

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 559 513**

51 Int. Cl.:

C07D 207/16 (2006.01)
C07D 209/52 (2006.01)
C07D 209/54 (2006.01)
C07D 211/60 (2006.01)
C07D 221/04 (2006.01)
C07D 453/06 (2006.01)
A61K 31/453 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.07.2011 E 11743035 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2015 EP 2729445**

54 Título: **ÁDerivados de amina cíclica como antagonistas del receptor EP₄**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.02.2016

73 Titular/es:

ROTTAPHARM BIOTECH S.R.L. (100.0%)
Via Valosa di Sopra, 3
20900 Monza (MB), IT

72 Inventor/es:

BORRIELLO, MANUELA;
PUCCI, SABRINA;
STASI, LUIGI PIERO y
ROVATI, LUCIO

74 Agente/Representante:

RUO, Alessandro

ES 2 559 513 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

Derivados de amina cíclica como antagonistas del receptor EP₄.

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a nuevos compuestos derivados de amina cíclica, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso como medicamentos, entre otros, para el tratamiento o alivio de enfermedades mediadas por la Prostaglandina E tales como dolor agudo y crónico, osteoartritis, trastornos asociados con inflamación tales como artritis, artritis reumatoide, cáncer, migraña y endometriosis.

[0002] Los compuestos derivados de amina cíclica de la invención son antagonistas selectivos del receptor EP₄.

15 Antecedentes de la invención

[0003] Una serie de artículos de investigación describen la caracterización e importancia terapéutica de los receptores prostanoides así como de los agonistas y antagonistas selectivos usados más habitualmente; Eicosanoids: From Biotechnology to therapeutic Applications, Folco, Samuelson, Maclouf y Velo eds, Plenum Press, New York, 1996, cap. 14, 137 - 154; "Molecular aspects of the structures and functions of the prostaglandin E receptors", Journal of Lipid Mediators and Cell Signalling, 1996, 14, 83-87; "Function of prostanoid receptors: studies on knockout mice", Prostaglandins & other Lipid Mediators, 2002, 68-69, 557-573 y "Prostanoid receptor antagonists: development strategies and therapeutic applications", British Journal of Pharmacology (2009), 158, 104-145. La prostaglandina E₂ (PGE₂) es un miembro de la familia de prostanoides con una diversidad de efectos fisiológicos, que incluye protección de la mucosa, inducción de la secreción de ácido gástrico en el estómago, generación de fiebre, hiperalgesia, inflamación e inmunidad. Estas acciones de la prostaglandina PGE₂ están mediadas por cuatro receptores de PGE₂ acoplados a la proteína G, EP₁, EP₂, EP₃ y EP₄. De hecho, la prostaglandina PGE₂ tiene afinidad hacia todos estos receptores EP (SubTipos EP₁, EP₂, EP₃, EP₄, respectivamente).

[0004] El receptor EP₄ es un receptor 7-transmembrana cuya activación normalmente se asocia con el aumento de los niveles del adenosín monofosfato cíclico (cAMP) intracelular. La señalización del receptor EP₄ activada por PGE₂ se puede ver implicado en diversos estados patológicos, tales como dolor (en particular inflamatorio, neuropático y visceral), inflamación, neuroprotección, cáncer, dermatitis, enfermedad ósea, disfunción del sistema inmune estimulación del sueño, regulación renal, secreción de mucosa gástrica o entérica secreción de bicarbonato duodenal.

[0005] En The Journal of Immunology (2008, 181, 5082-5088), algunos estudios sugieren que la PGE₂ inhibe la síntesis de proteoglicanos y estimula la degradación de la matriz en condrocitos osteoarthríticos a través del receptor EP₄. La dirección de EP₄, en lugar de la ciclooxigenasa 2, podría representar una estrategia futura para la modificación de la enfermedad osteoarthrítica.

[0006] En el European Journal of Pharmacology (2008, 580, 116-121), algunos estudios sugieren que el bloqueo farmacológico del receptor EP₄ prostanoides puede representar una nueva estrategia terapéutica en el alivio de signos y sintomatología de osteoartritis y/o artritis reumatoide.

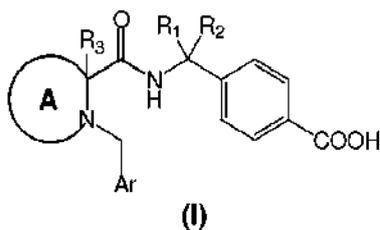
[0007] Las publicaciones de solicitud de patente WO2005021508, WO2005105732, WO2005105733, WO2007121578 y WO2009139373 desvelan compuestos que son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por prostaglandinas.

50 Sumario de la invención

[0008] Uno de los objetos de la presente invención es proporcionar compuestos que tienen una actividad antagonista del receptor EP₄ y específicamente compuestos farmacéuticos que son útiles para el tratamiento o alivio de enfermedades mediadas por la Prostaglandina E.

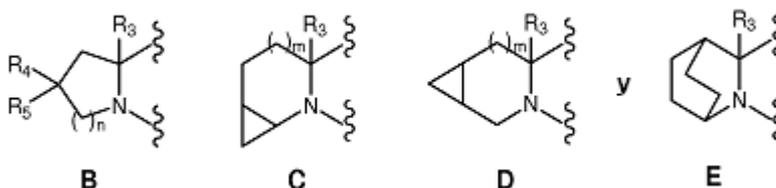
[0009] Los inventores de la presente solicitud han descubierto nuevos compuestos que son antagonistas selectivos del subtipo EP₄ de receptores de PGE₂. De forma específica, los compuestos de acuerdo con la invención se proporcionan con actividad analgésica y anti inflamatoria.

[0010] De acuerdo con un aspecto general, la presente invención proporciona un compuesto de amina cíclica de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 5 R_1 y R_2 son independientemente el uno del otro hidrógeno, alquilo C_{1-3} lineal o ramificado o se unen en conjunto para formar un anillo de ciclopropilo;
A se selecciona entre



10 en los que:

$n = 0, 1$ o 2
 $m = 0$ o 1

- 15 R_3 es H o alquilo C_{1-3} lineal o ramificado
 R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno, flúor, alquilo C_{1-3} lineal o ramificado o unidos en conjunto forman un anillo de ciclopropilo,
Ar es

20 - fenilo que tiene:

- i. en la posición 4 un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, trifluorometilo, o
ii. en la posición 3 un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, trifluorometilo, con la condición de que

- 30 ii.a. cuando A es B, tanto R_4 como R_5 son flúor, alquilo C_{1-3} lineal o ramificado o unidos en conjunto forman un anillo de ciclopropilo,
ii.b. A es C y m es 0
ii.c. A es D y m es 1.

- un anillo heteroaromático de 5 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos, en el que dichos heteroátomos, independientemente entre sí los unos de los otros, son S, O o N; o
- un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene de 1 a 3 N.

[0011] En ciertas realizaciones, el anillo heteroaromático de 6 miembros está sustituido, preferentemente en la posición 4, con halógeno, ciano o trifluorometilo.

[0012] El término "halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. En ciertas realizaciones, el halógeno es cloro o flúor.

[0013] La expresión "alquilo C_{1-3} ", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Algunos ejemplos de tales grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo.

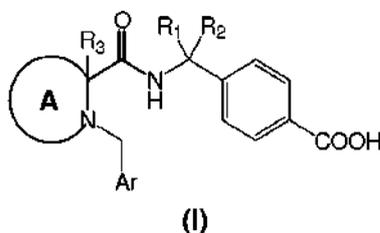
[0014] En la presente invención, los compuestos de Fórmula (I) pueden existir como enantiómeros R y S y como mezcla racémica. La presente invención incluye en su alcance la protección de todos los posibles isómeros y mezclas racémicas. Dondequiera que debieran estar presentes centros de simetría adicionales, la presente invención incluye todos los posibles diastereoisómeros así como mezclas relativas.

[0015] En otro aspecto la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) como medicamento, en particular se refiere a su uso para el tratamiento de patologías en las que se necesita un antagonista del receptor EP₄, tal como el tratamiento de dolor agudo y crónico, dolor inflamatorio, osteoartritis, trastornos asociados con inflamación tales como artritis, artritis reumatoide, cáncer, endometriosis y migraña.

