de metilo y tert-butilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan tres veces con salmuera, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran. Se obtiene el 2-(2-etil-3-metil-4-trifluorometil-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol en forma de aceite
- 10 amarillo: EM (ISP): 286,1 ((M+H)⁺).

Paso 2: yoduro de 2-(2-etil-3-metil-4-trifluorometil-fenil)-3,4,4-trimetil-4,5-dihidro-oxazol-3-io



- 15 Se obtiene a partir del 2-(2-etil-3-metil-4-trifluorometil-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol y el yoduro de metilo de modo similar al compuesto intermedio V, paso 3. Se obtiene el yoduro de 2-(2-etil-3-metil-4-trifluorometil-fenil)-3,4,4-trimetil-4,5-dihidro-oxazol-3-io en forma de sólido incoloro: EM (ISP): 300,1 (M⁺).

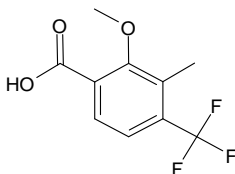
Paso 3: ácido 2-etil-3-metil-4-trifluorometil-benzoico



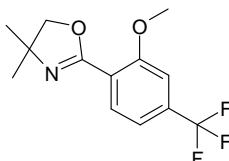
- 20 Se obtiene a partir del yoduro de 2-(2-etil-3-metil-4-trifluorometil-fenil)-3,4,4-trimetil-4,5-dihidro-oxazol-3-io de modo similar al compuesto intermedio V, paso 4. Se obtiene el ácido etil-3-metil-4-trifluorometil-benzoico en forma de sólido amarillo: EM (ISN): 231,06 ((M-H)⁻).

Compuesto intermedio V

25 ácido 2-metoxi-3-metil-4-trifluorometil-benzoico



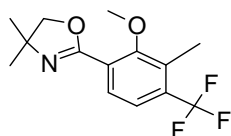
Paso 1: 2-(2-metoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol



- 30 A una solución de 24,98 g (113 mmoles) del ácido 4-(trifluorometil)-2-metoxi-benzoico en 220 ml de tolueno se le añaden 82 ml (1,13 moles) de cloruro de tionilo y 5 gotas de dimetilformamida. Se calienta la mezcla a 80°C durante 3 h. Se concentra la mezcla reaccionante a $50^{\circ}\text{C}/10$ mbares. Se disuelve el cloruro de ácido restante, 27,9 g de un líquido ligeramente amarillo, en 160 ml de diclorometano, se enfría a 0°C y se le añade una solución de 20,34 g (228 mmoles) del 2-amino-2-metil-propan-1-ol en 60 ml diclorometano. Se mantiene la mezcla en agitación a temperatura

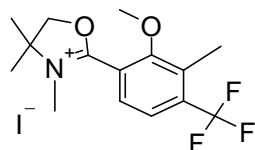
ambiente durante 16 h. Se diluye con agua la suspensión blanca mate, se concentra la fase acuosa y se extrae la fase orgánica 3 veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran. Se disuelve el producto en bruto, 33,2 g de la N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-metoxi-4-trifluorometil-benzamida, un aceite ligeramente amarillo, en 220 ml de diclorometano y se enfría a 0°C. Se le añaden por goteo
 5 24,7 ml (340 mmoles) del cloruro de tionilo y se agita la solución ligeramente amarilla resultante a temperatura ambiente durante 16 h. Se ajusta el pH a 10 por adición de una solución acuosa saturada de Na₂CO₃. Se separa la fase acuosa y se extrae 3 veces con éter de metilo y tert-butilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan dos veces con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran. Se obtiene el 2-(2-metoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol en forma de aceite ligeramente amarillo que se usa sin más purificación: EM (ISP): 274,1 ((M+H)⁺).
 10 ((M+H)⁺).

Paso 2: 2-(2-metoxi-3-metil-4-trifluorometil-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol



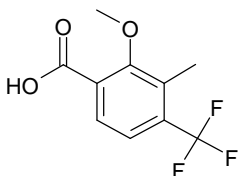
A una solución de 5,465 g (20 mmoles) del 2-(2-metoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol en 60 ml de THF seco se le añaden a < -60°C 11,0 ml (22 mmoles) de una solución 2M de diisopropilamida de litio en THF/heptanos/ etilbenceno y se agita la mezcla a < -60°C durante 1,5 h. A la solución de color marrón oscuro resultante se le añaden por goteo 2,5 ml (40 mmoles) de yodometano durante 10 min (reacción exotérmica, T_i < -48°C). Se agita la solución ligeramente marrón resultante a < -50°C durante 2,5 h, se trata con una solución acuosa sat. de NH₄Cl y se extrae tres veces con éter de metilo y tert-butilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan 3 x con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran: 7,002 g de sólido amarillo, que se purifica por cromatografía flash a través de gel de sílice con AcOEt del 5 al 10 % en heptano durante 25 min y heptano/AcOEt = 90:10 durante 20 min. Se obtiene el 2-(2-metoxi-3-metil-4-trifluorometil-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol en forma de aceite ligeramente amarillo: EM (ISP): 288,12 ((M+H)⁺).
 15
 20

Paso 3: yoduro de 2-(2-metoxi-3-metil-4-trifluorometil-fenil)-3,4,4-trimetil-4,5-dihidro-oxazol-3-io



A una solución de 447 mg (1,6 mmoles) del 2-(2-metoxi-3-metil-4-trifluorometil-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol en 4 ml de nitrometano se le añaden 0,78 ml (12 mmoles) de yoduro de metilo y en un tubo sellado se calienta la mezcla a 60°C durante 18 h. Se diluye la solución marrón con éter de metilo y tert-butilo, se filtra la suspensión, se lava el precipitado con éter de metilo y tert-butilo y se seca. Se obtiene el yoduro de 2-(2-metoxi-3-metil-4-trifluorometil-fenil)-3,4,4-trimetil-4,5-dihidro-oxazol-3-io en forma de polvo blanco mate: EM (ISP): 302,1 (M⁺).
 25
 30

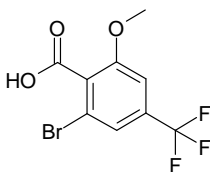
Paso 4: ácido 2-metoxi-3-metil-4-trifluorometil-benzoico



Se calienta a 70°C durante 17 h una solución de 515 mg (1,2 mmoles) de yoduro de 2-(2-metoxi-3-metil-4-trifluorometil-fenil)-3,4,4-trimetil-4,5-dihidro-oxazol-3-io en 5 ml de metanol y 5 ml de NaOH del 20 %. Se enfría la solución amarilla a t.amb., se destila el metanol, se acidifica el residuo con HCl conc. a pH 1 y se extrae tres veces con éter de metilo y tert-butilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan dos veces con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran: se obtiene el ácido 2-metoxi-3-metil-4-trifluorometil-benzoico en forma de sólido amarillo: EM (ISN): 233,04 ((M-H)⁻).
 35
 40

Compuesto intermedio W

ácido 2-bromo-6-metoxi-4-trifluorometil-benzoico

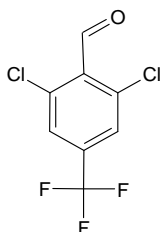


Al THF (70 ml) enfriado a -75°C se le añaden por goteo 36 ml (50,0 mmoles) de una solución 1,4 M de sec-BuLi en ciclohexano durante 5 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de los -70°C . Se añaden por goteo 7,5 ml (50,0 mmoles) de TMEDA a una temperatura inferior a -70°C durante 5 minutos. Se añade por goteo durante un período de 20 minutos una solución de 5,0 g (22,71 mmoles) del ácido 2-metoxi-4-(trifluorometil)benzoico (producto comercial) en THF (25 ml). Se agita la solución de color verde oscuro a -75°C durante 2 horas. Se le añade por goteo una solución de 29,6 g (90,84 mmoles) de 1,2-dibromotetracloroetano en THF (30 ml). Se agita la suspensión blanca mate a -75°C durante 1 hora y se deja calentar a temperatura ambiente. Se trata la solución amarilla con la adición por goteo de 60 ml de agua, enfriando con un baño de hielo. Se diluye la mezcla con acetato de etilo (70 ml) y agua (30 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml), se acidifica con HCl del 25 % y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se agita el producto en bruto en heptano, se filtra y se seca. Se vuelve a cristalizar el sólido en heptano (7 ml) y acetato de etilo (2 ml), obteniéndose 815 mg (12 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e): 298,9 (M-H).

Compuesto intermedio X

2,6-dicloro-4-trifluorometil-benzaldehído

20



25

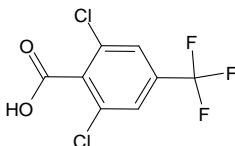
Se añade lentamente a -10°C máx. una solución del 4-bromo-3,5-diclorobenzotrifluoruro (1 g, 3,4 mmoles) en 1,2 ml de tetrahidrofurano al bromuro de isopropilmagnesio (15 % en THF, 3,3 g, 3,4 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla reaccionante a -10°C durante 30 min. Se le añade la dimetilformamida (0,275 g, 3,7 mmoles) y se calienta lentamente la mezcla. Se trata la mezcla con una solución saturada de cloruro amónico y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se usa el producto en bruto sin más purificación; aceite marrón (741 mg, 89 %).

30

Compuesto intermedio Y

ácido 2,6-dicloro-4-trifluorometil-benzoico

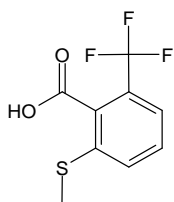
35



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 257,3 [(M-H)], con arreglo al método general del compuesto intermedio W a partir del 2,6-dicloro-4-trifluorometil-benzaldehído.

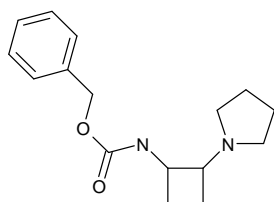
40 Compuesto intermedio Z

ácido 2-metilsulfanil-6-trifluorometil-benzoico



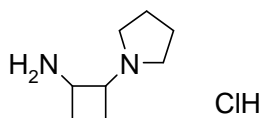
Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: $m/e = 235,0 [(M-H)^-]$, con arreglo al método general del compuesto intermedio A a partir del ácido 2-(trifluorometil)-benzoico y el disulfuro de dimetilo.

5 Compuesto intermedio AA
(2-pirrolidin-1-il-ciclobutil)-carbamato de bencilo (mezcla de diastereómeros)



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, aceite incoloro, EM: $m/e = 275,1 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general de los ejemplos 1 y 2 a partir del (2-oxo-ciclobutil)-carbamato de bencilo (CAS 406951-43-7) y la pirrolidina. No se separan los 2 diastereómeros.

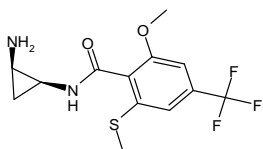
Compuesto intermedio AB
clorhidrato de la 2-pirrolidin-1-il-ciclobutilamina (mezcla de diastereómeros)



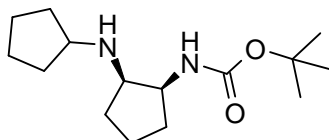
15 Se disuelve el (2-pirrolidin-1-il-ciclobutil)-carbamato de bencilo (compuesto intermedio AA, 475 mg, 1,7 mmoles) en 25 ml de metanol y HCl 4 N en dioxano (870 ml, 3,4 mmoles) y se le añade paladio al 10 % sobre carbón (184 mg, 0,17 mmoles). Se hidrogena la mezcla reaccionante con un balón de H₂ a temperatura ambiente durante una noche.
20 Se filtra el paladio sobre carbón y se evapora el disolvente. Se usa el producto en bruto sin más purificación; semisólido ligeramente amarillo (525 mg, 99 %). No se separan los 2 diastereómeros.

Compuesto intermedio AC
N-((1SR,2RS)-2-amino-ciclopropil)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, espuma ligeramente amarilla, EM: $m/e = 319,1 [(M-H)^-]$, con arreglo al método general del compuesto intermedio G a partir del cis-1,2-diaminociclopropano (CAS 45347-36-2) y el ácido 2,4-bis-(trifluorometil)-6-metoxibenzoico.



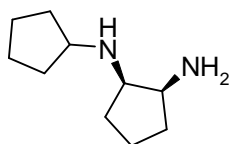
30 Compuesto intermedio AD
((1RS,2SR)-2-ciclopentilamino-ciclopentil)-carbamato de tert-butilo



5 A una solución del [(1RS, 2SR)-2-aminociclopentil-carbamato de 1,1-dimetiletilo (CAS 365996-19-6) (500 mg, 2,497 mmoles) en 10 ml de metanol se le añaden el ácido acético (0,714 ml, 12,49 mmoles) y la ciclopentanona (0,665 ml, 7,491 mmoles). Se calienta la mezcla en un baño de aceite a 50°C durante 1,5 horas. Se enfría la solución a temperatura ambiente y se le añade en porciones el cianoborhidruro sódico (370 mg, 5,0 mmoles). Se calienta la
 10 mezcla en un baño de aceite a 50°C durante 2,5 horas. Se enfría la solución en un baño de hielo y se trata mediante adición por goteo de 6 ml de NaOH 2 N. Se elimina el metanol con vacío. Se diluye la fase acuosa con agua y se extrae 3 veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el aceite en bruto a través de gel de sílice (eluyente: heptano del 0 al 100 % en acetato de etilo), obteniéndose 0,39 g (58 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón. EM (m/e): 269,3 (M+H).

Compuesto intermedio AE

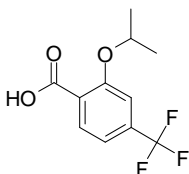
(1RS,2SR)-N-ciclopentil-ciclopentano-1,2-diamina



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido gris, EM: m/e = 169,3 [(M+H)⁺], con arreglo al método general del compuesto intermedio O a partir del ((1RS,2SR)-2-ciclopentil-amino-ciclopentil)-carbamato de tert-butilo (compuesto intermedio AD).

20 Compuesto intermedio AF

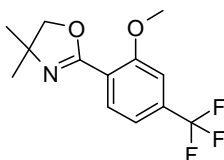
ácido 2-isopropoxi-4-trifluorometil-benzoico



25 A una solución del ácido p-(trifluorometil)salicílico (CAS 345-28-8) (500 mg, 2,271 mmoles), el 2-propanol (0,209 ml, 2,725 mmoles) y la trifenilfosfina (706,2 mg, 2,612 mmoles) en 6,5 ml de tetrahidrofurano se le añade por goteo en atmósfera de nitrógeno a 0°C una solución del azodicarboxilato de di-tert-butilo (575,2 mg, 2,498 mmoles) en 1 ml de tetrahidrofurano. Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 1,5 horas. Se le añaden 8 ml de NaOH 2 N (15,9 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante en un baño de aceite a 80°C durante 5 horas. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se extrae dos veces con 5 ml de éter.
 30 Enfriando con un baño de hielo se acidifica la fase acuosa con una solución 5 N de HCl a pH 1. Se filtra el precipitado resultante y se seca con vacío, obteniéndose 444 mg (79 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e): 247,0 (M+H+).

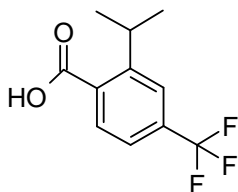
Compuesto intermedio AG

2-(2-metoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol

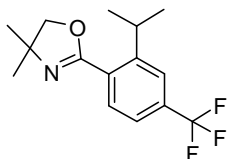


35 A una solución del 2-amino-2-metil-1-propanol (9,94 ml, 100,6 mmoles) en 100 ml de diclorometano se le añade por goteo en atmósfera de nitrógeno a 0°C una solución del cloruro de 2-metoxi-4-trifluorometil-benzoilo (12 g, 50,29 mmoles) en 30 ml de diclorometano. La temperatura sube a 7°C. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se vierte la mezcla sobre 200 ml de agua. Se separa la fase orgánica y se vuelve a extraer la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 15,34 g de un aceite anaranjado. Se enfría a 10°C una solución de este compuesto intermedio en 150 ml de diclorometano. Se añade por goteo el cloruro de tionilo (11,2 ml, 154,5 mmoles). La temperatura sube a 15°C. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añade por goteo esta solución a 350 ml de una solución 2 M enfriada de Na₂CO₃. Se diluye la emulsión con 200 ml de agua y se filtra para separar el sólido blanco. Se separa la fase orgánica y se vuelve a extraer la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen los extractos, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose
 45 13,16 g (93,5 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (m/e): 274,2 (M+H⁺).

Compuesto intermedio AH
 ácido 2-isopropil-4-trifluorometil-benzoico



Paso 1. Obtención del 2-(2-isopropil-4-trifluorometil-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol



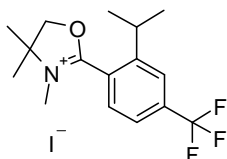
5

A una solución enfriada (0°C) del 2-(2-metoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol (compuesto intermedio AG) (1,0 g, 3,66 mmoles) en 6,0 ml de THF, se le añade por goteo una solución 1 M de bromuro de isopropilmagnesio en THF (11,0 ml, 10,98 mmoles), manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. Se enfría la mezcla en un baño de hielo y se trata por goteo con 25 ml de una solución saturada de NH₄Cl. Se le añade acetato de etilo. Se separa la fase orgánica y se vuelve a extraer la fase acuosa una vez con acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el aceite en bruto a través de gel de sílice (eluyente: heptano del 0 al 20 % en acetato de etilo), obteniéndose 0,95 g (91 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (m/e): 286,1 (M+H).