5

Descripción detallada de la invención

[0016] Por lo tanto, la invención se refiere, en un aspecto general, a derivados de amina cíclica de Fórmula (I):

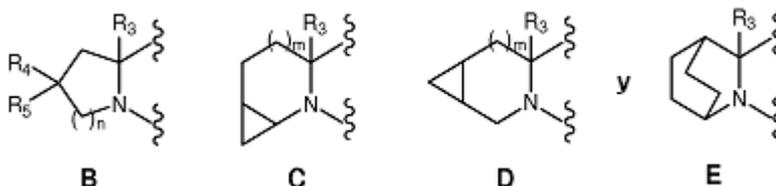


10

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

15

R₁ y R₂ son independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₃) lineal o ramificado o unidos en conjunto forman un anillo de ciclopropilo;
A se selecciona entre el grupo que consiste en:



20 en los que:

n = 0, 1 o 2

m = 0 o 1

R₃ es H o alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado

25

R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno, flúor, alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado o unidos en conjunto forman un anillo de ciclopropilo,
Ar es

- fenilo que tiene:

30

- i. en la posición 4 un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, trifluorometilo, o
- ii. en la posición 3 un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, trifluorometilo, con la condición de que

35

- ii.a. cuando A es B, tanto R₄ como R₅ son flúor, alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado o unidos en conjunto forman un anillo de ciclopropilo,
- ii.b. A es C y m es 0
- ii.c. A es D y m es 1.

40

- un anillo heteroaromático de 5 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos, en el que dichos heteroátomos, independientemente entre sí los unos de los otros, son S, O o N; o
- un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene de 1 a 3 N.

45

[0017] En ciertas realizaciones Ar es fenilo sustituido en la posición 4 con halógeno, ciano, o trifluorometilo.

[0018] En ciertas realizaciones Ar es fenilo sustituido en la posición 4 con trifluorometilo.

[0019] En ciertas realizaciones el heteroátomo del anillo heteroaromático de 5 miembros es N.

[0020] En ciertas realizaciones, cualquiera de los anillos heteroaromáticos de 5 miembros y el heterocíclico de 6 miembros está sustituido con halógeno, ciano o trifluorometilo. En estas realizaciones, dicho halógeno es preferentemente flúor o cloro y de acuerdo con una realización, el halógeno es flúor.

5 **[0021]** Algunos ejemplos de un anillo heteroaromático de 5 miembros adecuado que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre S, O e N, incluyen pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, furanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, tiadiazolilo y similares.

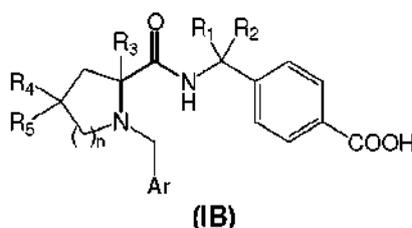
10 **[0022]** Algunos ejemplos de un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene de 1 a 3 N incluyen piridilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo.

[0023] En una realización el anillo heteroaromático de 6 miembros es piridilo. En esta realización, el anillo de piridilo está sustituido, preferentemente en la posición 4, con halógeno, ciano o trifluorometilo.

15 **[0024]** Se entenderá que, como se usa en el presente documento, las referencias a los compuestos de Fórmula (I) pretenden incluir los compuestos de Fórmulas **(IB)**, **(IC)**, **(ID)**, **(IE)** como se describe en lo sucesivo en el presente documento, cuando sea apropiado.

20 **[0025]** En un primer aspecto de la invención, el derivado de amina cíclica de Fórmula (I) contiene A que es el anillo B.

[0026] De acuerdo con este aspecto, se proporciona un subconjunto de compuestos de Fórmula **(IB)**



25 y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

n = 0, 1 o 2

30 R₁ y R₂ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado, o unidos en conjunto forman un anillo de ciclopropilo,

R₃ es H o alquilo (C₁₋₃) lineal o ramificado,

R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno, flúor, alquilo (C₁₋₃) lineal o ramificado o unidos en conjunto forman un anillo de ciclopropilo,

35 Ar es

- fenilo que tiene:

40 i. en la posición 4 un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, trifluorometilo, o

ii. en la posición 3 un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, trifluorometilo, con la condición de que tanto R₄ como R₅ sean independientemente flúor, alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado o unidos en conjunto formen un anillo de ciclopropilo,

45 - un anillo heteroaromático de 5 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos, en el que dichos heteroátomos, independientemente entre sí los unos de los otros, son S, O o N; o

- un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene de 1 a 3 N.

[0027] En ciertas realizaciones n es 1 o 2 y es preferentemente 2.

50 **[0028]** De acuerdo con ciertas realizaciones R₁ y R₂ se unen en conjunto para formar un anillo de ciclopropilo.

[0029] En ciertas realizaciones R₃ es H o metilo y es preferentemente H.

[0030] En ciertas realizaciones, R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno, flúor, un alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado, por lo general metilo, o unidos en conjunto forman un anillo de ciclopropilo.

55 **[0031]** En ciertas realizaciones R₄ y R₅ son ambos metilo.

[0032] En ciertas realizaciones en las que Ar es fenilo, el halógeno es flúor o cloro y de acuerdo con una realización específica el halógeno es flúor.

5 [0033] En ciertas realizaciones, R₄ y R₅ son H y Ar es fenilo que tiene en la posición 4 un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano y trifluorometilo.

[0034] En ciertas realizaciones R₄ y R₅ son en conjunto, halógeno, preferentemente flúor, un alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado, o se fusionan para formar un ciclopropilo y Ar es fenilo que tiene un sustituyente en la posición 3 o 4
10 seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, trifluorometilo.

[0035] En ciertas realizaciones Ar es fenilo que tiene en la posición 3 un sustituyente seleccionado entre trifluorometilo o flúor.

15 [0036] En ciertas realizaciones, cualquiera de los anillos heteroaromáticos de 5 miembros y el heterocíclico de 6 miembros están sustituidos con halógeno, ciano o trifluorometilo. En estas realizaciones, dicho halógeno es preferentemente flúor o cloro.

[0037] En ciertas realizaciones el anillo heterocíclico de 6 miembros es piridilo.

20 [0038] En ciertas realizaciones n es 1; R₄ y R₅ se seleccionan independientemente entre H, flúor o metilo, o tanto R₄ como R₅ son flúor o metilo.

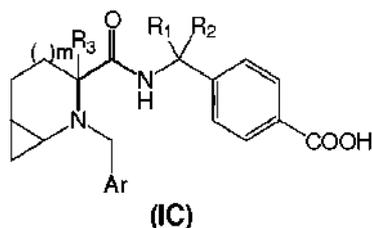
[0039] En otras realizaciones n es 2, tanto R₄ como R₅ son flúor.

25 [0040] De acuerdo con una realización n es 2, R₄ y R₅ se unen en conjunto para formar un anillo de ciclopropilo.

[0041] En ciertas realizaciones n es 2, Ar es fenilo sustituido en la posición 4 con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, preferentemente trifluorometilo y R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, son como se han definido anteriormente.
30

[0042] En un segundo aspecto de la invención, el derivado de amina cíclica de Fórmula (I) contiene A que es el anillo C.

35 [0043] De acuerdo con este aspecto, se proporciona un subconjunto de compuestos de Fórmula (IC):



40 y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que m, R₁, R₂, R₃ y Ar son como se han descrito anteriormente en general, a menos que se indique de otro modo.

[0044] En ciertas realizaciones m es 1.

45 [0045] En ciertas realizaciones, R₁ y R₂ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado, por lo general metilo, o unidos en conjunto forman un anillo de ciclopropilo.

[0046] En ciertas realizaciones R₃ es H o alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado, por lo general metilo.

50 [0047] En ciertas realizaciones R₃ es H.

[0048] En ciertas realizaciones, Ar

55 - es fenilo que tiene en la posición 4 un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, trifluorometilo, en el que el halógeno por lo general es flúor, o en la posición 3 un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, trifluorometilo, con la condición de que m sea 0.

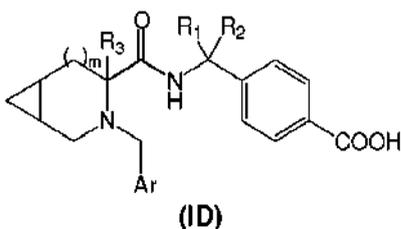
[0049] En ciertas realizaciones, cualquiera de los anillos heteroaromáticos de 5 miembros y el heterocíclico de 6 miembros está sustituidos, preferentemente en la posición 4, con halógeno, ciano o trifluorometilo.

[0050] En una realización el anillo heteroarocíclico de 6 miembros es piridilo.

[0051] En ciertas realizaciones m es 0 y Ar es fenilo sustituido en la posición 4 con flúor, cloro, ciano, o trifluorometilo, preferentemente con trifluorometilo, y R₁, R₂, R₃ son como se han definido anteriormente.

[0052] En un tercer aspecto de la invención, el derivado de amina cíclica de Fórmula (I) contiene A que es el anillo D.

[0053] De acuerdo con este aspecto, se proporciona un subconjunto de compuestos de Fórmula (ID):



y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que m, R₁, R₂, R₃ y Ar son como se han descrito anteriormente en general, a menos que se indique de otro modo.

[0054] En ciertas realizaciones de este aspecto, m es 1.

[0055] En ciertas realizaciones, R₁ y R₂ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado, o unidos en conjunto forman un anillo de ciclopropilo.

[0056] En ciertas realizaciones R₃ es H o alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado, por lo general metilo.

[0057] En ciertas realizaciones R₃ es H.

[0058] En ciertas realizaciones, Ar es fenilo, que tiene

- en la posición 4 un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, trifluorometilo,
- en la posición 3, un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, trifluorometilo, con la condición de que m sea 1.

[0059] En ciertas realizaciones Ar es fenilo como se ha definido anteriormente y tiene en una o ambas de las posiciones 2 y 6 un resto seleccionado entre el grupo que consiste en H, halógeno, ciano, trifluorometilo, o alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado.

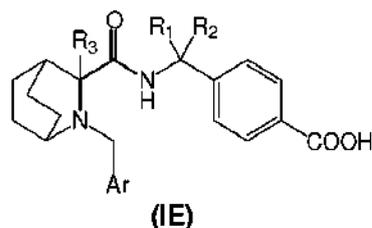
[0060] En ciertas realizaciones, cualquiera de los anillos heteroaromáticos de 5 miembros y el heterocíclico de 6 miembros están sustituidos, preferentemente en la posición 4, con halógeno, ciano o trifluorometilo.

[0061] En una realización preferente, en anillo heteroarocíclico de 6 miembros es piridilo.

[0062] En ciertas realizaciones m es 1 y Ar es fenilo sustituido en la posición 4 con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógenos, ciano, trifluorometilo, preferentemente trifluorometilo y R₁, R₂, R₃ son como se han definido anteriormente.

[0063] En un cuarto aspecto de la invención, el derivado de amina cíclica de Fórmula (I) contiene A que es el anillo E.

[0064] De acuerdo con este aspecto, se proporciona un subconjunto de compuestos de Fórmula (IE):



y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,
 en la que R₁, R₂, R₃ y Ar son como se han descrito anteriormente en general, a menos que se indique de otro modo.

5 **[0065]** En ciertas realizaciones, R₁ y R₂ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado, o unidos en conjunto forman un anillo de ciclopropilo.

10 **[0066]** En ciertas realizaciones R₃ es H o alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado, preferentemente R₃ es H.

[0067] En ciertas realizaciones, Ar es fenilo, sustituido en la posición 4 con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano y trifluorometilo.

15 **[0068]** En ciertas realizaciones, Ar es

- fenilo, que tiene en la posición 4 un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, trifluorometilo.

20 **[0069]** En ciertas realizaciones, Ar es fenilo, que tiene en la posición 4 un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano y trifluorometilo.

[0070] En ciertas realizaciones Ar es fenilo como se ha definido anteriormente y tiene, en una o ambas de las posiciones 2 y 6, un resto seleccionado entre el grupo que consiste en H, halógeno, ciano, trifluorometilo, o alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado.

25 **[0071]** En ciertas realizaciones, cualquiera de los anillos heteroaromáticos de 5 miembros y el heterocíclico de 6 miembros están sustituidos, preferentemente en la posición 4, con halógeno, ciano o trifluorometilo.

30 **[0072]** En una realización preferente, el anillo heteroarocíclico de 6 miembros es piridilo.

[0073] La expresión "sales farmacéuticamente aceptables", como se usa en el presente documento, se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos, sales de amonio cuaternario y sales formadas internamente.

35 **[0074]** Algunas sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, manganeso, manganosas, potasio, sodio, cinc, y similares. Son preferentes las sales de amonio, calcio, magnesio, litio, potasio, y sodio. Algunas sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietil-aminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares.

45 **[0075]** Cuando el compuesto de la presente invención es básico, las sales se pueden preparar a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen los ácidos acético, benenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico, y similares. Algunos ácidos particularmente preferentes son cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, y tartárico.

50 **[0076]** Se entenderá que, como se usa en el presente documento, las referencias a los compuestos de Fórmula (I) también pretenden incluir las sales o derivados farmacéuticamente aceptables.

55 **[0077]** Además, el compuesto de la fórmula (I) puede formar una sal de adición de ácido o una sal con una base, dependiendo del tipo de los sustituyentes, y estas sales se incluyen en la presente invención, siempre y cuando sean

sales farmacéuticamente aceptables.

[0078] Los compuestos (I) de la invención pueden estar en formas cristalinas. En ciertas realizaciones, las formas cristalinas de los compuestos (I) son polimorfos.

[0079] Cada una de las expresiones "el compuesto de la invención" y "los compuestos de la presente invención" hace referencia a cada uno de los compuestos de fórmulas (I), (IB), (IC), (ID), (IE) y pretenden incluir sus sales, hidratos, solvatos, y formas cristalinas farmacéuticamente aceptables y también cualquier forma adecuada como se ilustra en lo sucesivo en el presente documento.

[0080] En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) puede existir en forma de otros tautómeros o isómeros geométricos en algunos casos, dependiendo de los tipos de los sustituyentes. En la presente memoria descriptiva, el compuesto se puede describir solamente en una forma de tales isómeros, pero la presente invención incluye tales isómeros, formas aisladas de los isómeros, o una mezcla de los mismos.

[0081] Además, el compuesto de Fórmula (I) puede tener átomos de carbono asimétricos o asimetrías axiales en algunos casos, y de forma correspondiente, este puede existir en forma de isómeros ópticos tales como una forma (R), una forma (S), y similares. La presente invención incluye tanto una mezcla como una forma aislada de estos isómeros ópticos.

[0082] Por lo tanto, dentro del alcance de la presente invención se incluyen todas las formas estereoisoméricas, que incluyen enantiómeros, diastereoisómeros, y mixtures de los mismos, incluyendo racematos y la referencia general a los compuestos de fórmulas (I), (IB), (IC), (ID), (IE) incluye todas las formas estereoisoméricas, a menos que se indique de otro modo.

[0083] Además, los profármacos farmacéuticamente aceptables del compuesto de la fórmula (I) también se incluyen en la presente invención. El profármaco farmacéuticamente aceptable se refiere a un compuesto que tiene un grupo que se puede convertir en un grupo amino, OH, CO₂H, o similares, mediante solvólisis o en una condición fisiológica. Algunos ejemplos de los grupos para formar un profármaco incluyen los que se describe en Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985) o "Pharmaceutical Research and Development" (Hirokawa Publishing Company, 1990), vol. 7, Drug Design, 163-198.

[0084] Además, en ciertas realizaciones la presente invención también incluye diversos hidratos o solvatos, y polimorfismo del compuesto de la fórmula (I) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, la presente invención también incluye los compuestos marcados con diversos isótopos radiactivos o isótopos no radiactivos.

[0085] Los compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen los ejemplos 1-40 como se muestra a continuación en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[0086] En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

4-((1 S)-1-(1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio
 4-((S)-1-((R)-1-(4-fluorobencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio
 4-((S)-1-((R)-1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio
 (R)-4-(1-(1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de litio
 (R)-4-(1-(1-(4-clorobencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de litio
 (R)-4-(1-(1-(4-cianobencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de litio
 ácido 4-(1-(6-(4-(trifluorometil)encil)-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(6-(3-(trifluorometil)encil)-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-((1 S)-1-(6-(4-(trifluorometil)encil)-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)etil)benzoico
 ácido 4-((1 S)-1-(5-metil-6-(4-(trifluorometil)encil)-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)etil)benzoico
 ácido 4-(1-(4,4-dimetil-1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-((1 S)-1-(4,4-dimetil-1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoico
 ácido 4-(1-((2R)-4-fluoro-1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoico
 ácido 4-(1-((2R)-4-fluoro-1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-((S)-1-((R)-4,4-difluoro-1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoico
 ácido (R)-4-(1-(4,4-difluoro-1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(4,4-difluoro-1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(4,4-difluoro-1-(3-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(4,4-difluoro-1-(3-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(3-(4-(trifluorometil)encil)-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-4-carboxamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(3-(4-(trifluorometil)encil)-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-4-carboxamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(3-(3-(trifluorometil)encil)-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-4-carboxamido)ciclopropil)benzoico