10

15

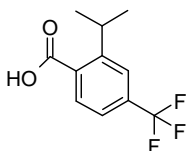
Paso 2. Obtención del yoduro de 2-(2-isopropil-4-trifluorometil-fenil)-3,4,4-trimetil-4,5-dihidro-oxazol-3-io



A una solución del 2-(2-isopropil-4-trifluorometil-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol (paso 1) (950 mg, 3,33 mmoles) en 8,0 ml de acetona se le añade el yodometano (2,1 ml, 33,3 mmoles). Se calienta la mezcla en un baño de aceite a 55°C durante 48 horas. Se elimina el disolvente con vacío. Se agita el sólido en éter, se filtra y se seca, obteniéndose 1,27 g (89 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e): 300,4 (M).

20

Paso 3. Obtención del ácido 2-isopropil-4-trifluorometil-benzoico

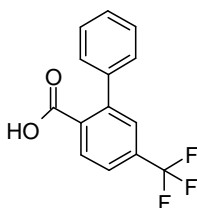


25

A una solución del yoduro de 2-(2-isopropil-4-trifluorometil-fenil)-3,4,4-trimetil-4,5-dihidro-oxazol-3-io (paso 2) (1,26 g, 2,949 mmoles) en 12 ml de metanol se le añade una solución 5 N de NaOH (11,8 ml, 58,98 mmoles). Se agita la mezcla en un baño de aceite a 75°C durante 3 horas. Se enfría la solución en un baño de hielo y se acidifica a pH 1 con una solución 5 N de HCl. Se elimina el metanol con vacío. Se agita la suspensión en un baño de hielo. Se filtra el sólido, se lava con agua y se seca con vacío, obteniéndose 618 mg (90%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e): 231,1 (M-H).

30

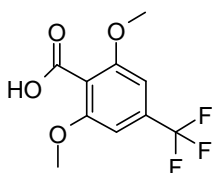
Compuesto intermedio AI
 ácido 5-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico



- 5 Se agita a temperatura ambiente durante 48 horas una mezcla del ácido 2-yodo-4-trifluorometil-benzoico (CAS: 54507-44-7) (300 mg, 0,949 mmoles), el ácido fenilborónico (239 mg, 1,898 mmoles), el carbonato sódico (302 mg, 2,847 mmoles) y el acetato de paladio (II) (10,7 mg, 0,0475 mmoles) en 4,5 ml de agua. Se filtra la mezcla y se acidifica el líquido filtrado con HCl del 37 %. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se filtra el sólido, se lava con agua y se seca con vacío, obteniéndose 225 mg (89 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM (m/e): 264,9 (M+H⁺).

Compuesto intermedio AJ

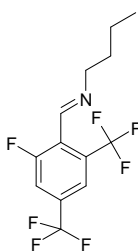
- 10 ácido 2,6-dimetoxi-4-trifluorometil-benzoico



- 15 En atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente, a una solución de hidróxido sódico (5,66 g, 141,4 mmoles) en 33 ml de agua y 33 ml de etanol se le añade el 2,6-dimetoxi-4-trifluorometil-benzonitrilo (CAS: 51271-36-4) (3,27 g, 14,14 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante en un baño de aceite a 90°C durante 37 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se le añaden 130 ml de agua. Se recoge el producto por filtración y se seca, obteniéndose 3,05 g de un sólido blanco mate. En atmósfera de nitrógeno y a 0°C, a una solución del ácido nitrosilsulfúrico (15,6 g, 110,2 mmoles) en 9,5 ml de agua se le añade por goteo una suspensión del material obtenido anteriormente en 19 ml de diclorometano. Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 4,5 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo y se extrae con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se secan, obteniéndose 1,51 g de producto. Se filtra la fase acuosa y se seca el sólido blanco, obteniéndose 1,36 g de producto. Se mezclan ambos productos, obteniéndose 2,87 g (93,7 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e): 249,1 (M-H).

25 Compuesto intermedio AK

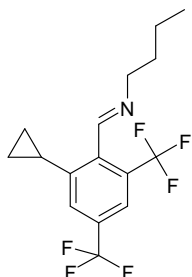
- butil-[1-(2-fluor-4,6-bis-trifluorometil-fenil)-metilideno]-amina



- 30 Se disuelve el 2-fluor-4,6-bis(trifluorometil)-benzaldehído (10 g, 38 mmoles) en 30 ml de tolueno. Se le añaden el ácido p-toluenosulfónico (140 mg, 0,74 mmoles) y la N-butilamina (2,94 g, 40 mmoles). Se mantiene la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche. Se extrae la mezcla con una solución 2 N de carbonato sódico y acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se emplea el material en bruto, aceite anaranjado (12 g, >100%), sin más purificación.

35 Compuesto intermedio AL

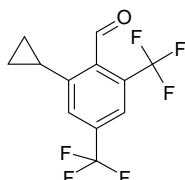
- butil-[1-(2-ciclopropil-4,6-bis-trifluorometil-fenil)-metilideno]-amina



- 5 Se añade el bromuro de ciclopropilo (3,84 g, 32 mmoles) al magnesio (771 mg, 32 mmoles) en 20 ml de éter de dietilo y se mantiene a reflujo durante 10 min. Se añaden el cloruro de manganeso (II) (160 mg, 1,27 mmoles) y la butil-[1-(2-fluor-4,6-bis-trifluormetil-fenil)-metilideno]-amina (compuesto intermedio AK, 4 g, 13 mmoles). Se mantiene la mezcla reaccionante a reflujo durante 2 h. Se trata la mezcla reaccionante con 8 ml de agua y se filtra a través de Dicalite. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se emplea el material en bruto, aceite marrón (3,54 g, 82%), sin más purificación.

Compuesto intermedio AM

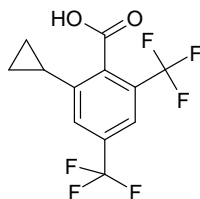
- 10 2-ciclopropil-4,6-bis-trifluormetil-benzaldehído



- 15 Se disuelve la butil-[1-(2-ciclopropil-4,6-bis-tri-fluormetil-fenil)-metilideno]-amina en bruto (compuesto intermedio AL, 3,54 g, 10,5 mmoles) en 8 ml de agua. Se le añade ácido clorhídrico (25%, 0,49 ml) y se mantiene la mezcla a reflujo durante 2 h. Se extrae la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se emplea el material en bruto, aceite marrón (1,01 g, 34%), sin más purificación.

Compuesto intermedio AN

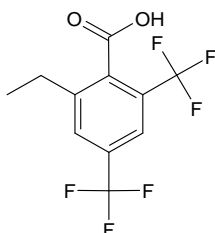
ácido 2-ciclopropil-4,6-bis-trifluormetil-benzoico



- 20 Se disuelve el 2-ciclopropil-4,6-bis-trifluormetil-benzaldehído en bruto (compuesto intermedio AM, 1,01 g, 3,58 mmoles) en 8,5 ml de alcohol tert-butílico y 4,5 ml de 2-metil-2-buteno. Se añade a 0°C una solución de clorito sódico (340 mg, 3,76 mmoles) y dihidrogenofosfato sódico (451 mg, 3,76 mmoles) en 3 ml de agua. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporan los disolventes. Se recoge el residuo
- 25 en NaOH 1 N y se extrae dos veces con éter de metilo y tert-butilo. Se ajusta la fase acuosa a pH 2 por adición de HCl del 25 % y se extrae dos veces con éter de metilo y tert-butilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. El material en bruto, sólido blanco mate (1,01 g, 54%) se usa sin más purificación.

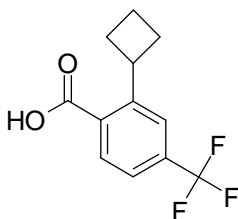
30 Compuesto intermedio AO

ácido 2-etil-4,6-bis-trifluormetil-benzoico



- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: m/e = 285,2 [(M-H)], con arreglo al método general del compuesto intermedio A a partir del ácido 2,4-bis(trifluor-metil)benzoico y el yodometano.

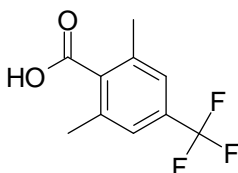
Compuesto intermedio AP
 ácido 2-ciclobutil-4-trifluorometil-benzoico



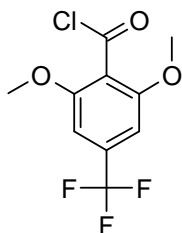
- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: $m/e = 243,0 [(M-H)^-]$, con arreglo al método general del compuesto intermedio K a partir del 2-yodo-4-trifluorometil-benzoato de metilo y el bromuro de ciclobutil-cinc y posterior saponificación con hidróxido sódico.

Compuesto intermedio AQ
 ácido 2,6-dimetil-4-trifluorometil-benzoico

- 10



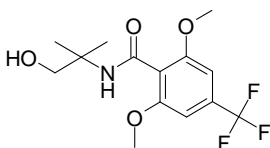
Paso 1. Obtención del cloruro de 2,6-dimetoxi-4-trifluorometil-benzoilo



- 15 En atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente, a una suspensión de 14,47 g (57,84 mmoles) del ácido 2,6-dimetoxi-4-trifluorometil-benzoico (compuesto intermedio AJ) en 160 ml de tolueno, que contiene cuatro gotas de DMF, se le añaden 42 ml (578,4 mmoles) de cloruro de tionilo. Se calienta la mezcla en un baño de aceite a 85°C durante 3 horas. Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose 15,37 g (rendimiento: 98,9 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate.

20

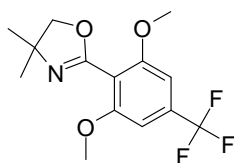
Paso 2. Obtención de la N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2,6-dimetoxi-4-trifluorometil-benzamida



- 25 En atmósfera de nitrógeno y a 0°C, a una solución de 3,7 ml (37,22 mmoles) del 2-amino-2-metil-1-propanol en 42 ml de diclorometano se le añade por goteo una solución de 5 g (18,61 mmoles) del cloruro de 2,6-dimetoxi-4-trifluorometil-benzoilo en 12 ml de diclorometano. La temperatura sube a 7°C. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se vierte la mezcla sobre 75 ml de agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 5,66 g (rendimiento: 94,6 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM (m/e): 322,2 ($M+H^+$).

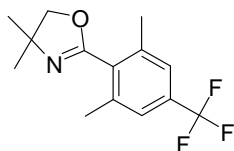
30

Paso 3. Obtención del 2-(2,6-dimetoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol

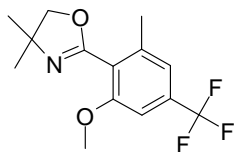


Se enfría a 10°C una solución de 5,66 g (17,62 mmoles) de la N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2,6-dimetoxi-4-trifluorometil-benzamida en 60 ml de diclorometano. Se añaden por goteo 3,8 ml (52,85 mmoles) del cloruro de tionilo. La temperatura sube a 15°C. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añade por goteo la solución a 130 ml de una solución 2 M enfriada de carbonato sódico. Se diluye la emulsión con agua y se filtra para eliminar el sólido blanco. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el sólido ligeramente amarillo en bruto (5,27 g) por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (70 g) eluyendo con un gradiente de n-heptano en acetato de etilo (del 0 al 50 %), obteniéndose 4,8 g (rendimiento: 89,8 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e): 304,2 (M+H⁺).

Paso 4. Obtención del 2-(2,6-dimetil-4-trifluorometil-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol (compuesto A)

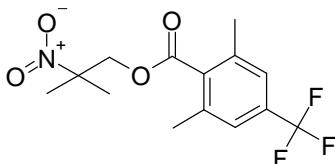


y el 2-(2-metoxi-6-metil-4-trifluorometil-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol (compuesto B)



A una solución a 0°C de 1,5 g (4,946 mmoles) del 2-(2,6-dimetoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol en 9 ml de tetrahidrofurano sobre tamices moleculares se le añaden por goteo 9,89 ml (29,68 mmoles) de una solución 3 M de bromuro de metilmagnesio en éter de dietilo, manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se calienta en un baño de aceite a 70°C durante 24 horas. Se enfría la mezcla en un baño de hielo y se trata con 60 ml de una solución saturada de amoníaco. Se añade el acetato de etilo. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa una vez con acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el aceite anaranjado en bruto (1,38 g) por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de n-heptano en acetato de etilo (del 0 al 35 %), obteniéndose 419 mg (rendimiento: 31,2 %) del 2-(2,6-dimetil-4-trifluorometil-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol (compuesto A) en forma de sólido blanco. EM (m/e): 272,2 (M+H⁺) y 532 mg (rendimiento: 37,4 %) del 2-(2-metoxi-6-metil-4-trifluorometil-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol (compuesto B) en forma de aceite incoloro. EM (m/e): 288,1 (M+H⁺)

Paso 5. Obtención del 2,6-dimetil-4-trifluorometil-benzoato de 2-metil-2-nitro-propilo



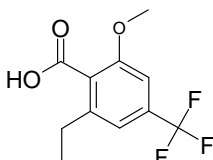
A una solución de 415 mg (1,530 mmoles) del 2-(2,6-dimetil-4-trifluorometil-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol en 17 ml de acetonitrilo se le añaden a temperatura ambiente 15,3 ml (0,0061 mmoles) de una solución acuosa 0,4 mM de Na₂-EDTA. Se añaden en una vez 1,4 ml (15,30 mmoles) de la 1,1,1-trifluoroacetona con una jeringuilla enfriada previamente. Se añade en porciones durante un período de 15 minutos una mezcla de 3,86 g (45,90 mmoles) de bicarbonato sódico y 9,41 g (15,30 mmoles) de Oxone. Se agita la mezcla durante 30 minutos. Se diluye la mezcla reaccionante con 90 ml de agua. Se extrae la fase acuosa 3 veces con diclorometano. Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 477 mg (rendimiento: 97,7 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro.

Paso 6. Obtención del ácido 2,6-dimetil-4-trifluorometil-benzoico

A una solución de 475 mg (1,488 mmoles) del 2,6-dimetil-4-trifluorometil-benzoato de 2-metil-2-nitro-propilo en 4,7 ml de dioxano se le añaden 3 ml (14,88 mmoles) de una solución acuosa 5 M de NaOH. Se calienta la mezcla en un baño de aceite a 100°C durante 24 horas. Se elimina el dioxano con vacío. Se diluye el residuo con agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se acidifica la fase acuosa con HCl 5 N y se extrae 3 veces con diclorometano. Se reúnen los extractos de diclorometano, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 301 mg (rendimiento: 92,7 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e): 217,1 (M-H).

Compuesto intermedio AR

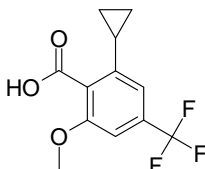
10 ácido 2-etil-6-metoxi-4-trifluorometil-benzoico



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 247,0 (M-H), con arreglo al método descrito para el compuesto intermedio AQ a partir del 2-(2,6-dimetoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol empleando el bromuro de etilmagnesio como reactivo de Grignard.

Compuesto intermedio AS

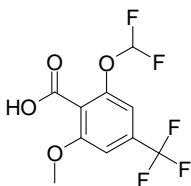
15 ácido 2-ciclopropil-6-metoxi-4-trifluorometil-benzoico



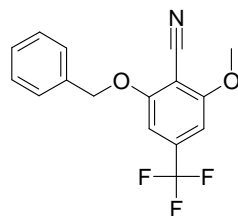
Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate, EM: m/e = 258,9 (M-H), con arreglo al método descrito para el compuesto intermedio AQ a partir del 2-(2,6-dimetoxi-4-trifluorometil-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol empleando el bromuro de ciclopropilmagnesio como reactivo de Grignard.

Compuesto intermedio AT

25 ácido 2-difluorometoxi-6-metoxi-4-trifluorometil-benzoico

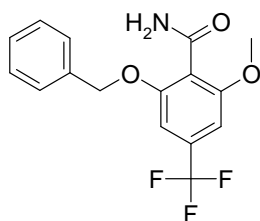


Paso 1. Obtención del 2-benciloxi-6-metoxi-4-trifluorometil-benzonitrilo



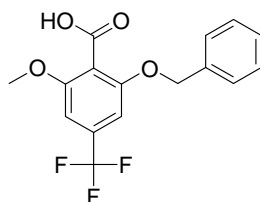
En atmósfera de argón y a 0°C, a una solución de 200 mg (0,813 mmoles) del 2-metoxi-6-nitro-4-trifluorometil-benzonitrilo en 2 ml de dioxano se le añaden 425,3 µl (4,065 mmoles) de alcohol bencilico y después se añade por goteo una solución de 82,2 mg (1,260 mmoles) de hidróxido potásico en 600 µl de agua. Se agita la mezcla a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo. Se filtra la suspensión resultante y se seca con vacío, obteniéndose 196 mg (rendimiento: 78,5 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

Paso 2. Obtención de la 2-benciloxi-6-metoxi-4-trifluorometil-benzamida



5 En atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente, a una solución de 254 mg (6,350 mmoles) de hidróxido sódico en 2 ml de agua y 2 ml de etanol se le añaden 195 mg (0,635 mmoles) del 2-benciloxi-6-metoxi-4-trifluorometilbenzonitrilo. Se calienta la mezcla reaccionante en un baño de aceite a 90°C durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se le añaden 7 ml de agua. Se recoge el producto por filtración y se seca, obteniéndose 192 mg (rendimiento: 93 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e): 326,3 (MH+).