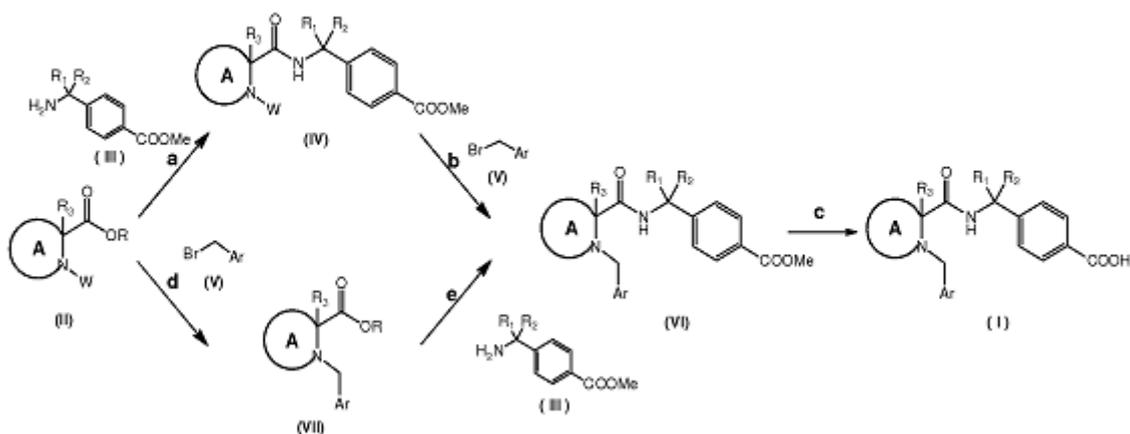
- ácido 4-(1-((3*R*)-2-(4-(trifluorometil)encil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-((1*S*)-1-((3*R*)-2-(4-(trifluorometil)encil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxamido)etil)benzoico
 4-((*S*)-1-((*R*)-1-(4-(trifluorometil)encil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio
 4-((*S*)-1-((*R*)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-carboxamido)etil) litio
 5 ácido 4-(1-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(3-(trifluorometil)encil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(4-(trifluorometil)encil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-((3*R*)-2-(4-(trifluorometil)encil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-((1*S*)-1-((3*R*)-2-(4-(trifluorometil)encil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamido)etil)benzoico
 10 ácido 4-((1*S*)-1-((3*R*)-2-(4-(trifluorometil)encil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamido)etil)benzoico
 ácido (*R*)-4-(1-(4,4-dimetil-1-(4-(trifluorometil)encil)pirrolidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-((1*S*)-1-(1-(4-(trifluorometil)encil)azetidín-2-carboxamido)etil)benzoico
 ácido 4-((1*S*)-1-(1-(4-(trifluorometil)encil)azetidín-2-carboxamido)etil)benzoico
 ácido 4-((1*S*)-1-(3-(4-(trifluorometil)encil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamido)etil)benzoico
 15 ácido 4-(1-(3-(4-(trifluorometil)encil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-((1*S*)-1-(2-(4-(trifluorometil)encil)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxamido)etil)benzoico
 ácido 4-(1-(2-(4-(trifluorometil)encil)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxamido)ciclopropil)benzoico
 ácido (*R*)-4-(1-(2-metil-1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-((*S*)-1-((*R*)-2-metil-1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoico
 20 ácido (*R*)-4-(1-(2-metil-1-(4-(trifluorometil)encil)pirrolidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoico
 4-((*S*)-1-((2*R*,4*S*)-4-fluoro-1-(3-(trifluorometil)encil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio
 ácido 4-((*S*)-1-((*R*)-4,4-difluoro-1-(4-(trifluorometil)encil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoico

[0087] Algunos compuestos preferentes de la invención se seleccionan entre el grupo que consiste en:

- 25 (*R*)-4-(1-(1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil) benzoato de litio
 ácido 4-(1-(6-(4-(trifluorometil)encil)-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-((1*S*)-1-(6-(4-(trifluorometil)encil)-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)etil)benzoico
 ácido 4-((1*S*)-1-(4,4-dimetil-1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoico
 30 ácido 4-((*S*)-1-((*R*)-4,4-difluoro-1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoico
 ácido (*R*)-4-(1-(4,4-difluoro-1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(4,4-difluoro-1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(4,4-difluoro-1-(3-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(4,4-difluoro-1-(3-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoico
 35 ácido 4-(1-(3-(4-(trifluorometil)encil)-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-4-carboxamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-((3*R*)-2-(4-(trifluorometil)encil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-((1*S*)-1-((3*R*)-2-(4-(trifluorometil)encil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxamido)etil)benzoico
 4-((*S*)-1-((*R*)-1-(4-(trifluorometil)encil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio
 ácido 4-(1-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(3-(trifluorometil)encil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamido)ciclopropil)benzoico
 40 ácido 4-(1-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(4-(trifluorometil)encil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamido)ciclopropil)benzoico

[0088] Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un método para la preparación de un compuesto de Fórmula (I) que comprende las siguientes etapas representadas en el esquema general que sigue a continuación:

ESQUEMA GENERAL



- 45 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en presencia de un reactivo de acoplamiento y una base obteniendo de este modo un compuesto de Fórmula (IV);

- b) hacer reaccionar un compuesto (IV) con el compuesto de fórmula (V) en presencia de una base adecuada obteniendo de este modo un compuesto de Fórmula (VI);
 c) hidrolizar un compuesto de éster (VI) con bases fuertes tales como hidróxido de litio en un sistema disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano/H₂O, obteniendo de este modo un compuesto de Fórmula (I);
 5 d) hacer reaccionar un compuesto (II) con un compuesto de fórmula (V) en presencia de una base adecuada obteniendo de este modo un compuesto de Fórmula (VII);
 e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (III) en presencia de un reactivo de acoplamiento y en presencia de una base obteniendo de este modo un compuesto de Fórmula (VI).

10 **[0089]** En el esquema general mencionado anteriormente:

A, R₁, R₂, R₃, Ar son como se definen en la fórmula (I),
 R se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, grupos alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado y bencilo,
 W se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, grupo bencilo y grupo carbamato de t-Butilo.

15 **[0090]** Se observará que los compuestos de fórmula (II), (IV) y (VII), se pueden convertir en otros compuestos de fórmula (II), (IV) y (VII), mediante métodos de síntesis conocidos por la persona experta en la materia.

20 **[0091]** Algunos ejemplos de tales reacciones de conversión son:

- i) Los compuestos de fórmula (II) en la que R es alquilo C₁₋₃, se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos correspondientes en los que R es hidrógeno con alcoholes, por ejemplo etanol, en presencia de un reactivo de reacción adecuado tal como cloruro de tionilo.
 ii) Los compuestos de fórmula (II), en la que R es hidrógeno, se pueden preparar mediante hidrólisis de los compuestos correspondientes de fórmula (II), en la que R es alquilo C₁₋₃. La hidrólisis se realiza en presencia de una base, por ejemplo hidróxido de litio, por lo general en presencia de un sistema de éter adecuado, tal como 1,4-dioxano acuoso.
 iii) Los compuestos de fórmula (IV) en la que W es hidrógeno, se pueden preparar con los compuestos correspondientes de fórmula (IV) en la que W es grupo bencilo, mediante hidrogenólisis o haciendo reaccionar el compuestos de fórmula (IV), en la que W es grupo de carbamato de t-Butilo, con ácido trifluoroacético.
 25 iv) Los compuestos de fórmula (VII), en la que R es hidrógeno, se pueden preparar por hidrólisis de los compuestos correspondientes de fórmula (VII), en la que R es alquilo C₁₋₃. La hidrólisis se realiza en presencia de una base, por ejemplo hidróxido de litio en 1,4-dioxano acuoso.

35 MÉTODO DE SÍNTESIS

[0092] Como se ha mostrado anteriormente, de acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un método para la preparación de compuestos de fórmula (I).

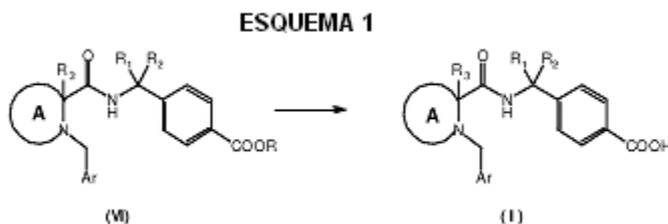
40 **[0093]** De una manera más detallada, los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas.

[0094] A menos que se indique de otro modo R₁, R₂, R₃, W y Ar en los esquemas de reacción y análisis que sigue a continuación son como se han definido anteriormente, en la fórmula (I).

45 **[0095]** La expresión "grupo protector", como se usa en lo sucesivo en el presente documento, se refiere a un grupo protector de amino que se selecciona entre los grupos protectores de amino que se describen en

[0096] Projective Groups in Organic Synthesis editado por T. W. Greene *et al.* (John Wiley & Sons, 1999).

50 **[0097]** Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante reacción de hidrólisis de compuestos de éster de fórmula (VI) de acuerdo con el esquema de reacción 1.

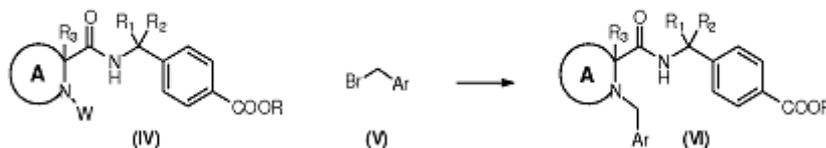


55 **[0098]** La hidrólisis se puede realizar en presencia de una base, por ejemplo hidróxido de litio en un disolvente adecuado tal como en 1,4-dioxano acuoso.