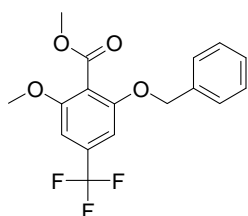
10 Paso 3. Obtención del ácido 2-benciloxi-6-metoxi-4-trifluorometilbenzoico



15 En atmósfera de nitrógeno y a 0°C, a una solución de 1,81 g (12,81 mmoles) del ácido nitrosilsulfúrico en 1,5 ml de agua se le añade por goteo una suspensión de 463 mg (1,423 mmoles) de la 2-benciloxi-6-metoxi-4-trifluorometilbenzamida en 2,9 ml del diclorometano. Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 4 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo y se extrae con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el sólido en bruto por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (20 g) eluyendo con un gradiente de n-heptano en acetato de etilo (0 % => 100 % en 15 minutos), obteniéndose 431 mg (rendimiento: 64,9 % del rendimiento teórico) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e): 325,1 (M-H)

20

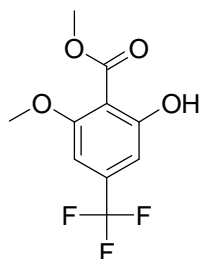
Paso 4. Obtención del 2-benciloxi-6-metoxi-4-trifluorometilbenzoato de metilo



25 En atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente, a una solución de 380 mg (1,165 mmoles) del ácido 2-benciloxi-6-metoxi-4-trifluorometilbenzoico en 3,8 ml de N,N-dimetilformamida se le añaden 177,1 mg (1,281 mmoles) de carbonato potásico y 87,2 µl (1,398 mmoles) de yoduro de metilo. Se agita la mezcla en atmósfera de nitrógeno durante 3 días. Se vierte la mezcla sobre agua. Se extrae la fase acuosa una vez con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica una vez con agua, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el aceite ligeramente amarillo en bruto (410 mg) por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (10 g) eluyendo con un gradiente de n-heptano en acetato de etilo (0% => 10% en 15 minutos), obteniéndose 352 mg (rendimiento: 88,8 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro, que cristaliza en reposo. EM (m/e): 341,2 (MH+).

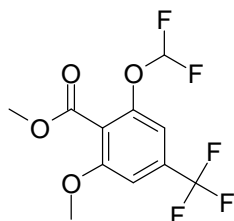
30

Paso 5. Obtención del 2-hidroxí-6-metoxi-4-trifluorometilbenzoato de metilo



5 En atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente, a una solución de 60 mg (0,176 mmoles) del 2-benciloxi-6-metoxi-4-trifluorometil-benzoato de metilo en 1 ml de etanol se le añaden 8 mg (0,0071 mmoles) de Pd al 10 % sobre C. Se agita la mezcla en atmósfera de hidrógeno y a temperatura ambiente durante 4 horas. Se filtra el catalizador, se lava con diclorometano y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose 38 mg (rendimiento: 86,1 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e): 249,0 (M-H).

Paso 6. Obtención del 2-difluorometoxi-6-metoxi-4-trifluorometil-benzoato de metilo



10 En atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente, a una solución de 35 mg (0,140 mmoles) del 2-hidroxi-6-metoxi-4-trifluorometil-benzoato de metilo en 350 µl de N,N-dimetil-formamida se le añaden 29 mg (0,210 mmoles) de carbonato potásico y después se le añaden por goteo 18,1 µl (0,168 mmoles) de clordifluoracetato de metilo. Se calienta la mezcla reaccionante en un baño de aceite a 65°C durante 22 horas. Se le añaden agua y acetato de etilo. Se separan las dos fases y se lava la fase orgánica 3 veces con agua. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el aceite marrón en bruto (49 mg) por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (10 g) eluyendo con un gradiente de n-heptano en acetato de etilo (0% => 10% en 15 minutos), obteniéndose 16 mg (rendimiento: 38,1 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo.

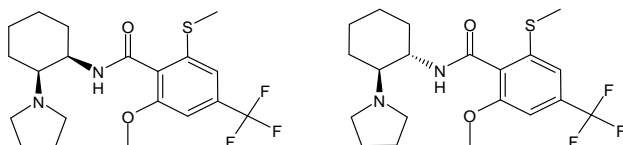
Paso 7. Obtención del ácido 2-difluorometoxi-6-metoxi-4-trifluorometil-benzoico

25 Sobre tamices moleculares y a temperatura ambiente, a una solución de 85 mg (0,283 mmoles) del ácido 2-difluorometoxi-6-metoxi-4-trifluorometil-benzoico en 1,6 ml de dioxano se le añade una solución de 20,75 mg (0,849 mmoles) de LiOH en 0,8 ml de agua. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se eliminan los disolventes con vacío. Se disuelve el residuo en agua y se extrae con éter de dietilo. Se acidifica la fase acuosa con HCl 5M a pH 1 y se extrae 3 veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 12,5 mg (rendimiento: 15,4 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite. EM (m/e): 284,9 (M-H)

30 Síntesis de los compuestos de los ejemplos

Ejemplos 1 y 2

35 cis-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(2-oxo-ciclo-hexil)-4-trifluorometil-benzamida y trans-2-metoxi-6-metil-sulfanil-N-2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluorometil-benzamida

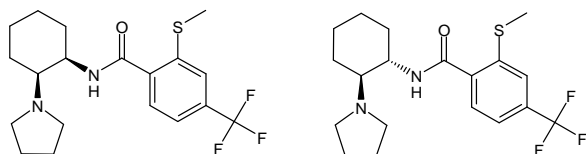


y Se disuelve la 2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(2-oxo-ciclo-hexil)-4-trifluorometil-benzamida (compuesto intermedio B, 380 mg, 1,05 mmoles) en 10 ml de tetrahidrofurano. Se le añaden el ácido acético (145 mg, 2,4 mmoles) y la pirrolidina (97 mg, 1,4 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente 1 h. Se le añade el

- 5 triacetoxiborhidruro sódico (290 mg, 1,4 mmoles) y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se extrae la mezcla con una solución 2 N de carbonato sódico y acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice (diclorometano/metanol/amoniaco = 100:0:0 → 140:10:1), obteniéndose la *cis*-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida en forma de sólido ligeramente amarillo (125 mg, 28 %), EM: $m/e = 417,3 [(M+H)^+]$ y la *trans*-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida en forma de sólido ligeramente amarillo (28 mg, 6%), EM: $m/e = 417,3 [(M+H)^+]$.

Ejemplos 3 y 4

- 10 *cis*-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida y *trans*-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida

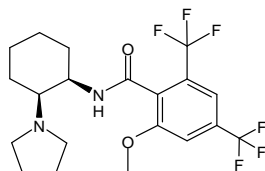


y

- 15 Se obtienen la *cis*-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida, aceite incoloro, EM: $m/e = 387,2 [(M+H)^+]$, y la *trans*-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida, sólido blanco, EM: $m/e = 387,2 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general de los ejemplos 1 y 2 a partir de la 2-metilsulfanil-N-(2-oxociclohexil)-4-trifluormetil-benzamida (compuesto intermedio D) y la pirrolidina.

Ejemplo 5

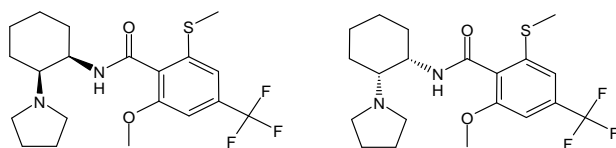
- 20 *cis*-2-metoxi-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida



- 25 Se disuelve el ácido 2,4-bis(trifluormetil)-6-metoxi-benzoico (200 mg, 0,69 mmoles) en 5 ml de dimetilformamida. Se le añaden la N,N-diisopropil-etil-amina (359 mg, 2,8 mmoles) y el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (264 mg, 0,69 mmoles). Después de 5 minutos de agitación a temperatura ambiente se añade el diclorhidrato de la *cis*-2-pirrolidin-1-il-ciclohexilamina (compuesto intermedio F) (171 mg, 0,71 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el disolvente. Se recoge el residuo en una solución 2 N de carbonato sódico y acetato de etilo y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice (diclorometano/metanol/amoniaco 100:0:0 → 140:10:1), obteniéndose la *cis*-2-metoxi-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida en forma de sólido blanco (158 mg, 52 %), EM: $m/e = 439,2 [(M+H)^+]$.

Ejemplos 6 y 7

- 35 (-)-*cis*-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida y (+)-*cis*-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida



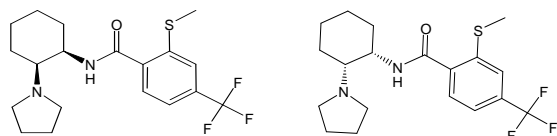
y

- Se separa la *cis*-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida (ejemplo 1) en una columna Chiralpak AD con isopropanol al 8 % en heptano. El primer enantiómero eluido es la (-)-*cis*-2-metoxi-6-

metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluor-metil-benzamida y el segundo enantiómero es la (+)-cis-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclo-hexil)-4-trifluormetil-benzamida. No se determina la estereoquímica absoluta.

Ejemplos 8 y 9

- 5 (-)-cis-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclo-hexil)-4-trifluormetil-benzamida y (+)-cis-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida

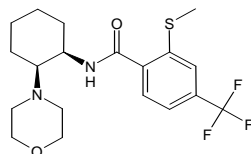


y

- 10 Se separa la cis-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida (ejemplo 3) en una columna Chiralpak AD con isopropanol al 20 % en heptano. El primer enantiómero eluido es la (-)-cis-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida y el segundo enantiómero es la (+)-cis-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida. No se determina la configuración absoluta.

Ejemplo 10

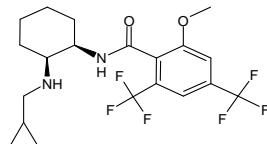
- 15 cis-2-metilsulfanil-N-(2-morfolin-4-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida



- 20 Se disuelve la cis-N-(2-amino-ciclohexil)-2-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida (compuesto intermedio G) (264 mg, 0,79 mmoles) en 15 ml de acetonitrilo. Se le añaden el carbonato potásico (549 mg, 4 mmoles) y el éter de bis(2-bromoetilo) (239 mg, 1 mmol) y se mantiene la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche. Se evapora el disolvente. Se recoge el residuo en agua y acetato de etilo y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice (diclorometano/metanol/amoníaco 100:0:0 → 140:10:1), obteniéndose la cis-2-metilsulfanil-N-(2-morfolin-4-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida en forma de goma ligeramente amarilla (218 mg, 68 %), EM: m/e = 403,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 11

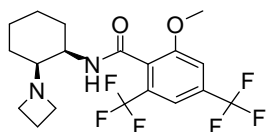
cis-N-[2-(ciclopropilmetil-amino)-ciclohexil]-2-metoxi-4,6-bis-trifluormetil-benzamida



- 30 Se disuelve la cis-N-(2-amino-ciclohexil)-2-metoxi-4,6-bis-trifluormetil-benzamida (compuesto intermedio H) (200 mg, 0,05 mmoles) en 10 ml de metanol. Se le añaden el ácido acético (0,156 mg, 2,6 mmoles) y el ciclopropanocarboxaldehído (73 mg, 1 mmol) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se le añade el triacetoxiborhidruro sódico (221 mg, 1 mmol) y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se extrae la mezcla con una solución 2 N de carbonato sódico y acetato de etilo. Se reúnen las
- 35 fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se cristaliza en éter de diisopropilo y una pequeña cantidad de diclorometano, obteniéndose la cis-N-[2-(ciclopropilmetil-amino)-ciclohexil]-2-metoxi-4,6-bis-trifluormetil-benzamida en forma de sólido blanco (83 mg, 36 %), EM: m/e = 439,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 12

- 40 cis-N-(2-azetidín-1-il-ciclohexil)-2-metoxi-4,6-bis-trifluormetil-benzamida

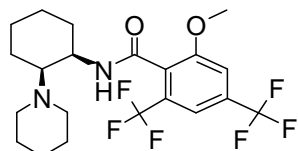


Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 425,2 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 10 a partir de la cis-N-(2-amino-ciclo-hexil)-2-metoxi-4,6-bis-trifluormetil-benzamida (compuesto intermedio H) y el 1,3-dibromopropano.

5

Ejemplo 13

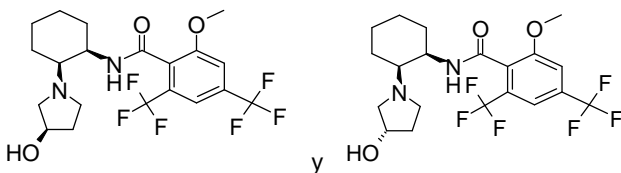
cis-2-metoxi-N-(2-piperidin-1-il-ciclohexil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: $m/e = 453,2 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 10 a partir de la cis-N-(2-amino-ciclohexil)-2-metoxi-4,6-bis-trifluormetil-benzamida (compuesto intermedio H) y el 1,5-dibromopentano.

Ejemplos 14 y 15

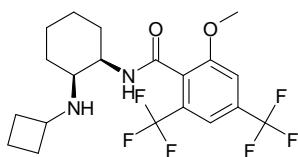
15 N-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-ciclohexil]-2-metoxi-4,6-bis-trifluormetil-benzamida (2 diastereómeros)



20 Se obtienen los compuestos epigrafiados, ambos sólidos ligeramente amarillos, EM: $m/e = 455,3 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 10 a partir de la cis-N-(2-amino-ciclohexil)-2-metoxi-4,6-bis-trifluormetil-benzamida (compuesto intermedio H) y el 1,4-dibromo-2-butanol. Se pueden separar los 2 diastereómeros por cromatografía de columna sin embargo no se asigna la configuración relativa.

Ejemplo 16

cis-N-(2-ciclobutilamino-ciclohexil)-2-metoxi-4,6-bis-trifluormetil-benzamida



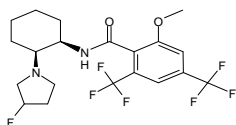
25

Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate, EM: $m/e = 439,2 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 11 a partir de la cis-N-(2-amino-ciclohexil)-2-metoxi-4,6-bis-trifluormetil-benzamida (compuesto intermedio H) y la ciclobutanona.

30

Ejemplo 17

N-[(2-(3-fluor-pirrolidin-1-il)-ciclohexil)-2-metoxi-4,6-bis-trifluormetil-benzamida (mezcla de diastereómeros)

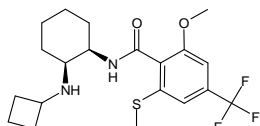


35 Se disuelve la N-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-ciclo-hexil]-2-metoxi-4,6-bis-trifluormetil-benzamida (mezcla de 2 diastereómeros, ejemplos 14 y 15) (200 mg, 0,44 mmoles) en 5 ml de diclorometano. Se añade a -78°C el trifluoruro de bis-(2-metoxietil)amino-azufre (205 mg, 0,88 mmoles). Se calienta lentamente la mezcla reaccionante y se agita a

- temperatura ambiente durante una noche. Se extrae la mezcla reaccionante con NaOH 1 N y diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice (diclorometano/metanol 100:0 → 95:5), obteniéndose la N-[(2-(3-fluor-pirrolidin-1-il)-ciclohexil)-2-metoxi-4,6-bis-trifluormetil-benzamida como una mezcla de diastereómeros, que no se separa; sólido blanco (49 mg, 24 %), EM: m/e = 457,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 18

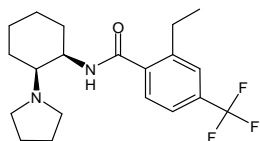
cis-N-(2-ciclobutilamino-ciclohexil)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, amorfo incoloro, EM: m/e = 417,2 [(M+H)⁺], con arreglo al método general del ejemplo 11 a partir de la cis-N-(2-amino-ciclohexil)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida (compuesto intermedio I) y la ciclobutanona.

Ejemplo 19

cis-2-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluor-metil-benzamida

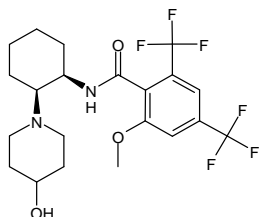


- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: m/e = 369,2 [(M+H)⁺], con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir del diclorhidrato de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclohexilamina (compuesto intermedio F) y el ácido 2-etil-4-(trifluormetil)-benzoico (CAS 854531-63-8).

Ejemplo 20

cis-N-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-ciclohexil]-2-metoxi-4,6-bis-trifluormetil-benzamida

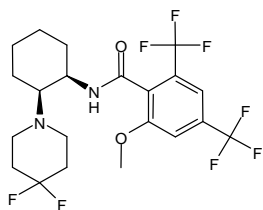
25



- 30 Se disuelve la cis 2-metoxi-N-2-(4-oxo-piperidin-1-il)-ciclohexil]-4,6-bis-trifluormetil-benzamida (compuesto intermedio J) (108 mg, 0,23 mmoles) en 5 ml de metanol. Se le añade el borhidruro sódico (16 mg, 0,42 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante 2 h. Se extrae la mezcla reaccionante con una solución saturada de bicarbonato sódico y diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. El producto en bruto es la cis-N-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-ciclohexil]-2-metoxi-4,6-bis-trifluormetil-benzamida pura, espuma amarilla (101 mg, 93 %), EM: m/e = 469,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 21

- 35 N-[(1RS,2SR)-2-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-ciclo-hexil]-2-metoxi-4,6-bis-trifluormetil-benzamida

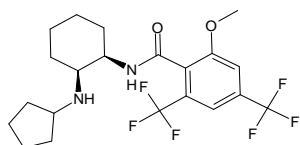


Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: $m/e = 489,3 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 17 a partir de la cis-2-metoxi-N-2-(4-oxo-piperidin-1-il)-ciclohexil]-4,6-bis-trifluorometil-benzamida (compuesto intermedio J) y el trifluoruro de bis(2-metoxietil)amino-azufre.