[0099] En ciertas realizaciones, esta reacción se puede realizar a temperatura ambiente.

[0100] Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción 2.

ESQUEMA 2



5

[0101] Los compuestos de fórmula (IV), en la que W es hidrógeno, se pueden hacer reaccionar con compuestos de fórmula (V) en presencia de una base adecuada tal como carbonato de cesio y en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo. En ciertas realizaciones la reacción se realiza a temperatura ambiente o en otras mediante calentamiento, por ejemplo a 60 °C.

10

[0102] Los compuestos de fórmula (IV), en la que W es hidrógeno, se pueden preparar a partir de los compuestos correspondientes de fórmula (IV) en la que W es preferentemente grupo bencilo o grupo carbamato de *t*-butilo.

15

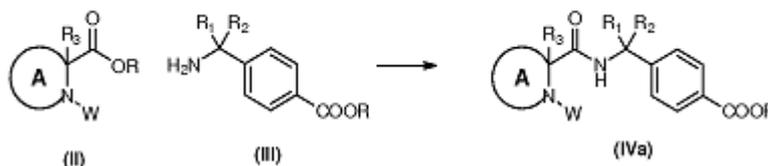
[0103] En ciertas realizaciones en las que W es carbamato de *t*-butilo, la etapa de desprotección se puede realizar en presencia de ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado tal como diclorometano.

[0104] En otras realizaciones en las que W es un grupo bencilo, la etapa de desprotección se puede realizar mediante hidrogenólisis por lo general en un disolvente adecuado tal como etanol.

20

[0105] Los compuestos de fórmula (IVa) se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción 3.

ESQUEMA 3



25

[0106] En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (II), en la que R es hidrógeno y W es un grupo bencilo o carbamato de *t*-butilo, se hacen reaccionar con compuestos de fórmula (III) en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado, por ejemplo seleccionado entre (Hexafluorofosfato de 2-(6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio) (HCTU), Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), (Clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) y 1-Hidroxibenzotriazol y mezclas de los mismos. Por lo general, la reacción se realiza en un disolvente aprótico, por ejemplo un halohidrocarburo, tales como diclorometano, N,N-dimetilformamida, o acetonitrilo o meta de los mismos, por lo general a temperatura ambiente, en presencia de una base adecuada tal como N,N-diisopropilamina.

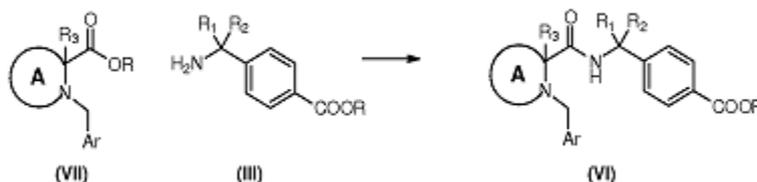
30

[0107] Los compuestos de fórmula (III) se conocen, por ejemplo a partir de las solicitudes de Patente Internacional WO 2005105733 y WO2008104055.

35

[0108] Como alternativa, los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción 4.

ESQUEMA 4



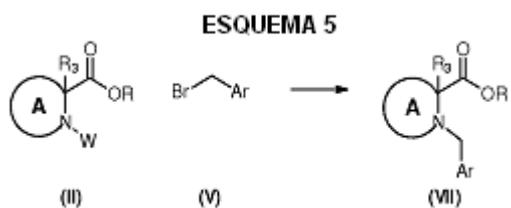
40

[0109] En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (VII), en la que R es H, se hacen reaccionar con compuestos de fórmula (III) en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado, por ejemplo seleccionado entre (Hexafluorofosfato de 2-(6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)- 1,1,3,3-tetrametilaminio) (HCTU), Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), (Clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) y 1-Hidroxibenzotriazol o mezclas de los mismos.

[0110] En ciertas realizaciones la reacción se realiza en un disolvente aprótico, por ejemplo un halohidrocarbano, tales como diclorometano, N,N-dimetilformamida, o acetonitrilo o mezclas de los mismos, por lo general a temperatura ambiente, en presencia de una base adecuada.

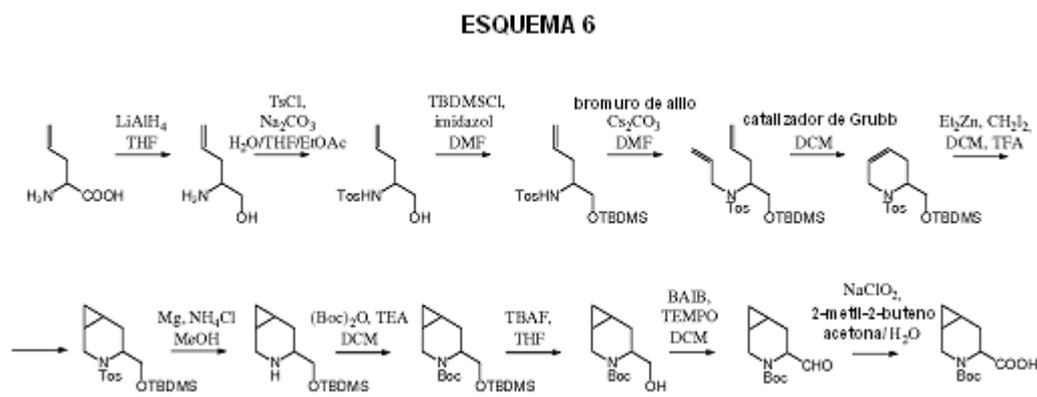
[0111] En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (VII), en la que R es hidrógeno, se pueden preparar por hidrólisis de los compuestos correspondientes de fórmula (VII), en la que R es alquilo C(1-3). En ciertas realizaciones, la hidrólisis se realiza en presencia de una base por ejemplo hidróxido de litio, por lo general en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano acuoso.

[0112] En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción 5.

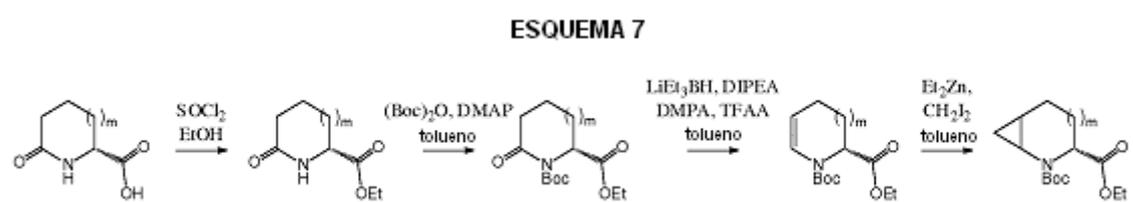


[0113] En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (II), en la que R es alquilo C(1-3) y W es un grupo bencilo o carbamato de *t*-butilo, se pueden hacer reaccionar con compuestos de fórmula (V) en presencia de una base adecuada tal como carbonato de cesio y un disolvente adecuado tal como acetonitrilo. En ciertas realizaciones la reacción se realiza a temperatura ambiente, en otras realizaciones la reacción se realiza con calentamiento, por ejemplo a aproximadamente 60 °C.

[0114] En ciertas realizaciones los compuestos de fórmula (II) en la que A es D, R es hidrógeno, W es carbamato de *t*-butilo y m es 1, se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción 6.

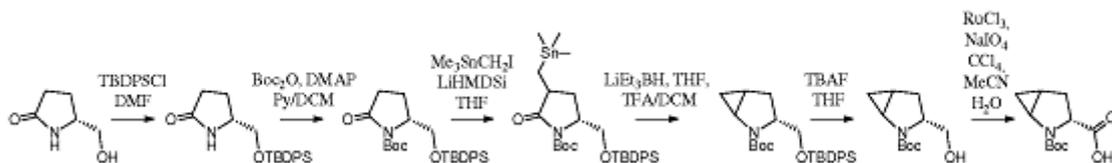


[0115] En ciertas realizaciones los compuestos de fórmula (II) en la que A es C, m es 0 o 1, R es etilo y W es carbamato de *t*-butilo, se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción 7.



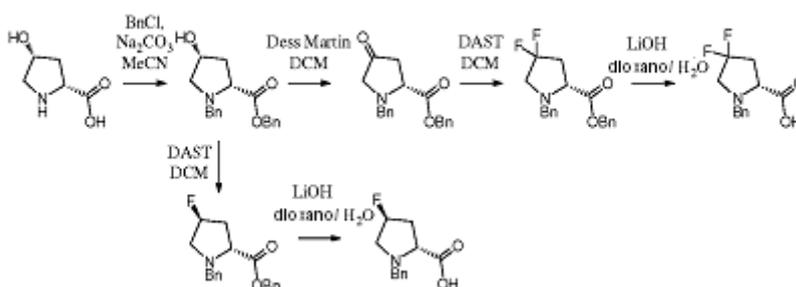
[0116] En otras realizaciones, los compuestos de fórmula (II) en la que A es C, m es 0, R es etilo y W es carbamato de *t*-butilo, se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción 8.