5

Ejemplo 22

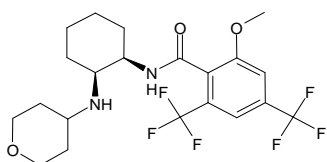
N-((1RS,2SR)-2-ciclopentilamino-ciclohexil)-2-metoxi-4,6-bis-trifluorometil-benzamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, espuma blanca mate, EM: $m/e = 453,2 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 11 a partir de la cis-N-(2-amino-ciclohexil)-2-metoxi-4,6-bis-trifluorometil-benzamida (compuesto intermedio H) y la ciclopentanona.

Ejemplo 23

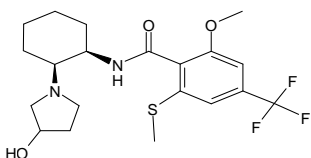
15 2-metoxi-N-[(1RS,2SR)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-ciclohexil]-4,6-bis-trifluorometil-benzamida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, espuma blanca mate, EM: $m/e = 469,3 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 11 a partir de la cis-N-(2-amino-ciclohexil)-2-metoxi-4,6-bis-trifluorometil-benzamida (compuesto intermedio H) y la tetrahidro-4H-piran-4-ona.

Ejemplo 24

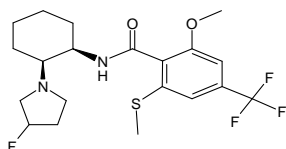
cis-N-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-ciclohexil]-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida (mezcla de 2 diastereómeros)



25

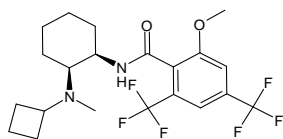
Se obtiene el compuesto epigrafiado, espuma ligeramente amarilla, EM: $m/e = 433,2 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 10 a partir de la *cis*-N-(2-amino-ciclo-hexil)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida (compuesto intermedio I) y el 1,4-dibromo-2-butanol. No se separan los dos diastereómeros.

- 5 Ejemplo 25
cis-N-[2-(3-fluor-pirrolidin-1-il)-ciclohexil]-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida (mezcla de 2 diastereómeros)



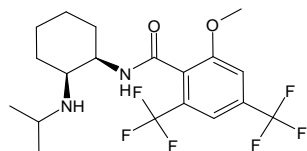
- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 435,3 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 17 a partir de la *cis*-N-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-ciclohexil]-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida (ejemplo 24) y el trifluoruro de bis(2-metoxietil)amino-azufre. No se separan los dos diastereómeros.

- 15 Ejemplo 26
 N-[(1RS,2SR)-2-(ciclobutil-metil-amino)-ciclohexil]-2-metoxi-4,6-bis-trifluorometil-benzamida



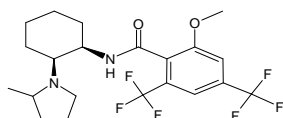
- 20 Se disuelve la *cis*-N-(2-ciclobutilamino-ciclohexil)-2-metoxi-4,6-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 16, 118 mg, 0,27 mmoles) en 2 ml de ácido fórmico. Se le añade el formaldehído (al 36 % en agua, 0,06 ml, 0,81 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 110°C durante una noche. Se basicifica la mezcla reaccionante por adición lenta de 10 ml de una solución 1 N de carbonato sódico. Se extrae la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice (diclorometano/metanol/amoniaco 100:0:0 → 110:10:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (46 mg, 38 %), EM: $m/e = 453,2 [(M+H)^+]$.

- 25 Ejemplo 27
 N-((1RS,2SR)-2-isopropilamino-ciclohexil)-2-metoxi-4,6-bis-trifluorometil-benzamida



- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, espuma blanca mate, EM: $m/e = 427,2 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 11 a partir de la *cis*-N-(2-amino-ciclohexil)-2-metoxi-4,6-bis-trifluorometil-benzamida (compuesto intermedio H) y acetona.

- 35 Ejemplo 28
cis-2-metoxi-N-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-ciclo-hexil]-4,6-bis-trifluorometil-benzamida (mezcla de 2 diastereómeros)

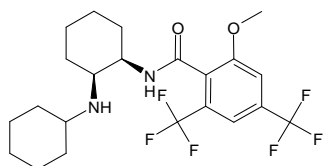


Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: $m/e = 453,2 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 10 a partir de la *cis*-N-(2-amino-ciclohexil)-2-metoxi-4,6-bis-trifluorometil-benzamida (compuesto intermedio H) y el 1,4-dibromopentano. No se separan los dos diastereómeros.

5

Ejemplo 29

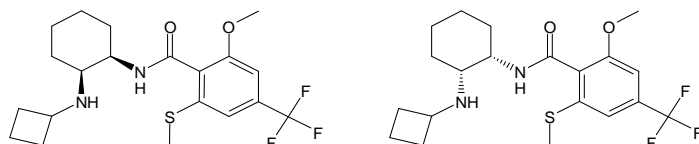
N-((1RS,2SR)-2-ciclohexilamino-ciclohexil)-2-metoxi-4,6-bis-trifluorometil-benzamida



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 467,2 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 11 a partir de la *cis*-N-(2-amino-ciclohexil)-2-metoxi-4,6-bis-trifluorometil-benzamida (compuesto intermedio H) y la ciclohexanona.

Ejemplos 30 y 31

- 15 (+)-*cis*-N-(2-ciclobutilamino-ciclohexil)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida y (-)-*cis*-N-(2-ciclobutilamino-ciclohexil)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida

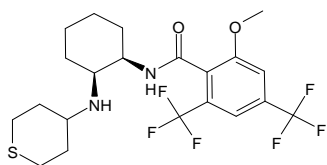


y

- 20 Se separa la *cis*-N-(2-ciclobutilamino-ciclohexil)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida (ejemplo 18) en una columna Chiralpak AD con etanol al 5 % en heptano. El primer enantiómero eluido es la (+)-*cis*-N-(2-ciclobutilamino-ciclohexil)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida y el segundo enantiómero es la (-)-*cis*-N-(2-ciclobutilamino-ciclohexil)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida. No se determina la configuración absoluta.

Ejemplo 32

- 25 2-metoxi-N-[(1RS,2SR)-2-(tetrahydro-tiopiran-4-il-amino)-ciclohexil]-4,6-bis-trifluorometil-benzamida

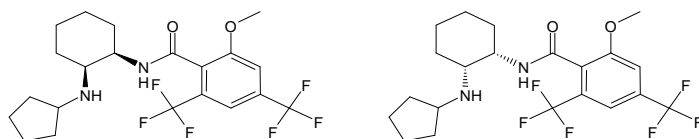


Se obtiene el compuesto epigrafiado, espuma blanca, EM: $m/e = 485,3 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 11 a partir de la cis-N-(2-amino-ciclohexil)-2-metoxi-4,6-bis-trifluorometil-benzamida (compuesto intermedio H) y la tetrahidro-4H-tiopiran-4-ona.

5

Ejemplos 33 y 34

(-)-cis-N-(2-ciclopentilamino-ciclohexil)-2-metoxi-4,6-bis-trifluorometil-benzamida y (+)-cis-N-(2-ciclopentilamino-ciclohexil)-2-metoxi-4,6-bis-trifluorometil-benzamida



10

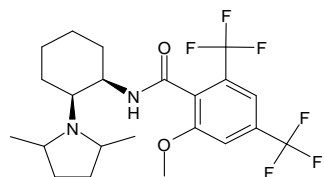
y

Se separa la cis-N-(2-ciclopentilamino-ciclohexil)-2-metoxi-4,6-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 22) en una columna Chiralpak AD con etanol al 3 % en heptano. El primer enantiómero eluido es la (-)-cis-N-(2-ciclopentilamino-ciclohexil)-2-metoxi-4,6-bis-trifluorometil-benzamida y el segundo enantiómero es la (+)-cis-N-(2-ciclopentil-amino-ciclohexil)-2-metoxi-4,6-bis-trifluorometil-benzamida. No se determina la configuración absoluta.

15

Ejemplo 35

N-[(1RS,2SR)-2-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-ciclo-hexil]-2-metoxi-4,6-bis-trifluorometil-benzamida (mezcla de 3 diastereómeros)



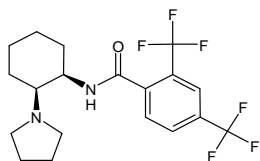
20

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: $m/e = 467,3 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 10 a partir de la cis-N-(2-amino-ciclohexil)-2-metoxi-4,6-bis-tri-fluorometil-benzamida (compuesto intermedio H) y el 2,5-dibromohexano. No se separan los 3 diastereómeros.

25

Ejemplo 36

N-((1RS,2SR)-2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-2,4-bis-tri-fluorometil-benzamida

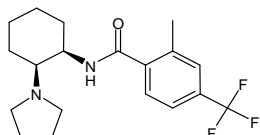


Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: $m/e = 409,3 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir del diclorhidrato de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclohexilamina (compuesto intermedio F) y el ácido 2,4-bis(trifluorometil)benzoico.

5

Ejemplo 37

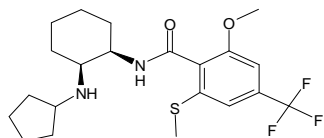
2-metil-N-((1RS,2SR)-2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluorometil-benzamida



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: $m/e = 355,2 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir del diclorhidrato de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclohexilamina (compuesto intermedio F) y el ácido 2-metil-4-trifluorometil-benzoico (CAS 23984-82-9).

Ejemplo 38

- 15 N-((1RS,2SR)-2-ciclopentilamino-ciclohexil)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida

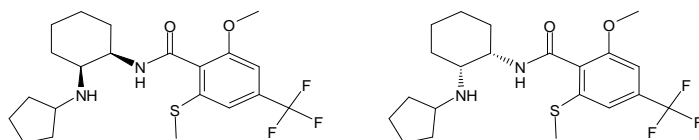


- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 431,3 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 11 a partir de la cis-N-(2-amino-ciclo-hexil)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida (compuesto intermedio I) y la ciclopentanona.

Ejemplos 39 y 40

(+)-N-(2-ciclopentilamino-ciclohexil)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluorometil-benzamida y (-)-N-(2-ciclopentil-amino-ciclohexil)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida

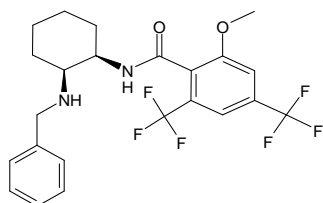
25



y

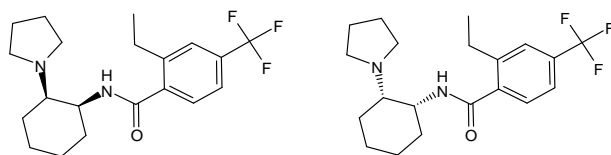
Se separa la N-((1RS,2SR)-2-ciclopentilamino-ciclo-hexil)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida (ejemplo 38) en una columna Chiralpak AD con etanol al 4 % en heptano. No se determinan la rotación óptica ni la configuración absoluta de los 2 enantiómeros.

- 5 Ejemplo 41
N-((1RS,2SR)-2-bencilamino-ciclohexil)-2-metoxi-4,6-bis-trifluorometil-benzamida



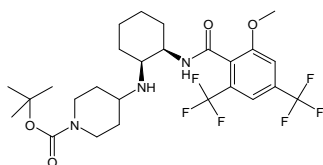
- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, goma incolora, EM: $m/e = 475,3 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 11 a partir de la cis-N-(2-amino-ciclohexil)-2-metoxi-4,6-bis-trifluorometil-benzamida (compuesto intermedio H) y el benzaldehído.

- 15 Ejemplos 42 y 43
(-)-cis-2-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-tri-fluorometil-benzamida y (+)-cis-2-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluorometil-benzamida



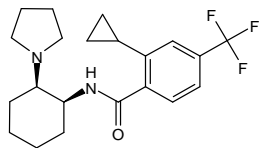
- 20 Se separa la cis-2-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclo-hexil)-4-trifluorometil-benzamida (ejemplo 19) en una columna Chiralpak AD con isopropanol al 3 % en heptano. El primer enantiómero eluido es la (-)-cis-2-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluorometil-benzamida y el segundo enantiómero es la (+)-cis-2-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluorometil-benzamida. No se determina la configuración absoluta.

- Ejemplo 44
cis-4-[2-(2-metoxi-4,6-bis-trifluorometil-benzoilamino)-ciclohexilamino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, aceite incoloro, EM: $m/e = 568,1 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 11 a partir de la cis-N-(2-amino-ciclohexil)-2-metoxi-4,6-bis-trifluorometil-benzamida (compuesto intermedio H) y la N-tert-butoxicarbonil-4-piperidona.

- 30 Ejemplo 45
cis-2-ciclopropil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluorometil-benzamida

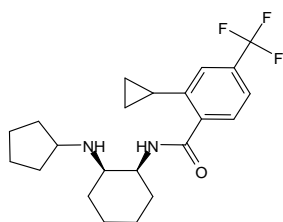


Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: $m/e = 381,3 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir del diclorhidrato de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclohexilamina (compuesto intermedio F) y el ácido 2-ciclo-propil-4-trifluorometil-benzoico (compuesto intermedio K).

5

Ejemplo 46

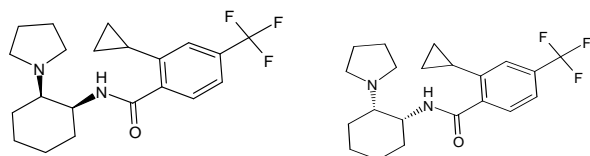
cis-N-(2-ciclopentilamino-ciclohexil)-2-ciclopropil-4-trifluorometil-benzamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido amarillo, EM: $m/e = 395,3 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 11 a partir de la cis-N-(2-amino-ciclohexil)-2-ciclopropil-4-trifluorometil-benzamida (compuesto intermedio L) y la ciclopentanona.

Ejemplos 47 y 48

15 (-)-cis-2-ciclopropil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluorometil-benzamida y (+)-cis-2-ciclopropil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluorometil-benzamida

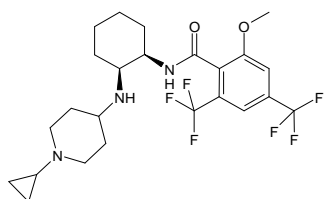


y

20 Se separa la cis-2-ciclopropil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluorometil-benzamida (ejemplo 45) en una columna Chiralpak AD con etanol al 10 % en heptano. El primer enantiómero eluido es la (-)-cis-2-ciclopropil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluorometil-benzamida y el segundo enantiómero es la (+)-cis-2-ciclopropil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluorometil-benzamida. No se determina la configuración absoluta.

Ejemplo 49

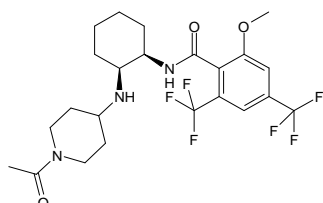
25 N-[cis-(2-(1-ciclopropil-piperidin-4-ilamino)-ciclo-hexil)-2-metoxi-4,6-bis-trifluorometil-benzamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 508,3 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 11 a partir de la *cis*-N-(2-amino-ciclohexil)-2-metoxi-4,6-bis-trifluorometil-benzamida (compuesto intermedio H) y la 1-ciclopropil-4-piperidona.

5 Ejemplo 50

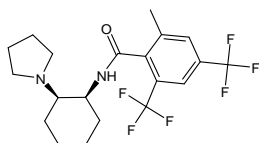
N-[*cis*-2-(1-acetil-piperidin-4-ilamino)-ciclohexil]-2-metoxi-4,6-bis-trifluorometil-benzamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 510,4 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 11 a partir de la *cis*-N-(2-amino-ciclohexil)-2-metoxi-4,6-bis-trifluorometil-benzamida (compuesto intermedio H) y la 1-acetil-4-piperidona.

15 Ejemplo 51

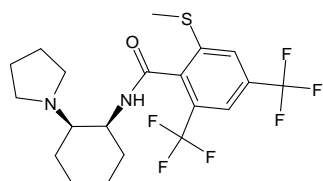
2-metil-N-((*cis*-2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: $m/e = 423,2 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir del diclorhidrato de la *cis*-2-pirrolidin-1-il-ciclohexilamina (compuesto intermedio F) y el ácido 2-metil-4,6-bis(trifluorometil)benzoico (CAS 895580-37-7).

25 Ejemplo 52

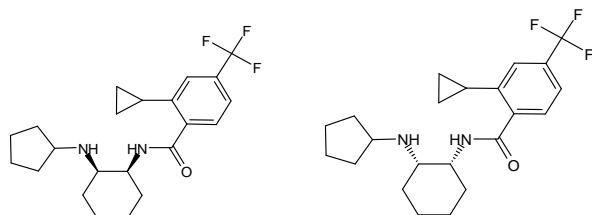
2-metilsulfanil-N-((*cis*-2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: $m/e = 455,2 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir del diclorhidrato de la *cis*-2-pirrolidin-1-il-ciclohexilamina (compuesto intermedio F) y el ácido 2-metil-4,6-bis(trifluorometil)benzoico (CAS 896120-49-3).

30 Ejemplos 53 y 54

(-)-N-*cis*-(2-ciclopentilamino-ciclohexil)-2-ciclo-propil-4-trifluorometil-benzamida y (+)-N-*cis*-(2-ciclopentil-amino-ciclohexil)-2-ciclopropil-4-trifluorometil-benzamida

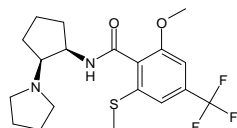


y

- 5 Se separa la cis-N-(2-ciclopentilamino-ciclohexil)-2-ciclopropil-4-trifluorometil-benzamida (ejemplo 46) en una columna Chiralpak AD con etanol al 2 % en heptano. El primer enantiómero eluido es la (-)-N-cis-(2-ciclopentilamino-ciclohexil)-2-ciclopropil-4-trifluorometil-benzamida y el segundo enantiómero es la (-)-N-cis-(2-ciclopentilamino-ciclohexil)-2-ciclopropil-4-trifluorometil-benzamida. No se determina la configuración absoluta.

Ejemplo 55

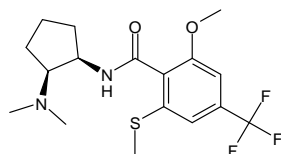
2-metoxi-6-metilsulfanil-N-((1RS,2SR)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, goma marrón, EM: m/e = 403,4 [(M+H, con arreglo al método general de los ejemplos 1 y 2 a partir de la 2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(2-oxo-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida (compuesto intermedio M) y la pirrolidina. Se pueden separar los isómeros cis y trans por cromatografía de columna.

Ejemplo 56

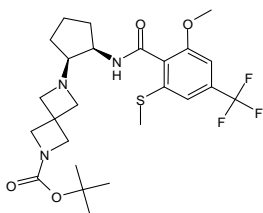
- 15 N-((1RS,2SR)-2-dimetilamino-ciclopentil)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, goma marrón, EM: m/e = 377,3 [(M+H, con arreglo al método general de los ejemplos 1 y 2 a partir de la 2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(2-oxo-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida (compuesto intermedio M) y la dimetilamina. Se pueden separar los isómeros cis y trans por cromatografía de columna.

Ejemplo 57

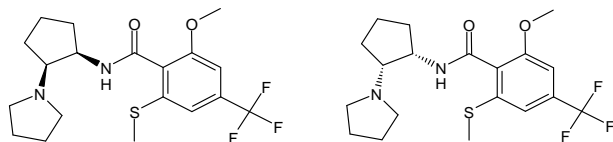
- 25 6-[(1SR,2RS)-2-(2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzoilamino)-ciclopentil]-2,6-diaza-espiro[3.3]-heptano-2-carboxilato de tert-butilo



- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, goma marrón, EM: m/e = 530,3 [(M+H), con arreglo al método general de los ejemplos 1 y 2 a partir de la 2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(2-oxo-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida (compuesto intermedio M) y el etanodioato del 2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (CAS 1041026-71-4). Se pueden separar los isómeros cis y trans por cromatografía de columna.

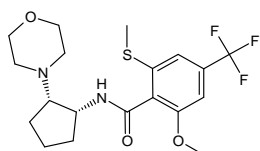
Ejemplos 58 y 59

(-)-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida y (+)-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida



y

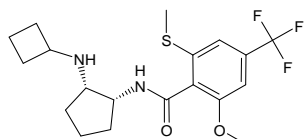
- 5 Se separa la 2-metoxi-6-metilsulfanil-N-((1RS,2SR)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida (ejemplo 54) en una columna Chiralpak AD con isopropanol al 2 % en heptano. El primer enantiómero eluido es la (-)-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida y el segundo enantiómero es la (+)-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida. No se determina la configuración absoluta.
- 10 Ejemplo 60
2-metoxi-6-metilsulfanil-N-((1RS,2SR)-2-morfolin-4-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida



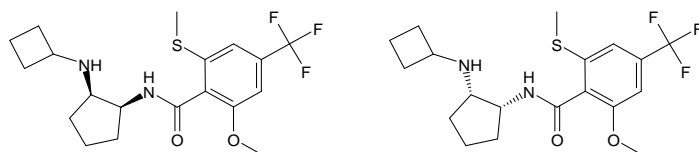
- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: m/e = 419,1 [(M+H)⁺], con arreglo al método general del ejemplo 10 a partir de la N-((1RS, 2SR)-2-amino-ciclopentil)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida (compuesto intermedio O) y el éter de bis(2-bromoetilo).

Ejemplo 61

N-((1RS,2SR)-2-ciclobutilamino-ciclopentil)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: m/e = 403,4 [(M+H)⁺], con arreglo al método general del ejemplo 11 a partir de la N-((1RS, 2SR)-2-amino-ciclopentil)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida (compuesto intermedio O) y la ciclobutanona.
- 25 Ejemplos 62 y 63
(-)-cis-N-(2-ciclobutilamino-ciclopentil)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida y (+)-cis-N-(2-ciclobutilamino-ciclopentil)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida

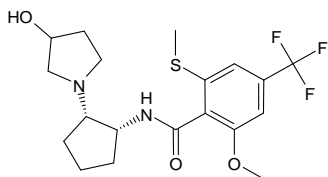


y

Se separa la N-((1RS,2SR)-2-ciclobutilamino-ciclo-pentil)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida (ejemplo 61) en una columna Chiralpak AD con etanol al 10 % en heptano. El primer enantiómero eluido es la (-)-cis-N-(-2-ciclobutilamino-ciclopentil)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida y el segundo enantiómero es la (+)-cis-N-(-2-ciclobutilamino-ciclopentil)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluorometil-benzamida. No se determina la configuración absoluta.

Ejemplo 64

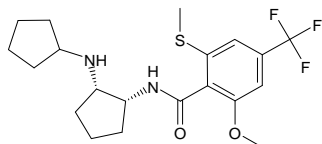
N-[(1RS,2SR)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-ciclo-pentil]-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida (mezcla de 2 diastereómeros)



Se obtiene el compuesto epigrafiado, goma incolora, EM: $m/e = 419,2 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 10 a partir de la N-((1RS, 2SR)-2-amino-ciclo-pentil)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida (compuesto intermedio O) y el 1,4-dibromo-2-butanol.

Ejemplo 65

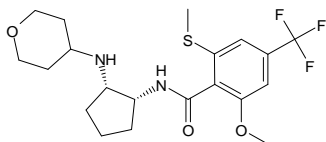
N-((1RS,2SR)-2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate, EM: $m/e = 417,3 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 11 a partir de la N-((1RS, 2SR)-2-amino-ciclo-pentil)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida (compuesto intermedio O) y la ciclopentanona.

Ejemplo 66

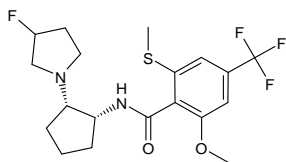
2-metoxi-6-metilsulfanil-N-[(1RS,2SR)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-ciclopentil]-4-trifluorometil-benzamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: $m/e = 433,2 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 11 a partir de la N-((1RS, 2SR)-2-amino-ciclopentil)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida (compuesto intermedio O) y la tetrahidro-4H-piran-4-ona.

Ejemplo 67

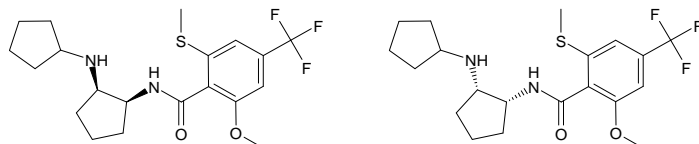
N-[(1RS,2SR)-2-(3-fluor-pirrolidin-1-il)-ciclopentil]-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida (mezcla de 2 diastereómeros)



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 421,1 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 17 a partir de la N-[(1RS,2SR)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-ciclopentil]-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida (ejemplo 63) y el trifluoruro de bis(2-metoxietil)amino-azufre. No se separan los dos diastereómeros.

Ejemplos 68 y 69

10 (-)-N-(2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida y (+)-N-(2-ciclo-pentilamino-ciclopentil)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluor-metil-benzamida

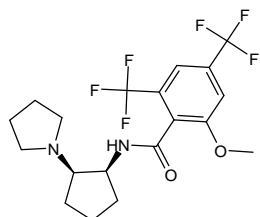


y

15 Se separa la N-((1RS,2SR)-2-ciclopentilamino-ciclo-pentil)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida (ejemplo 65) en una columna Chiralpak AD con etanol al 5 % en heptano. El primer enantiómero eluido es la (-)-N-(2-ciclo-pentilamino-ciclopentil)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluor-metil-benzamida y el segundo enantiómero es la (-)-N-(2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-tri-fluormetil-benzamida. No se determina la configuración absoluta.

Ejemplo 70

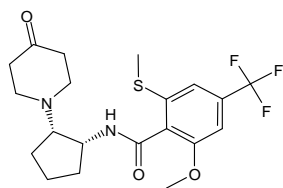
cis-2-metoxi-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: $m/e = 425,2 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclopentilamina (compuesto intermedio Q) y el ácido 2-metoxi-4,6-bis(trifluormetil)benzoico.

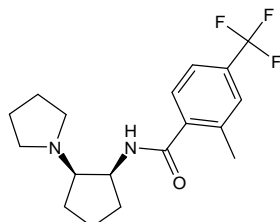
25 Ejemplo 71

2-metoxi-6-metilsulfanil-N-[(1RS,2SR)-2-(4-oxo-piperidin-1-il)-ciclopentil]-4-trifluormetil-benzamida



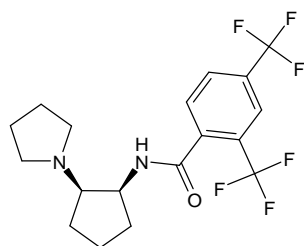
Se obtiene el compuesto epigrafiado, goma amarilla, EM: $m/e = 431,3 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del compuesto intermedio J a partir de la N-((1RS, 2SR)-2-amino-ciclopentil)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida (compuesto intermedio O) y el yoduro de 1-etil-1-metil-4-oxo-piperidinilo.

- 5 Ejemplo 72
cis-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-tri-fluorometil-benzamida



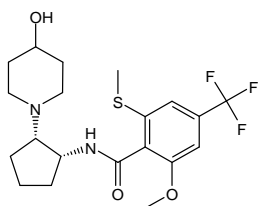
- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, goma amarilla, EM: $m/e = 341,3 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclopentilamina (compuesto intermedio Q) y el ácido 2-metil-4-trifluorometil-benzoico (CAS 23984-82-9).

- Ejemplo 73
N-(cis-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-2,4-bis-trifluorometil-benzamida



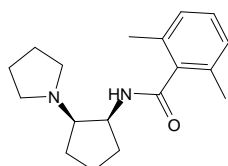
- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido amarillo, EM: $m/e = 395,2 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil-amina (compuesto intermedio Q) y el ácido 2,4-bis(trifluorometil)benzoico.

- 20 Ejemplo 74
N-[(1RS,2SR)-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-ciclopentil]-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida



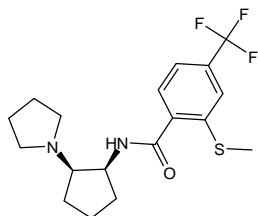
- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, espuma blanca, EM: $m/e = 433,4 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 20 a partir de la 2-metoxi-6-metilsulfanil-N-[(1RS,2SR)-2-(4-oxo-piperidin-1-il)-ciclopentil]-4-trifluorometil-benzamida (ejemplo 70).

- Ejemplo 75
cis-2,6-dimetil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-benzamida



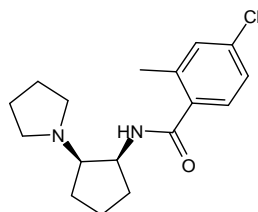
Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: $m/e = 287,3 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclopentilamina (compuesto intermedio Q) y el ácido 2,6-dimetilo benzoico.

- 5 Ejemplo 76
cis-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida



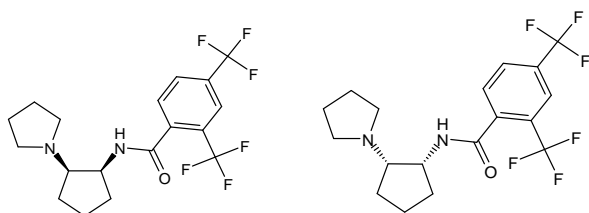
- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, aceite ligeramente amarillo, EM: $m/e = 372,2 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclopentilamina (compuesto intermedio Q) y el ácido 2-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzoico (compuesto intermedio C).

- Ejemplo 77
cis-4-cloro-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-benzamida



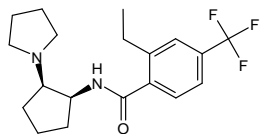
- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, aceite viscoso ligeramente marrón, EM: $m/e = 307,2 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclopentilamina (compuesto intermedio Q) y el ácido 4-cloro-2-metilbenzoico.

- 20 Ejemplos 78 y 79
(-)-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-2,4-bis-trifluorometil-benzamida y (+)-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-2,4-bis-trifluorometil-benzamida



- 25 Se separa la N-(cis-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-2,4-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 72) en una columna Chiralpak AD con etanol al 2 % en heptano. El primer enantiómero eluido es la (-)-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-2,4-bis-trifluorometil-benzamida y el segundo enantiómero es la (+)-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-2,4-bis-trifluorometil-benzamida. No se determina la configuración absoluta.

- 30 Ejemplo 80
cis-2-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida

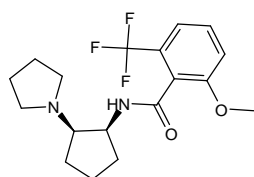


Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: $m/e = 355,2 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclopentilamina (compuesto intermedio Q) y el ácido 2-etil-4-(trifluorometil)-benzoico (CAS 854531-63-8).

5

Ejemplo 81

cis-2-metoxi-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-6-tri-fluorometil-benzamida

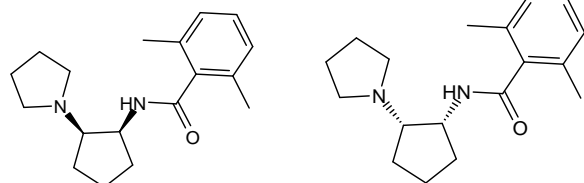


Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate, EM: $m/e = 357,2 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentilamina (compuesto intermedio Q) y el ácido 2-metoxi-6-trifluorometilbenzoico.

10

Ejemplos 82 y 83

(-)-2,6-dimetil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-benzamida y (+)-2,6-dimetil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-benzamida

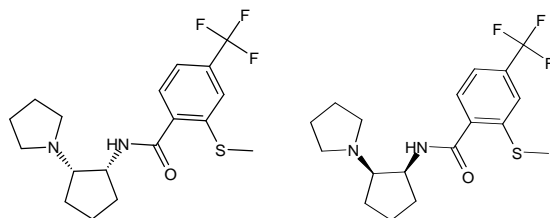


15

Se separa la cis-2,6-dimetil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-benzamida (ejemplo 75) en una columna Reprosil Chiral NR con etanol al 10 % en heptano. El primer enantiómero eluido es la (-)-2,6-dimetil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-benzamida y el segundo enantiómero es la (+)-2,6-dimetil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-benzamida. No se determina la configuración absoluta.

Ejemplos 84 y 85

(+)-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida y (-)-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida



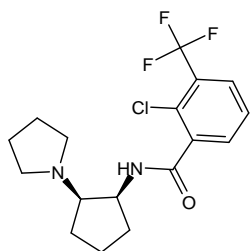
25

Se separa la cis-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida (ejemplo 76) en una columna Lux 2 Cellulose con etanol al 10 % en heptano. El primer enantiómero eluido es la (+)-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida y el segundo enantiómero es la (-)-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida. No se determina la configuración absoluta.

Ejemplo 86

cis-2-cloro-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-3-trifluorometil-benzamida

30

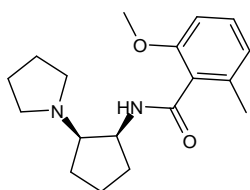


Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido amarillo, EM: $m/e = 361,3 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil-amina (compuesto intermedio Q) y el ácido 2-cloro-3-trifluorometilbenzoico.

5

Ejemplo 87

cis-2-metoxi-6-metil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-benzamida



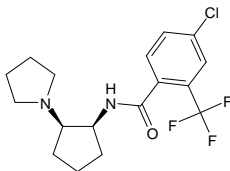
Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: $m/e = 303,4 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclopentilamina (compuesto intermedio Q) y el ácido 2-metoxi-6-metilbenzoico.

10

Ejemplo 88

cis-4-cloro-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-2-tri-fluorometil-benzamida

15

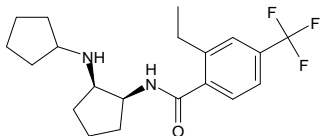


Se obtiene el compuesto epigrafiado, aceite amarillo, EM: $m/e = 361,3 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil-amina (compuesto intermedio Q) y el ácido 4-cloro-2-(tri-fluorometil)benzoico.

20

Ejemplo 89

cis-N-(2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-etil-4-tri-fluorometil-benzamida

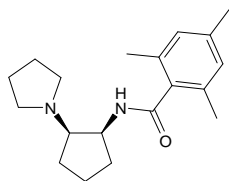


Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: $m/e = 369,2 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 11 a partir de la cis-N-(2-amino-ciclopentil)-2-etil-4-trifluorometil-benzamida (compuesto intermedio S) y la ciclopentanona.