ESQUEMA 8



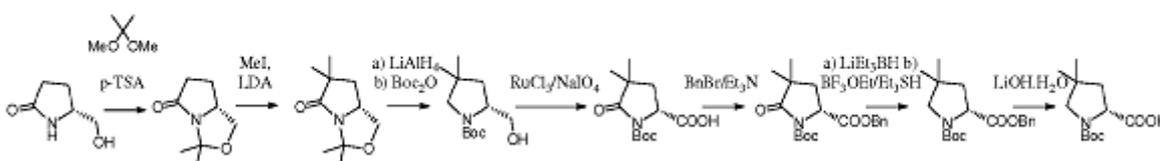
5 **[0117]** De acuerdo con ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (II) en la que A es B, n es 1, R₄ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno o flúor o tanto R₄ como R₅ son flúor, se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción 9.

ESQUEMA 9



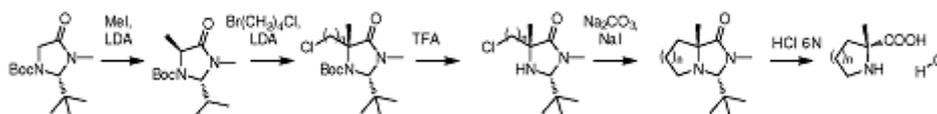
10 **[0118]** En ciertas realizaciones los compuestos de fórmula (II) en la que A es B, n es 1, R₄ y R₅ son metilo, R y R₃ son hidrógeno y W es carbamato de *t*-butilo, se pueden preparar de acuerdo con la ruta de síntesis que se describe en el esquema 10.

ESQUEMA 10



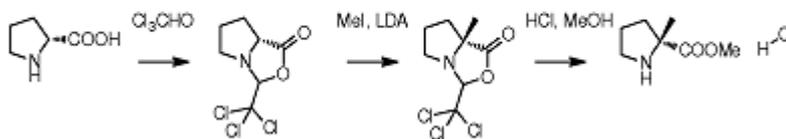
15 **[0119]** De acuerdo con ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (II) en la que A es B, W, R, R₄ y R₅ son hidrógeno, n es 0, 1 y 2, R₃ es metilo, se pueden preparar de acuerdo con la ruta de síntesis que se describe en el esquema 11.

ESQUEMA 11



20 **[0120]** El esquema 12 describe una ruta de síntesis alternativa para productos de fórmula (II) en la que A es B, W, R₄ y R₅ son hidrógeno, n es 1, R y R₃ son metilo.

ESQUEMA 12



[0121] De acuerdo con ciertas realizaciones de la invención, los compuestos (I) se obtienen usando un método sencillo, fácil de dimensionar y que evita etapas de preparación largas y caras, obteniendo un rendimiento elevado de un compuesto de fórmula (I) de calidad farmacéutica estable.

5

[0122] Por lo general, los diversos métodos que se han descrito anteriormente pueden ser útiles para la introducción del grupo deseado en cualquier etapa en la formación mediante etapas del compuesto requerido, y se observará que estos métodos generales se pueden combinar diferentes maneras en tales métodos de múltiples etapas. Por lo general, la secuencia de las reacciones en métodos de múltiples etapas se elige de modo que las condiciones de reacción usadas no afecten a los grupos en la molécula que están en el producto final.

10

[0123] En ciertas realizaciones en las que se requiere un enantiómero de un compuesto de la fórmula general (I) éste se puede obtener mediante resolución de una mezcla enantiomérica correspondiente de tal compuesto de fórmula (I) usando métodos convencionales tales como un procedimiento de HPLC quiral.

15

[0124] En ciertas realizaciones los compuestos de fórmula general (I) están en forma de sales, específicamente sales farmacéuticamente aceptables. Estas sales se pueden obtener usando métodos convencionales, por ejemplo haciendo reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (I) en forma de una base libre con un ácido adecuado en un disolvente adecuado por ejemplo un alcohol, tal como etanol o un éter tal como éter dietílico o un éster tal como acetato de etilo.

20

[0125] En ciertas realizaciones los compuestos de fórmula general (I) se pueden aislar en asociación con moléculas de disolvente por ejemplo por evaporación o cristalización a partir de un disolvente adecuado para proporcionar los solvatos correspondientes.

25

[0126] Los Inventores han encontrado que la familia general de los compuestos de fórmula (I) así como las subfamilias de los compuestos de fórmulas (IB), (IC), (ID), (IE) mencionados anteriormente, tienen afinidad hacia y son antagonistas específicos de receptores de PGE₂, en particular del subtipo EP₄ de receptores de PGE₂.

30

[0127] Los compuestos de fórmula general (I) y los compuestos específicos de fórmulas (IB), (IC), (ID), (IE) son útiles en el tratamiento de afecciones o enfermedades mediadas por la Prostaglandina E.

35

[0128] Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto adicional la invención se refiere a compuestos de las Fórmulas (I), (IB), (IC), (ID), (IE) para uso como un medicamento el tratamiento de patologías o trastornos en los que se necesita un antagonista del receptor EP₄.

[0129] En ciertas realizaciones las patologías o trastornos se seleccionan entre dolor agudo y crónico, dolor inflamatorio, osteoartritis, trastornos asociados con inflamación tales como artritis, artritis reumatoide, cáncer endometriosis y migraña.

40

[0130] En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención son útiles como analgésicos. Por ejemplo, son útiles en el tratamiento de dolor articular crónico (por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y artritis juvenil) incluyendo la propiedad de modificación de la enfermedad y conservación de la estructura de la articulación; dolor del músculo esquelético; dolor de la parte baja de la espalda y cuello; torceduras y esguinces; dolor neuropático; dolor mantenido de forma simpática; miositis; dolor asociado con cáncer y fibromialgia; dolor asociado con migraña; dolor asociado con gripe u otras infecciones víricas, tales como el enfriamiento común; fiebre reumática; dolor asociado con trastornos intestinales funcionales tales como dispepsia no ulcerosa, dolor de pecho no cardiaco y síndrome del intestino irritable; dolor asociado con isquemia de miocardio; dolor después de cirugía; dolor de cabeza; dolor de dientes; dismenorrea.

45

[0131] Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de dolor neuropático. Los síndromes de dolor neuropático se pueden desarrollar después de lesión neuronal y el dolor resultante puede persistir durante meses o años, incluso después de que se haya curado la lesión original. La lesión neuronal se puede producir en los nervios periféricos, raíces dorsales, médula espinal o ciertas regiones en el cerebro. Los síndromes de dolor neuropático tradicionalmente se clasifican de acuerdo con la enfermedad suceso que nos precipitó. Algunos síndromes de dolor neuropático incluyen: neuropatía diabética; ciática; dolor de la parte baja de la espalda inespecífico; dolor por esclerosis múltiple; fibromialgia; neuropatía relacionada con el VIH; neuralgia post-herpética; neuralgia del trigémino; y dolor resultante de traumatismo físico, amputación, cáncer, toxinas o afecciones inflamatorias crónicas. Estas