25

Ejemplo 90

2,4,6-trimetil-cis-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-benzamida

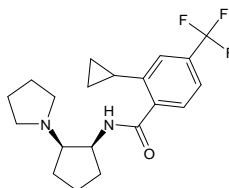


Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: $m/e = 301,2 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclopentilamina (compuesto intermedio Q) y el ácido 2,4,6-trimetilbenzoico.

5

Ejemplo 91

2-ciclopropil-cis-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida



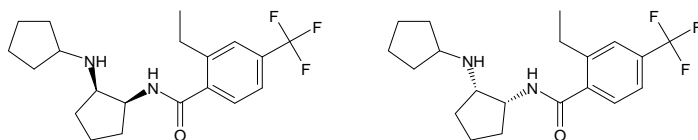
Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: $m/e = 367,2 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclopentilamina (compuesto intermedio Q) y el ácido 2-ciclopropil-4-trifluorometil-benzoico (compuesto intermedio K).

10

Ejemplos 92 y 93

(+)-N-(2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-etil-4-trifluorometil-benzamida y (-)-N-(2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-etil-4-trifluorometil-benzamida

15



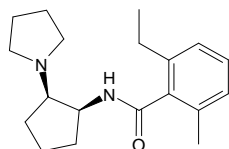
y

Se separa la cis-N-(2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-etil-4-trifluorometil-benzamida (ejemplo 89) en una columna Chiralpak AD con etanol al 4 % en heptano. El primer enantiómero eluido es la (+)-N-(2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-etil-4-trifluorometil-benzamida y el segundo enantiómero es la (-)-N-(2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-etil-4-trifluorometil-benzamida. No se determina la configuración absoluta.

20

Ejemplo 94

25 cis-2-etil-6-metil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-benzamida

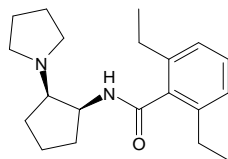


Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: $m/e = 301,3 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclopentilamina (compuesto intermedio Q) y el ácido 2-etil-6-metilbenzoico (CAS 106976-50-5).

30

Ejemplo 95

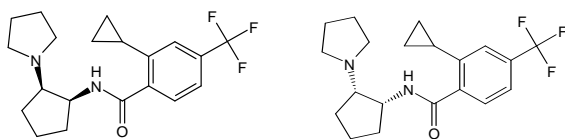
cis-2,6-dietil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-benzamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: $m/e = 315,2 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclopentilamina (compuesto intermedio Q) y el ácido 2,6-dietilbenzoico.

5 Ejemplos 96 y 97

(-)-2-ciclopropil-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida y (+)-2-ciclopropil-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida

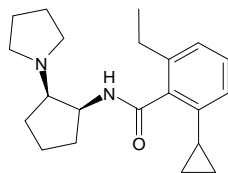


y

- 10 Se separa la 2-ciclopropil-cis-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida (ejemplo 91) en una columna Reprosil Chiral NR con etanol al 5 % en heptano. El primer enantiómero eluido es la (-)-2-ciclopropil-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida y el segundo enantiómero es la (+)-2-ciclopropil-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida. No se determina la configuración absoluta.

15 Ejemplo 98

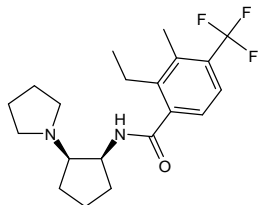
cis-2-ciclopropil-6-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-benzamida



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: $m/e = 327,4 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclopentilamina (compuesto intermedio Q) y el ácido 2-ciclopropil-6-etilbenzoico (compuesto intermedio T).

Ejemplo 99

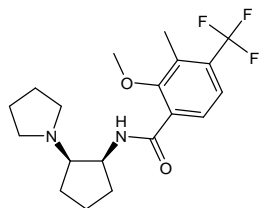
2-etil-3-metil-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, aceite ligeramente amarillo, EM: $m/e = 369,2 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclopentilamina (compuesto intermedio Q) y el ácido 2-etil-3-metil-4-trifluorometil-benzoico (compuesto intermedio U).

Ejemplo 100

- 30 2-metoxi-3-metil-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida

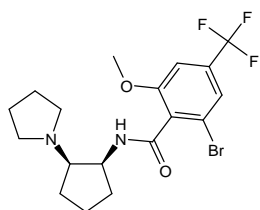


Se obtiene el compuesto epigrafiado, aceite incoloro, EM: $m/e = 371,2 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil-amina (compuesto intermedio Q) y el ácido 2-metoxi-3-metil-4-trifluorometil-benzoico (compuesto intermedio V).

5

Ejemplo 101

2-bromo-6-metoxi-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida

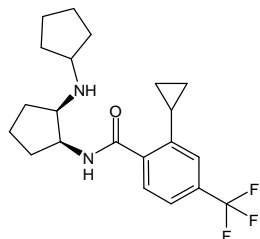


Se obtiene el compuesto epigrafiado, aceite amarillo, EM: $m/e = 435,2/436,9 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentilamina (compuesto intermedio Q) y el ácido 2-bromo-6-metoxi-4-trifluorometil-benzoico (compuesto intermedio W).

10

Ejemplo 102

N-((1SR,2RS)-2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-ciclo-propil-4-trifluorometil-benzamida



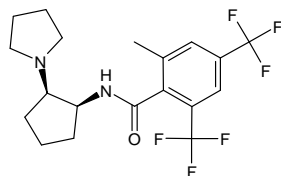
15

Se obtiene el compuesto epigrafiado, aceite marrón, EM: $m/e = 381,4 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir de la (1RS,2SR)-N-ciclopentil-ciclopentano-1,2-diamina (compuesto intermedio AE) y el ácido 2-ciclopropil-4-trifluorometil-benzoico (compuesto intermedio K).

20

Ejemplo 103

cis-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida

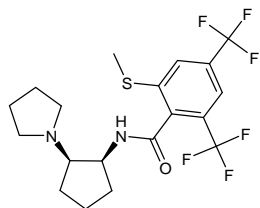


Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: $m/e = 409,3 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclopentilamina (compuesto intermedio Q) y el ácido 2-metil-4,6-bis-trifluorometil-benzoico (CAS 895580-37-7).

25

Ejemplo 104

cis-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida

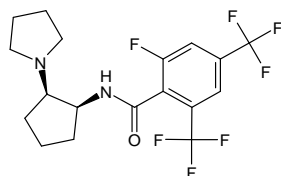


Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: $m/e = 441,2 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclopentilamina (compuesto intermedio Q) y el ácido 2-metilsulfanil-4,6-bis-trifluorometil-benzoico (CAS 896120-49-3).

5

Ejemplo 105

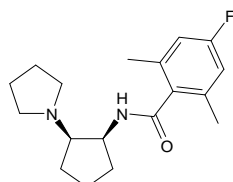
cis-2-fluor-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: $m/e = 413,2 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclopentilamina (compuesto intermedio Q) y el ácido 2-fluor-4,6-bis-trifluorometil-benzoico.

Ejemplo 106

15 4-fluor-2,6-dimetil-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-benzamida

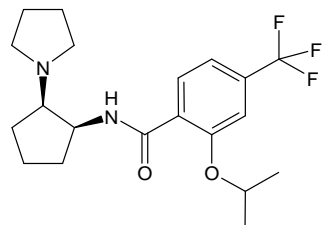


Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: $m/e = 304,9 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclopentilamina (compuesto intermedio Q) y ácido 2,6-dimetil-4-fluor-benzoico.

20

Ejemplo 107

2-isopropoxi-N-((1SR,2RS)-2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4-trifluorometil-benzamida

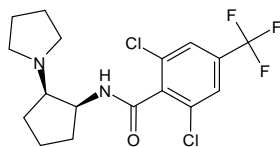


25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, aceite ligeramente marrón, EM: $m/e = 385,2 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclopentilamina (compuesto intermedio Q) y el ácido 2-isopropoxi-4-trifluorometil-benzoico (compuesto intermedio AF).

Ejemplo 108

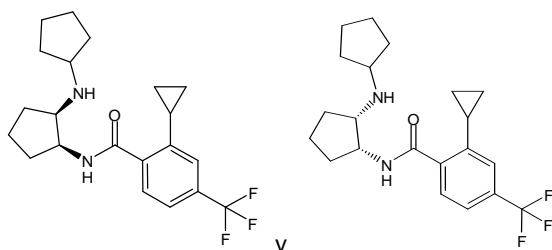
cis-2,6-dicloro-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida

30



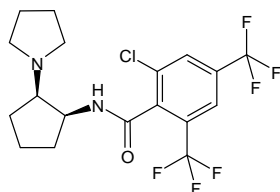
Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: $m/e = 395,1 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclopentilamina (compuesto intermedio Q) y el ácido 2,6-dicloro-4-trifluorometil-benzoico (compuesto intermedio Y).

- 5 Ejemplos 109 y 110
 (+)-cis-N-2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-ciclo-propil-4-trifluorometil-benzamida y (-)-cis-N-2-ciclopentil-amino-ciclopentil)-2-ciclopropil-4-trifluorometil-benzamida



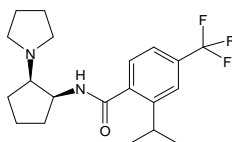
- 10 Se separa la N-((1SR,2RS)-2-ciclopentilamino-ciclo-pentil)-2-ciclopropil-4-trifluorometil-benzamida (ejemplo 102) en una columna Chiralpak AD con etanol al 4 % en heptano. El enantiómero que eluye en primer lugar es la (+)-cis-N-2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-ciclopropil-4-trifluorometil-benzamida, el segundo enantiómero es la (-)-cis-N-2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-ciclopropil-4-trifluorometil-benzamida. No se determina la configuración absoluta.

- 15 Ejemplo 111
 2-cloro-N-((1SR,2RS)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida



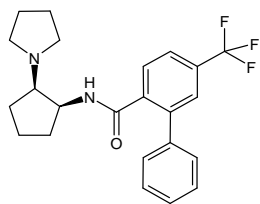
- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: $m/e = 429,1 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclopentilamina (compuesto intermedio Q) y el ácido 2-cloro-4,6-bis-trifluorometil-benzoico.

- Ejemplo 112
 2-isopropil-N-((1SR,2RS)-2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4-trifluorometil-benzamida



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido anaranjado, EM: $m/e = 369,2 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil-amina (compuesto intermedio Q) y el ácido 2-isopropil-4-trifluorometil-benzoico (compuesto intermedio AH).

- 30 Ejemplo 113
 ácido 5-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico ((1SR,2RS)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-amida

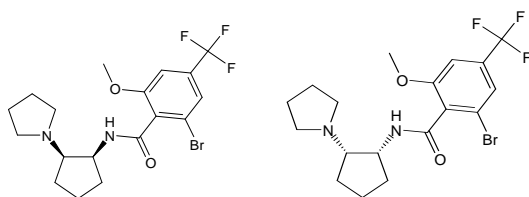


Se obtiene el compuesto epigrafiado, aceite blanco mate, EM: $m/e = 403,3 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentilamina (compuesto intermedio Q) y el ácido 5-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico (compuesto intermedio AI).

5

Ejemplos 114 y 115

(-)-2-bromo-6-metoxi-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4-trifluorometil-benzamida y (+)-2-bromo-6-metoxi-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4-trifluorometil-benzamida



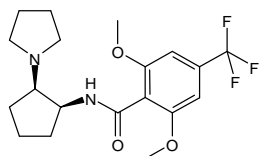
y

10 Se separa la 2-bromo-6-metoxi-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4-trifluorometil-benzamida (ejemplo 101) en una columna Reprosil Chiral NR con etanol al 8% en heptano. El enantiómero que eluye en primer lugar es la (-)-2-bromo-6-metoxi-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4-trifluorometil-benzamida, el segundo enantiómero es la (+)-2-bromo-6-metoxi-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4-trifluorometil-benzamida. No se determina la configuración absoluta.

15

Ejemplo 116

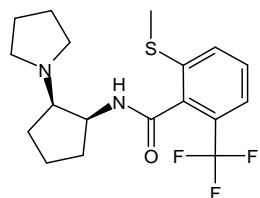
2,6-dimetoxi-N-((1SR,2RS)-2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4-trifluorometil-benzamida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, aceite amarillo, EM: $m/e = 387,2 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil-amina (compuesto intermedio Q) y el ácido 2,6-dimetoxi-4-trifluorometil-benzoico (compuesto intermedio AJ).

Ejemplo 117

25 cis-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-6-trifluorometil-benzamida

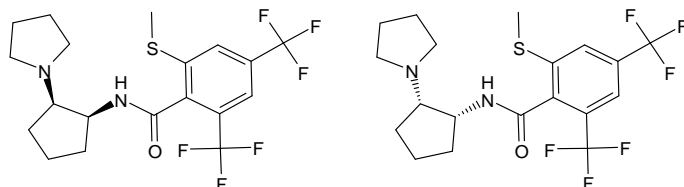


Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: $m/e = 373,1 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentilamina (compuesto intermedio Q) y el ácido 2-metilsulfanil-6-trifluorometil-benzoico (compuesto intermedio Z).

30

Ejemplos 118 y 119

(+)-cis-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida y (-)-cis-2-metil-sulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida

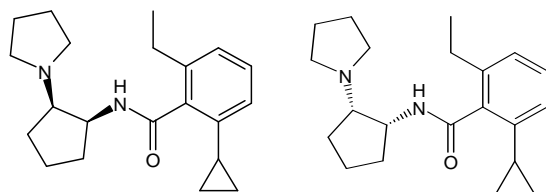


y

- 5 Se separa la cis-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida (ejemplo 104) en una columna Reprosil Chiral NR con isopropanol al 5 % en heptano. El enantiómero que eluye en primer lugar es la (+)-cis-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida, el segundo enantiómero es la (-)-cis-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida. No se determina la configuración absoluta.

Ejemplos 120 y 121

- 10 (-)-cis-2-ciclopropil-6-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-benzamida y (+)-cis-2-ciclopropil-6-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-benzamida

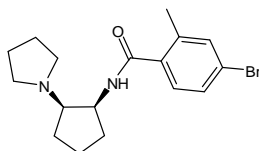


y

- 15 Se separa la cis-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida (ejemplo 104) en una columna Reprosil Chiral NR con etanol al 10% en heptano. El enantiómero que eluye en primer lugar es la (-)-cis-2-ciclopropil-6-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-benzamida, el segundo enantiómero es la (+)-cis-2-ciclopropil-6-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-benzamida. No se determina la configuración absoluta.

Ejemplo 122

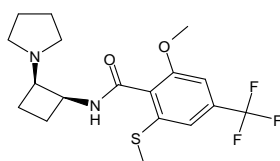
4-bromo-2-metil-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-benzamida



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: m/e = 351,2/353,1 [(M+H)⁺], con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil-amina (compuesto intermedio Q) y el ácido 4-bromo-2-metil-benzoico.

Ejemplo 123

- 25 2-metoxi-6-metilsulfanil-N-((1SR,2RS)-2-pirrolidin-1-il-ciclobutil)-4-trifluormetil-benzamida

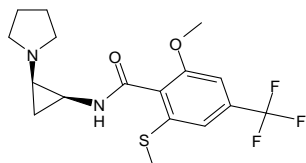


Se obtiene el compuesto epigrafiado, espuma blanca mate, EM: m/e = 389,2 [(M+H)⁺], con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir del clorhidrato de la 2-pirrolidin-1-il-ciclobutilamina (compuesto intermedio AB) y el ácido 2-

metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzoico (compuesto intermedio A). Se separan los 2 diastereómeros por cromatografía de columna.

Ejemplo 124

5 2-metoxi-6-metilsulfanil-N-((1SR,2RS)-2-pirrolidin-1-il-ciclopropil)-4-trifluorometil-benzamida

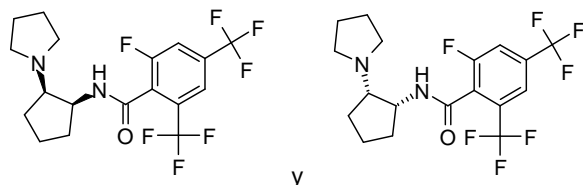


Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 375,2 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 10 a partir de la N-((1SR,2RS)-2-amino-ciclopropil)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzamida (compuesto intermedio AC) y 1,4-dibromobutano.

10

Ejemplos 125 y 126

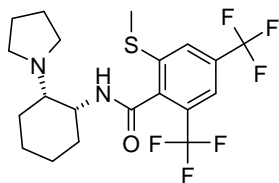
(+)-cis-2-fluor-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida y (-)-cis-2-fluor-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida



15 Se separa la cis-2-fluor-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 104) en una columna Reprosil Chiral NR con etanol al 3% en heptano. El enantiómero que eluye en primer lugar es la (+)-cis-2-fluor-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida, el segundo enantiómero es la (-)-cis-2-fluor-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida. No se determina la configuración absoluta.

20 Ejemplo 127

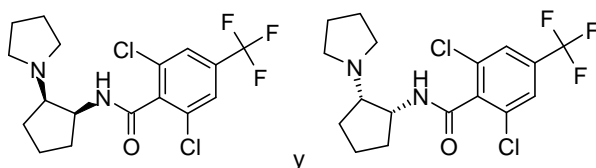
(+)-2-metilsulfanil-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclo-hexil)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida



25 Se separa la 2-metilsulfanil-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 53) en una columna Reprosil Chiral NR con etanol al 3% en heptano. El enantiómero que eluye en primer lugar es la (+)-2-metilsulfanil-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida, no se consigue aislar el segundo enantiómero en forma enantioméricamente pura. No se determina la configuración absoluta.

Ejemplos 128 y 129

30 (+)-2,6-dicloro-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4-trifluorometil-benzamida y (-)-2,6-dicloro-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4-trifluorometil-benzamida

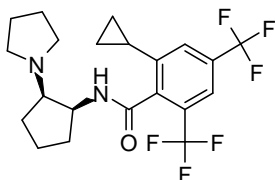


Se separa la 2,6-dicloro-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4-trifluorometil-benzamida (ejemplo 107) en una columna Chiralpak AD con isopropanol al 2% en heptano. El enantiómero que eluye en primer lugar es la (+)-2,6-dicloro-N-

cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida, el segundo enantiómero es la (-)-2,6-dicloro-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida. No se determina la configuración absoluta.

Ejemplo 130

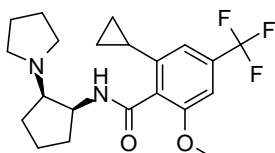
5 2-ciclopropil-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate, EM: $m/e = 435,3 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentilamina (compuesto intermedio Q) y el ácido 2-ciclo-propil-4,6-bis-trifluorometil-benzoico (compuesto intermedio AN).

Ejemplo 131

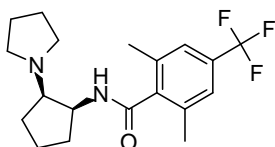
2-ciclopropil-6-metoxi-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4 trifluorometil-benzamida



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 397,2 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclopentilamina (compuesto intermedio Q) y el ácido 2-ciclopropil-6-metoxi-4-trifluorometil-benzoico (compuesto intermedio AS).

20 Ejemplo 132

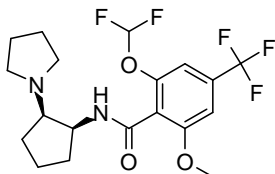
2,6-dimetil-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, aceite ligeramente amarillo, EM: $m/e = 355,3 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclopentilamina (compuesto intermedio Q) y el ácido 2,6-dimetil-4-trifluorometil-benzoico (compuesto intermedio AQ).

Ejemplo 133

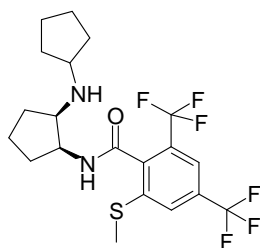
2-difluorometoxi-6-metoxi-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 423,2 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclopentilamina (compuesto intermedio Q) y la 2-difluorometoxi-6-metoxi-N-((1S,2R)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida (compuesto intermedio AT).

35 Ejemplo 134

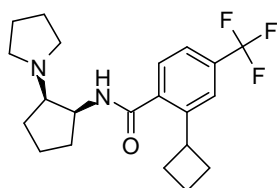
N-((cis)-2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-metil-sulfanil-4,6-bis-trifluorometil-benzamida



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido ligeramente rosa, EM: $m/e = 455,3 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir de la (1RS,2SR)-N-ciclopentil-ciclo-pentano-1,2-diamina (compuesto intermedio AE) y el ácido 2-metiltio-4,6-bis(trifluorometil)benzoico (CAS 896120-49-3).

Ejemplo 135

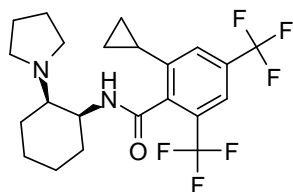
2-ciclobutil-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido ligeramente anaranjado, EM: $m/e = 381,4 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclopentilamina (compuesto intermedio Q) y el ácido 2-ciclo-butil-4-trifluorometil-benzoico (compuesto intermedio AP).

Ejemplo 136

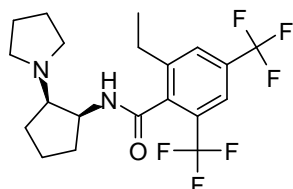
- 15 2-ciclopropil-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: $m/e = 449,3 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir del diclorhidrato de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclohexilamina (compuesto intermedio F) y el ácido 2-ciclo-propil-4,6-bis-trifluorometil-benzoico (compuesto intermedio AN).

Ejemplo 137

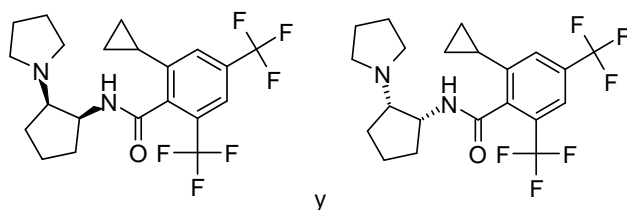
2-etil-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: $m/e = 423,3 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclopentilamina (compuesto intermedio Q) y el ácido 2-etil-4,6-bis-trifluorometil-benzoico (compuesto intermedio AO).

Ejemplos 138 y 139

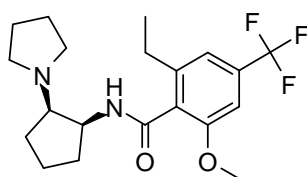
- 30 (-)-2-ciclopropil-N-((1R,2S o 1S,2R)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida y (+)-2-ciclopropil-N-((1R,2S o 1S,2R)-2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida



Se separa la cis-2-ciclopropil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 104) en una columna Reprosil Chiral NR con etanol al 9% en heptano. El enantiómero que eluye en primer lugar es la (-)-2-ciclopropil-N-((1R,2S o 1S,2R)-2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida, el segundo enantiómero es la (+)-2-ciclopropil-N-((1R,2S o 1S,2R)-2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida. No se determina la configuración absoluta.

Ejemplo 140

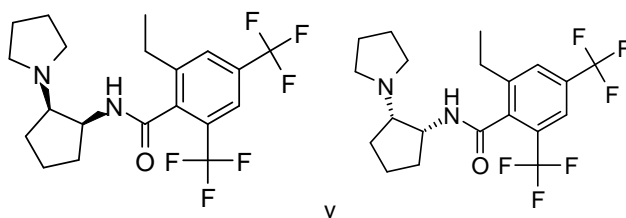
2-etil-6-metoxi-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4-trifluorometil-benzamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado, aceite ligeramente amarillo, EM: m/e = 385,2 [(M+H)⁺], con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir de la cis-2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentilamina (compuesto intermedio Q) y el ácido 2-etil-6-metoxi-4-trifluorometil-benzoico (compuesto intermedio AR).

Ejemplos 141 y 142

(+)-2-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida y (-)-2-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida



Se separa la cis-2-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida (ejemplo 136) en una columna Reprosil Chiral NR con etanol al 9% en heptano. El enantiómero que eluye en primer lugar es la (+)-2-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida, el segundo enantiómero es la (-)-2-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4,6-bis-trifluorometil-benzamida. No se determina la configuración absoluta.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha encontrado en concreto que los compuestos de la presente invención son buenos inhibidores del transportador de glicina 1 (GlyT-1).

Los compuestos se investigan con arreglo al método que se describe seguidamente.

Soluciones y materiales

Medio DMEM completo: mezcla nutriente F-12 (Gibco Life-technologies), suero fetal bovino (FBS) al 5 %, (Gibco Life technologies), penicilina/estreptomicina al 1 % (Gibco Life technologies), higromicina: 0,6 mg/ml (Gibco Life technologies), glutamina 1 mM (Gibco Life technologies).

Tampón de absorción (UB): NaCl 150 mM, HEPES-tris 10 mM, pH 7,4, CaCl₂ 1 mM, KCl 2,5 mM, MgSO₄ 2,5 mM, (+)-D-glucosa 10 mM.

Células Flp-inTM-CHO (Invitrogen nº de catálogo: R758-07) transfectadas de forma estable con cDNA de mGlyT-1b.

Ensayo de inhibición de la absorción de glicina (mGlyT-1b)

En el día 1 se depositan en placas de cultivo de 96 hoyos las células de mamífero (Flp-inTM-CHO), transfectadas con cDNA de mGlyT-1b, con una densidad de 40.000 células/hoyo en medio F-12 completo, sin higromicina. En el día 2, se aspira el medio y se lavan las células dos veces con tampón de absorción (UB). A continuación se incuban las

- células a 22°C durante 20 min (i) sin competidor potencial, (ii) con glicina no radiactiva 10 mM, o (iii) con una concentración de un inhibidor potencial. Se utiliza un abanico de concentraciones del potencial inhibidor para generar datos para calcular la concentración de inhibidor que provoca un efecto del 50 % (p.ej. IC₅₀, la concentración de competidor que inhibe en un 50 % la absorción de la glicina). Después se añade de inmediato una solución que contiene la glicina-[H³] 60 nM (11-16 Ci/mmoles) y glicina no radiactiva 25 µM. Se incuban las placas con agitación suave y se interrumpe la reacción pos aspiración de la mezcla y lavado (tres veces) con UB enfriado con hielo. Se lisan las células con el líquido de centelleo, se agitan durante 3 horas y se realiza el recuento de la radiactividad de las células en un contador de centelleo.
- 10 Los compuestos descritos en los ejemplo 1-60 han arrojado valores de IC₅₀ <1,0 µM. Los datos preferidos de IC₅₀ (<0,2 µM) de los compuestos 1-142 se recogen en la tabla 1.

Tabla 1

ejemplo	datos IC ₅₀ (µM)	ejemplo	datos IC ₅₀ (µM)
1	0,05672	97	0,0824
3	0,0998	98	0,0801
6	0,05035	101	0,0948
7	0,04955	102	0,0351
8	0,092	103	0,0249
18	0,0814	104	0,0189
19	0,0979	105	0,0751
22	0,0894	108	0,0882
28	0,0921	109	0,0253
39	0,0248	110	0,0543
45	0,0507	114	0,0668
46	0,0573	115	0,0714
47	0,0227	118	0,06
48	0,0869	119	0,0654
52	0,0379	120	0,0552
53	0,0367	121	0,0361
54	0,0799	126	0,074
55	0,0846	127	0,065
58	0,0276	128	0,0691
59	0,0611	129	0,0645
61	0,0659	130	0,0354
62	0,0316	131	0,0199
65	0,0564	132	0,0365
68	0,0194	133	0,0908
78	0,0754	134	0,0957
80	0,0896	136	0,0479
84	0,089	137	0,0462
85	0,0604	138	0,0679
89	0,0794	139	0,0325
91	0,0453	140	0,0554
92	0,0954	141	0,0435
94	0,0984	142	0,068
96	0,0428		

- 15 Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embaresgo, la administración puede realizarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.
- 20 Los compuestos de la fórmula I pueden procesarse con excipientes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes para la producción de las preparaciones farmacéuticas. Por ejemplo, pueden utilizarse como materiales soporte para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura la lactosa, el almidón de maíz y sus derivados, el talco, el ácido esteárico y sus sales y similares. Los materiales soporte idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas y los polioles semisólidos y líquidos y similares. Sin embaresgo, dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo puede que no sea necesario el uso de soportes en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los materiales soportes idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerina, aceites vegetales y similares. Los materiales soporte
- 25

idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas y los polioles semilíquidos y líquidos o similares.

5 Las preparaciones farmacéuticas pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes y emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para variar la presión osmótica, sustancias tampón, agentes enmascarantes y antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.

10 Los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, al igual que un proceso para su producción que consiste en incorporar uno o varios compuestos de la fórmula I y/o sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, una o varias sustancias adicionales terapéuticamente valiosas, a una forma de administración galénica junto con uno o varios excipientes terapéuticamente inertes.

15 Las indicaciones más preferidas con arreglo a la presente invención son aquellas que incluyen los trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o prevención de la esquizofrenia, del desequilibrio cognitivo y de la enfermedad de Alzheimer.

20 La dosificación puede variar dentro de amplios límites y obviamente tendrá que ajustarse a los requisitos individuales en cada caso particular. Para pacientes adultos se toma en consideración una dosificación de 0,01 a 1000 mg de un compuesto de la fórmula general I al día, o de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosificación diaria podrá administrarse en una dosis única o dividirse en varias subdosis, y además podrá rebasarse el límite superior, si se considera indicado.

25 Formulación de tabletas (granulación húmeda):

Elem.	Ingrediente	mg/tableta			
		5 mg	25 mg	100mg	500mg
1.	compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
2.	lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	celulosa microcristalina	30	30	30	150
5.	estearato magnésico	1	1	1	1
	total	167	167	167	831

Procedimiento de fabricación:

- 30
1. Se mezclan los elementos 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.
 2. Se seca el granulado a 50°C.
 3. Se pasa el granulado por un molino idóneo.
 4. Se añade el elemento 5 y se mezcla durante tres minutos; se comprime en una prensa apropiada.

Formulación de cápsulas:

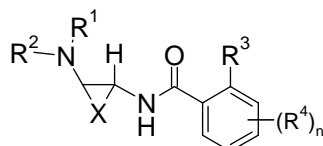
Elem.	Ingrediente	mg/cápsula			
		5 mg	25 mg	100mg	500mg
1.	compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
2.	lactosa hidratada	159	123	148	---
3.	almidón de maíz	25	35	40	70
4.	talco	10	15	10	25
5.	estearato magnésico	1	2	2	5
	total	200	200	300	600

Procedimiento de fabricación:

- 35
1. Se mezclan los elementos 1, 2 y 3 en una mezcladora apropiada durante 30 minutos.
 2. Se añaden los elementos 4 y 5 y se mezclan durante 3 minutos.
 3. Se envasa en cápsulas adecuadas.

REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto de la fórmula general



5 en la que

R¹/R² con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₇, -(CH₂)₆-cicloalquilo, en el que 0 es el número 0 ó 1, o son bencilo o heterocicloalquilo;

o R¹ y R² junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo que contiene -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-,
 10 -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-S-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-NR-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-C(O)-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-CF₂-(CH₂)₂-, -CH₂-
 CHR-(CH₂)₂-, -CHR-(CH₂)₃-, CHR-(CH₂)₂-CHR-, o es el anillo 2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxilato de
 tert-butilo y R es hidroxilo, halógeno, cicloalquilo o C(O)O-alquilo C₁₋₇;

X es -(CH₂)₄-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₂- o -CH₂-;

R³ es S-alquilo C₁₋₇, CF₃, OCHF₂, alcoxi C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, fenilo, cicloalquilo o halógeno;

R⁴ es CF₃, alcoxi C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ o halógeno y

15 n es el número 1 ó 2;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus enantiómeros correspondientes y/o los isómeros ópticos de los mismos para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de las psicosis, la disfunción de la memoria y del aprendizaje, el déficit de atención, la esquizofrenia, los trastornos de demencia o la enfermedad de Alzheimer.

20

2. El uso de un compuesto de la fórmula general I según la reivindicación 1, dichos compuestos son:

cis-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida

cis-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida

(-)-cis-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida

25 (+)-cis-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida

(-)-cis-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida

2-metilsulfanil-N-((cis-2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida

2-metoxi-6-metilsulfanil-N-((1RS,2SR)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluormetil-benzamida

30 (-)-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4-trifluormetil-benzamida

(+)-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4-trifluormetil-benzamida

(+)-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluormetil-benzamida

(-)-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluormetil-benzamida

cis-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida

(+)-cis-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida

35 (-)-cis-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida

cis-N-(2-ciclobutilamino-ciclohexil)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida

N-((1RS,2SR)-2-ciclopentilamino-ciclohexil)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida

(+)-N-(2-ciclopentilamino-ciclohexil)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida

N-((1RS,2SR)-2-ciclobutilamino-ciclopentil)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida

40 (-)-cis-N-(2-ciclobutilamino-ciclopentil)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida

N-((1RS,2SR)-2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida

(-)-N-(2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida

cis-2-ciclopropil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida

(-)-cis-2-ciclopropil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida

45 (+)-cis-2-ciclopropil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida

2-ciclopropil-cis-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluormetil-benzamida

(-)-2-ciclopropil-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluormetil-benzamida y (+)-2-ciclopropil-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluormetil-benzamida

cis-2-ciclopropil-6-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-benzamida

50 (-)-cis-2-ciclopropil-6-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-benzamida

(+)-cis-2-ciclopropil-6-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-benzamida

cis-N-(2-ciclopentilamino-ciclohexil)-2-ciclopropil-4-trifluormetil-benzamida

(-)-N-cis-(2-ciclopentilamino-ciclohexil)-2-ciclopropil-4-trifluormetil-benzamida

(+)-N-cis-(2-ciclopentilamino-ciclohexil)-2-ciclopropil-4-trifluormetil-benzamida

55 N-((1SR,2RS)-2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-ciclopropil-4-trifluormetil-benzamida

(+)-cis-N-2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-ciclopropil-4-trifluormetil-benzamida

(-)-cis-N-2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-ciclopropil-4-trifluormetil-benzamida

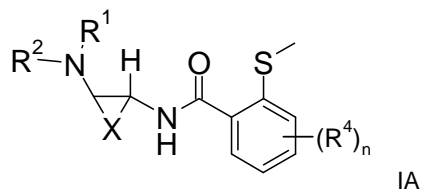
cis-2-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida

N-((1RS,2SR)-2-ciclopentilamino-ciclohexil)-2-metoxi-4,6-bis-trifluormetil-benzamida

60 cis-2-metoxi-N-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-ciclohexil]-4,6-bis-trifluormetil-benzamida (mezcla de 2 diastereómeros)

- 2-metil-N-((cis-2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4,6-bis-tri-fluormetil-benzamida
 (-)-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-2,4-bis-trifluormetil-benzamida
 cis-2-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluormetil-benzamida
 cis-N-(2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-etil-4-trifluor-metil-benzamida
 5 (+)-N-(2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-etil-4-trifluor-metil-benzamida
 cis-2-etil-6-metil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-benzamida
 2-bromo-6-metoxi-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluormetil-benzamida
 cis-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-tri-fluormetil-benzamida
 cis-2-fluor-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-tri-fluormetil-benzamida
 10 cis-2,6-dicloro-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-tri-fluormetil-benzamida
 (-)-2-bromo-6-metoxi-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluormetil-benzamida
 (+)-2-bromo-6-metoxi-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluormetil-benzamida
 (-)-cis-2-fluor-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida
 (+)-2-metilsulfanil-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida
 15 (+)-2,6-dicloro-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluormetil-benzamida
 (-)-2,6-dicloro-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluormetil-benzamida
 2-ciclopropil-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida
 2-ciclopropil-6-metoxi-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4 trifluormetil-benzamida
 2,6-dimetil-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-tri-fluormetil-benzamida
 20 2-difluormetoxi-6-metoxi-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4-trifluormetil-benzamida
 N-((cis)-2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-metilsulfanil-4,6-bis-trifluormetil-benzamida
 2-ciclopropil-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida
 2-etil-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-tri-fluormetil-benzamida
 (-)-2-ciclopropil-N-((1R,2S o 1S,2R)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida
 25 (+)-2-ciclopropil-N-((1R,2S o 1S,2R)-2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida
 2-etil-6-metoxi-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluormetil-benzamida
 (+)-2-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-tri-fluormetil-benzamida o
 (-)-2-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida.