50

55

- afecciones son difíciles de tratar y aunque se sabe que varios fármacos tienen una eficacia limitada, en raras ocasiones se consigue el control completo del dolor. Los síntomas del dolor neuropático son increíblemente heterogéneos y a menudo se describen como pinchazos espontáneos y dolor lancinante, o dolor ardiente, en desarrollo. Además, existe dolor asociado con sensaciones normalmente no dolorosas tales como "cosquilleo"
- 5 (parestesias y disestesias), aumento de la sensibilidad al tacto (hiperestesia), sensación dolorosa después de estimulación inocua (alodinia dinámica, estática o térmica), aumento de la sensibilidad a estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, al frío, mecánica), continua sensación de dolor después de eliminación del estímulo (hiperpatía) o una ausencia de o déficit en rutas sensoriales selectivas (hipoalgesia).
- 10 **[0132]** Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de inflamación, por ejemplo en el tratamiento de afecciones cutáneas (por ejemplo, quemadura solar, quemaduras, eccema, dermatitis, psoriasis); enfermedades oftálmicas tales como glaucoma, retinitis, retinopatías, uveítis y lesión aguda al tejido ocular (por ejemplo, conjuntivitis); trastornos pulmonares (por ejemplo, asma, bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, síndrome de
- 15 (por ejemplo, úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, gastritis atópica, gastritis varialoforme, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, ileítis regional, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de reflujo gastrointestinal); trasplante de órganos; otras afecciones con un componente inflamatorio tales como enfermedad vascular, migraña, periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerotoma, miastenia gravis, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome necrótico, síndrome de Bechet, polimiositis, gingivitis, isquemia de miocardio, pirexia, lupus sistémico eritematoso, polimiositis, tendinitis, bursitis, y síndrome de Sjogren.
- 20 **[0133]** Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de enfermedades inmunológicas tales como enfermedades autoinmunes, enfermedades de deficiencia inmunológica o trasplante de órganos. Los compuestos de la invención también son eficaces para el aumento de la latencia de la infección por VIH.
- 25 **[0134]** Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de enfermedades de función plaquetaria anómala (por ejemplo, enfermedades vasculares oclusivas).
- 30 **[0135]** Los compuestos de la invención también son útiles para la preparación de un fármaco con acción diurética.
- [0136]** Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de impotencia o disfunción eréctil.
- 35 **[0137]** Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de enfermedades óseas caracterizadas por metabolismo o resorción ósea anómalos tales como osteoporosis (especialmente osteoporosis postmenopáusicas), hipercalcemia, hiperparatiroidismo, enfermedades óseas de Paget, osteolisis, hipercalcemia de trastorno maligno con o sin metástasis ósea, artritis reumatoide, periodontitis, osteoartritis, ostealgia, osteopenia, caquexia por cáncer, calculosis, litiasis (especialmente urolitiasis), carcinoma sólido, gota y espondilitis anquilosante, tendinitis y bursitis. En un aspecto adicional, los compuestos de la invención pueden ser útiles para inhibir la
- 40 resorción ósea y/o estimular la generación ósea.
- [0138]** Los compuestos de la invención también son útiles para atenuar los efectos secundarios hemodinámicos de los AINE e inhibidores de la COX-2.
- 45 **[0139]** Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión o isquemia de miocardio; insuficiencia venosa funcional u orgánica; terapia varicosa; hemorroides; y estados de shock asociados con una caída notable de la presión arterial (por ejemplo, choque séptico).
- 50 **[0140]** Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y neurodegeneración tal como demencia, en particular demencia degenerativa (incluyendo demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, ELA, enfermedad de neuronas motoras); demencia vascular (incluyendo demencia multi-infarto); así como demencia asociada con lesiones que ocupan el espacio intracraneal; traumatismo; infecciones y
- 55 afecciones relacionadas (incluyendo infección por VIH); metabolismo; toxinas; anoxia y deficiencia de vitaminas; y deterioro cognitivo leve asociado con el envejecimiento, en particular Alteración de la Memoria Asociada con la Edad.
- 60 **[0141]** Los compuestos de Fórmula (I), (IB), (IC), (ID) e (IE) también son útiles en el tratamiento de neuroprotección y en el tratamiento de neurodegeneración después de apoplejía, parada cardíaca, derivación pulmonar, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal o similares. Los compuestos de la invención también son útiles para el tratamiento de apoplejía y esclerosis múltiple.
- [0142]** Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de acúfenos.
- 65

[0143] Los compuestos de la invención también son útiles en la prevención o reducción de la dependencia de, o prevención o reducción de la tolerancia o tolerancia inversa a la, un agente inductor de dependencia. Algunos ejemplos de agentes inductores de dependencia incluyen opioides (por ejemplo, morfina), depresores del SNC (por ejemplo, etanol), psicoestimulantes (por ejemplo, cocaína) y nicotina.

5 **[0144]** Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de complicaciones de diabetes de Tipo 1 (por ejemplo, microangiopatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética, degeneración macular, glaucoma), síndrome necrótico, anemia aplásica, uveítis, enfermedad de Kawasaki y sarcoidosis.

10 **[0145]** Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de disfunción renal (nefritis, en particular glomerulonefritis proliferativa mesangial, síndrome nefrótico), disfunción hepática (hepatitis, cirrosis), disfunción gastrointestinal (diarrea) y cáncer de colon.

15 **[0146]** Los compuestos de la invención también son útiles para tratar o prevenir una neoplasia en un sujeto con necesidad de tal tratamiento o prevención. El término "tratamiento" incluye inhibición parcial o total del crecimiento, propagación o metástasis de la neoplasia, así como destrucción parcial o total de las células neoplásicas y/o síntomas asociados con neoplasia que incluyen dolor, anorexia o pérdida de peso. El término también incluye el uso de compuestos como agentes sensibilizantes para otras quimioterapias. El término "prevención" incluye ya sea la prevención total del inicio de una neoplasia clínicamente evidente con la prevención del inicio de un estadio de neoplasia preclínicamente evidente en individuos en riesgo. También se pretende que quede incluida en esta definición la prevención del inicio para células malignas o detener o revertir la progresión de células de premalignas en células malignas. Esto incluye el tratamiento profiláctico de los que se encuentran en riesgo de desarrollar la neoplasia. El término "sujeto" para fines de tratamiento incluye cualquier sujeto humano o mamífero que tiene una cualquiera de las neoplasias conocidas, y preferentemente es un sujeto humano. Para métodos de prevención, el sujeto es cualquier sujeto humano o animal, y preferentemente es un sujeto humano que está en riesgo de adquirir una neoplasia. El sujeto puede estar en riesgo debido a la exposición a agentes carcinogénicos, que están predispuestos genéticamente a tener la neoplasia, y similares. El término "neoplasia" incluye tumores, crecimientos y pólipos tanto benignos como cancerosos. Por lo tanto, los compuestos de la invención son útiles para tratar o prevenir tumores, crecimientos y pólipos benignos que incluyen papiloma de células escamosas, tumor de células basales, papiloma de células transicionales, adenoma, gastrinoma, adenoma colangiocelular, adenoma hepatocelular, adenoma tubular renal, oncocitoma, tumor glómico, nevus melanocítico, fibroma, mixoma, lipoma, leiomioma, rabdomioma, teratoma benigno, hemangioma, osteoma, condroma y meningioma. Los compuestos de la invención también son útiles para tratar de prevenir tumores, crecimientos y pólipos cancerosos que incluyen carcinomas de células escamosas, carcinoma de células basales, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma, gastrinoma maligno, carcinoma colangiocelular, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renales, melanoma maligno, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, teratoma maligno, hemangiosarcoma, sarcoma de Kaposi, linfangiosarcoma, osteosarcoma, condrosarcoma, meningioma maligno, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin y leucemia. Para fines de la presente memoria descriptiva, "neoplasia" incluye cáncer cerebral, cáncer óseo, neoplasia derivada de células epiteliales (carcinoma epitelial), carcinoma de células basales, adenocarcinoma, cáncer gastrointestinal tal como cáncer labial, cáncer bucal, cáncer esofágico, cáncer de intestino delgado y cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de piel, tales como cánceres de células escamosas y de células basales, cáncer de próstata, carcinoma de células renales, y otros cánceres conocidos que afectan a células epiteliales, mesenquimales o sanguíneas en todo el organismo. Los compuestos de la invención son útiles para tratar o prevenir cualquiera de los cánceres mencionados anteriormente. Los compuestos de la invención son útiles para tratar o prevenir tumores, crecimientos y pólipos benignos o cancerosos de los siguientes tipos de células: epitelio escamoso, células basales, epitelio transicional, epitelio glandular, células G, epitelio de los conductos biliares, hepatocitos, epitelio tubular, melanocitos, tejido conector fibroso, esqueleto cardíaco, tejido adiposo, músculo liso, músculo esquelético, células germinales, vasos sanguíneos, vasos linfáticos, hueso, cartílago, meninges, células linfoides y células hematopoyéticas. Los compuestos se pueden usar para tratar sujetos que tienen pólipos adenomatosos, que incluyen los que tienen poliposis adenomatosa familiar (FAP). Además, los compuestos se pueden usar para evitar que se formen pólipos en pacientes en riesgo de FAP. Preferentemente, los compuestos de la invención son útiles para tratar prevenir los siguientes cánceres: colorrectal, esófago, estómago, mama, cabeza y cuello, piel, pulmón, hígado, vesícula biliar, páncreas, vejiga, endometrio, cuello uterino, próstata, tiroides y cerebro.

[0147] Se debe observar que la referencia a un tratamiento incluye tanto tratamiento de síntomas establecidos como tratamiento profiláctico, a menos que se indique de forma explícita de otro modo.

60 **[0148]** En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmulas (I), (IB), (IC), (ID), (IE) para uso como un medicamento.