- 30 3. Compuestos de la fórmula IA comprendidos dentro de la fórmula I de la reivindicación 1



en la que

R¹/R² con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₇, -(CH₂)₆-cicloalquilo, en el que o es el número 0 ó 1, o son bencilo o heterocicloalquilo;

- 35 o R¹ y R² junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo que contiene -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-S-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-NR-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-C(O)-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-CF₂-(CH₂)₂-, -CH₂-CHR-(CH₂)₂-, -CHR-(CH₂)₃-, CHR-(CH₂)₂-CHR-, o es el anillo 2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxilato de tert-butilo y R es hidroxilo, halógeno, cicloalquilo, o C(O)O-alquilo C₁₋₇;

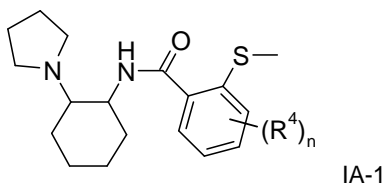
- 40 X es -(CH₂)₄-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₂- o -CH₂-;

- R⁴ es CF₃, alcoxi C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, halógeno y

n es el número 1 ó 2;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus enantiómeros correspondientes y/o los isómeros ópticos de los mismos.

- 45 4. Compuestos de la fórmula IA-1 según la reivindicación 3



en la que

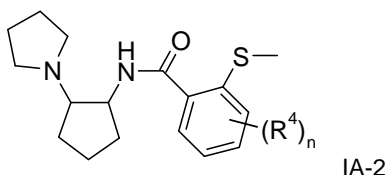
R⁴ es CF₃, alcoxi C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, halógeno y

n es el número 1 ó 2;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus enantiómeros correspondientes y/o los isómeros ópticos de los mismos.

5. Compuestos de la fórmula IA-1 según la reivindicación 4, dichos compuestos son:
- 5 cis-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida
 cis-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida
 (-)-cis-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida
 (+)-cis-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida
 (-)-cis-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida
 10 2-metilsulfanil-N-((cis-2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida o
 (+)-2-metilsulfanil-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida.

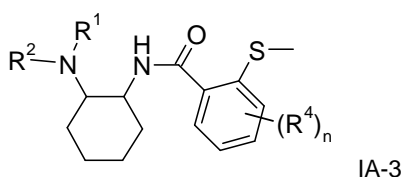
6. Compuestos de la fórmula IA-2 según la reivindicación 3



- 15 en la que
 R^4 es CF_3 , alcoxi C_{1-7} , alquilo C_{1-7} o halógeno y
 n es el número 1 ó 2;
 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus enantiómeros
 correspondientes y/o los isómeros ópticos de los mismos.

- 20 7. Compuestos de la fórmula IA-2 según la reivindicación 6, dichos compuestos son:
 2-metoxi-6-metilsulfanil-N-((1RS,2SR)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluormetil-benzamida
 (-)-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4-trifluormetil-benzamida
 (+)-2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4-trifluormetil-benzamida
 25 (+)-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluormetil-benzamida
 (-)-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluormetil-benzamida
 cis-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida
 (+)-cis-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida o
 (-)-cis-2-metilsulfanil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida.

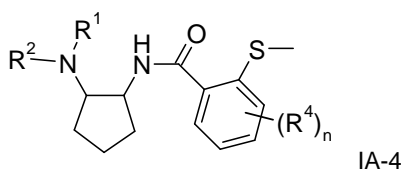
30 8. Compuestos de la fórmula IA-3 según la reivindicación 3



- en la que
 R^1/R^2 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C_{1-7} , $(-CH_2)_0$ -cicloalquilo, en el que o es el número 0 ó 1, o
 35 son bencilo o heterocicloalquilo;
 R^4 es CF_3 , alcoxi C_{1-7} , alquilo C_{1-7} , halógeno y
 n es el número 1 ó 2;
 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus enantiómeros
 correspondientes y/o los isómeros ópticos de los mismos.

- 40 9. Compuestos de la fórmula IA-3 según la reivindicación 8, dichos compuestos son:
 cis-N-(2-ciclobutilamino-ciclohexil)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 N-((1RS,2SR)-2-ciclopentilamino-ciclohexil)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida o
 (+)-N-(2-ciclopentilamino-ciclohexil)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida.

45 10. Compuestos de la fórmula IA-4 según la reivindicación 3



en la que

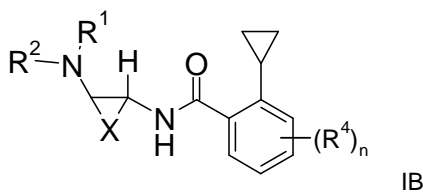
R¹/R² con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₇, -(CH₂)₀-cicloalquilo, en el que 0 es el número 0 ó 1, o son bencilo o heterocicloalquilo;

- 5 R⁴ es CF₃, alcoxi C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, halógeno y n es el número 1 ó 2;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus enantiómeros correspondientes y/o los isómeros ópticos de los mismos.

- 10 11. Compuestos de la fórmula IA-4 según la reivindicación 10, dichos compuestos son:
 N-((1RS,2SR)-2-ciclobutilamino-ciclopentil)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 (-)-cis-N-(2-ciclobutilamino-ciclopentil)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 N-((1RS,2SR)-2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluormetil-benzamida
 (-)-N-(2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-metoxi-6-metil-sulfanil-4-trifluormetil-benzamida o
 15 N-(cis)-2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-metilsulfanil-4,6-bis-trifluormetil-benzamida.

12. Compuestos de la fórmula IB comprendidos dentro de la fórmula I de la reivindicación 1



en la que

- 20 R¹/R² con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₇, -(CH₂)₀-cicloalquilo, en el que 0 es el número 0 ó 1, o son bencilo o heterocicloalquilo;

o R¹ y R² junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo que contiene -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-S-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-NR-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-C(O)-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-CF₂-(CH₂)₂-, -CH₂-CHR-(CH₂)₂-, -CHR-(CH₂)₃-, CHR-(CH₂)₂-CHR-, o es el anillo 2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxilato de tert-butilo y R es

- 25 hidroxilo, halógeno, cicloalquilo o C(O)O-alquilo C₁₋₇;

X es -(CH₂)₄-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₂- o -CH₂-;

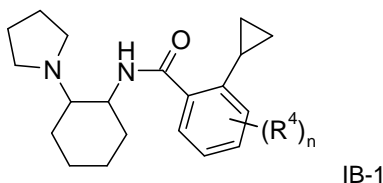
R⁴ es CF₃, alcoxi C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ o halógeno y

n es el número 1 ó 2;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus enantiómeros

- 30 correspondientes y/o los isómeros ópticos de los mismos.

13. Compuestos de la fórmula IB-1 según la reivindicación 12



en la que

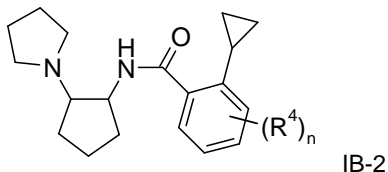
- 35 R⁴ es CF₃, alcoxi C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ o halógeno y

n es el número 1 ó 2;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus enantiómeros correspondientes y/o los isómeros ópticos de los mismos.

- 40 14. Compuestos de la fórmula IB-1 según la reivindicación 13, dichos compuestos son:
 cis-2-ciclopropil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-tri-fluormetil-benzamida
 (-)-cis-2-ciclopropil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-tri-fluormetil-benzamida
 (+)-cis-2-ciclopropil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-tri-fluormetil-benzamida o
 2-ciclopropil-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida.

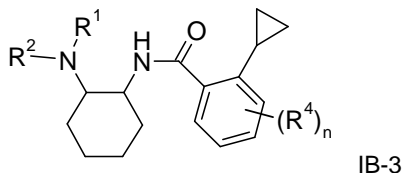
15. Compuestos de la fórmula IB-2 según la reivindicación 12



en la que

- 5 R^4 es CF_3 , alcoxi C_{1-7} , alquilo C_{1-7} , halógeno y n es el número 1 ó 2;
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus enantiómeros correspondientes y/o los isómeros ópticos de los mismos.
- 10 16. Compuestos de la fórmula IB-2 según la reivindicación 15, dichos compuestos son:
2-ciclopropil-cis-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-tri-fluormetil-benzamida
(-)-2-ciclopropil-N-cis-(-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluormetil-benzamida y (+)-2-ciclopropil-N-cis-(-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluormetil-benzamida
cis-2-ciclopropil-6-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-benzamida
- 15 (-)-cis-2-ciclopropil-6-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-benzamida
(+)-cis-2-ciclopropil-6-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-benzamida
2-ciclopropil-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida
2-ciclopropil-6-metoxi-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclo-pentil)-4 trifluormetil-benzamida
- 20 (-)-2-ciclopropil-N-((1R,2S o 1S,2R)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida o
(+)-2-ciclopropil-N-((1R,2S o 1S,2R)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-trifluormetil-benzamida

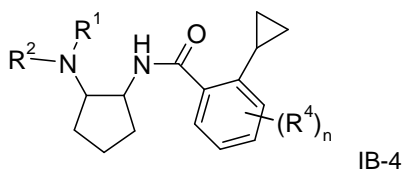
17. Compuestos de la fórmula IB-3 según la reivindicación 12



en la que

- 25 R^1/R^2 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C_{1-7} , $(-CH_2)_o$ -cicloalquilo, en el que o es el número 0 ó 1, o son bencilo o heterocicloalquilo;
 R^4 es CF_3 , alcoxi C_{1-7} , alquilo C_{1-7} o halógeno y n es el número 1 ó 2;
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus enantiómeros correspondientes y/o los isómeros ópticos de los mismos.
- 30 18. Compuestos de la fórmula IB-3 según la reivindicación 17, dichos compuestos son:
cis-N-(2-ciclopentilamino-ciclohexil)-2-ciclopropil-4-tri-fluormetil-benzamida
cis-N-(2-ciclopentilamino-ciclohexil)-2-ciclopropil-4-tri-fluormetil-benzamida
- 35 (-)-N-cis-(2-ciclopentilamino-ciclohexil)-2-ciclopropil-4-trifluormetil-benzamida y
(+)-N-cis-(2-ciclopentilamino-ciclohexil)-2-ciclopropil-4-trifluormetil-benzamida

19. Compuestos de la fórmula IB-4 según la reivindicación 12



- 40 en la que
 R^1/R^2 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C_{1-7} , $(-CH_2)_o$ -cicloalquilo, en el que o es el número 0 ó 1, o son bencilo o heterocicloalquilo;

R⁴ es CF₃, alcoxi C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ o halógeno y n es el número 1 ó 2;

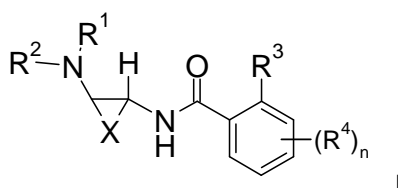
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus enantiómeros correspondientes y/o los isómeros ópticos de los mismos.

5

20. Compuestos de la fórmula IB-4 según la reivindicación 19, dichos compuestos son:
N-((1SR,2RS)-2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-ciclopropil-4-trifluorometil-benzamida
(+)-cis-N-2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-ciclopropil-4-trifluorometil-benzamida o
(-)-cis-N-2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-ciclopropil-4-trifluorometil-benzamida.

10

21. Compuestos de la fórmula I descrita en la reivindicación 1, dichos compuestos son:



cis-2-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4-trifluorometil-benzamida

N-((1RS,2SR)-2-ciclopentilamino-ciclohexil)-2-metoxi-4,6-bis-trifluorometil-benzamida

15 cis-2-metoxi-N-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-ciclohexil]-4,6-bis-trifluorometil-benzamida (mezcla de 2 diastereómeros)

2-metil-N-((cis-2-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-4,6-bis-tri-fluorometil-benzamida

(-)-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-2,4-bis-trifluorometil-benzamida

cis-2-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida

20 cis-N-(2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-etil-4-trifluorometil-benzamida

(+)-N-(2-ciclopentilamino-ciclopentil)-2-etil-4-trifluorometil-benzamida

cis-2-etil-6-metil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-benzamida

2-bromo-6-metoxi-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-tri-fluorometil-benzamida

cis-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-tri-fluorometil-benzamida

25 cis-2-fluor-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-tri-fluorometil-benzamida

cis-2,6-dicloro-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida

(-)-2-bromo-6-metoxi-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida

(+)-2-bromo-6-metoxi-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida

(+)-2,6-dicloro-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-tri-fluorometil-benzamida

30 (-)-2,6-dicloro-N-cis-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-tri-fluorometil-benzamida

2,6-dimetil-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-tri-fluorometil-benzamida

2-difluorometoxi-6-metoxi-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida

2-etil-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-tri-fluorometil-benzamida

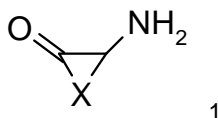
2-etil-6-metoxi-N-((cis)-2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4-trifluorometil-benzamida

(+)-2-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-tri-fluorometil-benzamida o

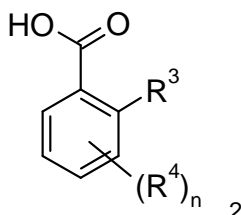
35 (-)-2-etil-N-(2-pirrolidin-1-il-ciclopentil)-4,6-bis-tri-fluorometil-benzamida.

22. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I descrita en la reivindicación 1 y sus sales farmacéuticamente aceptables, dicho proceso consiste en:

40 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

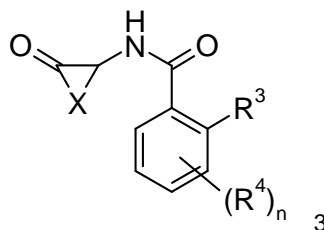


con un ácido de la fórmula



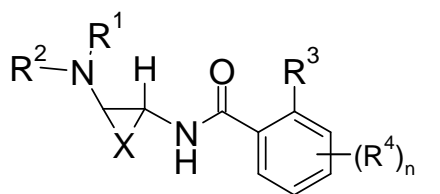
45 en presencia de un agente activante, elegido entre el HATU (hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio),

para obtener un compuesto de la fórmula



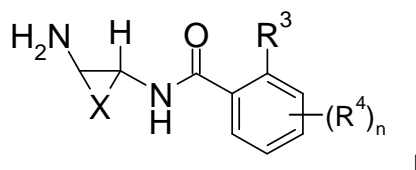
y aminor reductivamente el compuesto resultante con una amida de la fórmula

5 para obtener el compuesto de la fórmula



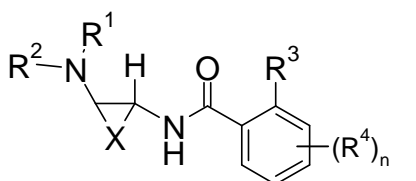
en la que los sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o

10 b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



(en la que R¹ y R² son H)

con el correspondiente compuesto di-bromo-alquilo o heteroalquilo para obtener un compuesto de la fórmula



15 en la que R¹ y R² junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo que contiene -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-S-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-NR-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-C(O)-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-CF₂-(CH₂)₂-, -CH₂-CHR-(CH₂)₂-, -CHR-(CH₂)₃-, CHR-(CH₂)₂-CHR-, o es el anillo 2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxilato de tert-butilo y R es hidroxilo, halógeno, cicloalquilo, o C(O)O-alquilo C₁₋₇ y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, y,

20 si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

23. Un medicamento que contiene uno o más compuestos reivindicados en una cualquiera de las reivindicaciones de 3 a 21 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 24. Un medicamento según la reivindicación 23 para el tratamiento de enfermedades, basado en un inhibidor de absorción de glicina.

30 25. Un medicamento según la reivindicación 24, en el que las enfermedades son las psicosis, el dolor, la disfunción de la memoria y del aprendizaje, el déficit de atención, la esquizofrenia, los trastornos de demencia o la enfermedad de Alzheimer.

26. El uso de un compuesto reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones de 3 a 21 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de las psicosis, el dolor, la disfunción de la memoria y del aprendizaje, el déficit de atención, la esquizofrenia, los trastornos de demencia o la enfermedad de Alzheimer.