[0149] En otro aspecto la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) (IB), (IC), (ID), (IE) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

65

- [0150]** El compuesto de Fórmula (I) se puede usar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y, ocasionalmente, con excipientes adecuados, para obtener composiciones farmacéuticas.
- 5 **[0151]** La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a disolventes, agentes vehículo, agentes de dilución y similares que se usan en la administración de compuestos de la invención.
- [0152]** En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma sólida o líquida.
- 10 **[0153]** Las composiciones farmacéuticas en forma sólida pueden contener excipientes adecuados tales como cargas, lubricantes, agentes aglutinantes, agentes humectantes, agentes disgregantes, agentes colorantes y saborizantes y mezclas de los mismos. Por ejemplo, los comprimidos pueden contener almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, glicolato sódico almidón, talco, lactosa, estearato de magnesio, sacarosa, ácido esteárico, manitol.
- 15 **[0154]** Las composiciones farmacéuticas en forma líquida, por lo general se pueden proporcionar como soluciones, suspensiones, emulsión, jarabes, elixir. Por lo general, las composiciones en forma líquida pueden contener agentes de suspensión, agentes emulgentes, vehículos, conservantes y colorantes, agentes saborizantes.
- 20 **[0155]** Por lo general, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar mediante administración parenteral, oral, bucal, sublingual, nasal, rectal, tópica o transdérmica. Por lo general son preferentes las composiciones farmacéuticas para administración oral.
- 25 **[0156]** Las composiciones farmacéuticas de la invención adecuadas para la administración oral por lo general, serán unidades separadas en forma sólida tal como en forma de comprimidos, cápsulas, obleas, polvos, gránulos, pastillas para chupar, parches, supositorios, gránulos, o en forma líquida tal como preparaciones líquidas, soluciones o suspensiones inyectables o para infusión.
- 30 **[0157]** Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral por lo general incluyen preparaciones estériles en las formas de soluciones y suspensiones. En ciertas realizaciones las composiciones para administración parenteral son soluciones acuosas adecuadas para inyección o infusión. En ciertas realizaciones tales composiciones para administración parenteral incluyen uno o más adyuvantes tales como agentes de tamponamiento, conservantes, agentes antibacterianos, tensioactivos y mezclas de los mismos.
- 35 **[0158]** Las composiciones farmacéuticas para administración tópica se pueden formular como cremas, pastas, aceites, pomadas, emulsiones, espumas, geles, gotas, soluciones para pulverizar y parches transdérmicos.
- 40 **[0159]** En ciertas realizaciones la composición farmacéutica de la invención incluye de un 0,1 % a un 99 % en peso del compuesto de fórmula (I) como principio activo. En ciertas realizaciones la cantidad del compuesto de fórmula (I) es de un 1 % a un 30 % en peso.
- [0160]** La dosificación del compuesto de fórmula (I) a administrar depende de la gravedad de la enfermedad, el peso, la edad y condiciones generales del paciente con necesidad de tratamiento.
- 45 **[0161]** Por ejemplo una dosificación unitaria adecuada puede variar de 0,01 a la 1000 mg o por lo general de 1,0 a 300 mg para administrar una o más en un día, por ejemplo dos veces al día normalmente a intervalos regulares. La duración de la terapia depende de la gravedad de la enfermedad y condición general de los pacientes y el médico la puede variar y prolongar durante ciertas semanas o meses.
- 50 **[0162]** De acuerdo con otro aspecto, se hace referencia al uso de compuestos de fórmula general (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de patologías o enfermedades que requieren la administración de un antagonista del receptor EP₄, tal como el tratamiento de dolor inflamatorio, osteoartritis, artritis.
- 55 **[0163]** De acuerdo con ciertas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o (IB), (IC), (ID), (IE), en asociación con un principio activo adicional y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- [0164]** Dichos principios activos adicionales pueden ser un compuesto adicional de fórmula (I) o una entidad química diferente que tiene actividad similar o diferente.
- 60 **[0165]** En ciertas realizaciones dichos principios activos adicionales se seleccionan entre los compuestos antiinflamatorios tales como FANS o compuestos de cortisona.
- 65 **[0166]** La invención se describirá ahora con detalle por medio de los siguientes ejemplos que se refieren a la preparación de algunas realizaciones de los compuestos de la invención y a la evaluación de su actividad frente al receptor EP₄.

[0167] Las siguientes Descripciones que se refieren a productos intermedios y Ejemplos que ilustran la preparación de ciertos compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos siguen a continuación. Las descripciones ilustran la preparación de compuestos intermedios usados para preparar los compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos.

5 [0168] En los procedimientos que siguen a continuación, después de cada material de partida, se hace referencia a una descripción. Esto se proporciona simplemente para ayudar al químico experto. Puede no ser necesario que el material de partida se prepare necesariamente a partir de la Descripción a la que se hace referencia. La estereoquímica de Descripciones y Ejemplos se ha asignado basándose en la suposición de que se mantienen los centros de configuración absoluta. La estereoquímica relativa se ha determinado usando experimentos de
10 Espectroscopía de Efecto Nuclear Overhauser y RMN (NOESY), tal como por ejemplo en las descripciones D73a, D73b, D140a y D140b.

[0169] Cuando se consiguió una separación con HPLC quiral de una mezcla racémica, se decidió usar el término enantiómero 1 o enantiómero 2 dependiendo del tiempo de retención en la correspondiente separación con HPLC quiral. El término enantiómero 1 se usa para el estereoisómero individual con el menor tiempo de retención en las condiciones de la separación quiral. Por el contrario, el término enantiómero 2 se usa para el estereoisómero individual con el mayor tiempo de retención en las condiciones de la separación quiral.
15

[0170] Cuando se consiguió una separación con HPLC quiral o una separación mediante cromatografía ultrarrápida de una mezcla diastereoisomérica, se decidió usar el término diastereoisómero 1 o diastereoisómero 2 dependiendo del tiempo de retención en la correspondiente separación con HPLC quiral o dependiendo del tiempo de retención en la correspondiente columna de cromatografía ultrarrápida. El término diastereoisómero 1 se usa para el diastereoisómero individual con el menor tiempo de retención en las condiciones de la separación quiral o la primera elución en la columna de cromatografía ultrarrápida. Por el contrario, el término diastereoisómero 2 se usa para el diastereoisómero individual con el mayor tiempo de retención en las condiciones de la separación quiral o la
20 segunda elución en la columna de cromatografía ultrarrápida.
25

[0171] Los rendimientos se calculan suponiendo que los productos eran puros en un 100 % sino se indica de otro modo.
30

[0172] El compuesto se nombra usando ChemBioDraw Ultra 12,0 (CambridgeSoft Corp., 100 CambridgePark Drive, Cambridge, MA 02140).

[0173] Los reactivos usados en los siguientes ejemplos estaban disponibles en el mercado en diversos proveedores (por ejemplo Sigma-Aldrich, Acros, Matrix scientific, Manchester o Apollo) y se usaron sin purificaciones adicionales.
35

[0174] Las reacciones en entorno anhidro se realizaron bajo una presión positiva de N₂ seco y los disolventes se usaron en forma seca.

[0175] Para reacción que implica radiación de microondas, se usó un Sistema Initiator 2,5.
40

[0176] La purificación se realizó usando sistemas automáticos de cromatografía ultrarrápida de Biotage (sistemas Sp1 e Isolera), cromatografía ultrarrápida automática Companion CombiFlash (ISCO), sistemas Flash Master o Vac Master.
45

[0177] La cromatografía ultrarrápida se realizó sobre gel de sílice de 230-400 de malla (proporcionado por Merck AG Darmstadt, Alemania), cartuchos rellenos previamente con Mega Be-Si de Varian, cartuchos de sílice rellenos previamente de Biotage (por ejemplo, cartuchos de SNAP-Si de Biotage), cartuchos de PoraPak RXN RP de Waters, SNAP-C₁₈ de Biotage.
50

[0178] Los cartuchos de SPE-Si son columnas de extracción en fase sólida de sílice.

[0179] Los cartuchos PoraPakRXN RP son resina de fase inversa basada en polímero.

[0180] Los cartuchos SNAP C₁₈ Gold de Biotage son columna de fase inversa basada en sílice.
55

[0181] Los cartuchos de SPE-SCX son columnas de extracción de fase sólida de intercambio iónico proporcionados por Varian. El eluyente usado con los cartuchos de SPE-SCX es diclorometano y metanol o solamente metanol seguido de solución de amoníaco 2 N en metanol. Las fracciones recogidas son las que se diluyen con solución de amoníaco en metanol.
60

[0182] La cromatografía en capa fina se realizó usando placas Kieselgel 60F-254 de TLC de Merck, visualizadas con luz UV, solución acuosa de permanganato, vapores de yodo.

[0183] Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Protón (RMN ¹H) se registraron en un instrumento Bruker Avance de 400 MHz y en un Bruker Avance III plus de 400 MHz. Como patrón interno se usó TMS. Los
65

desplazamientos químicos se indican en ppm (δ) usando la línea de disolvente residual como patrón interno. Los patrones de división se denominan: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuadruplete; m, multiplete; b, señal ancha. Los espectros de RMN se registraron la temperatura que varía de 25 °C a 90 °C. Cuando se detectaba más de un confórmero, normalmente se informaban los desplazamientos químicos del confórmero más abundante.

5 **[0184]** En la caracterización analítica de los compuestos que se describen, "MS" se refiere a Espectros de Masas tomados mediante Masa de infusión Directa o con respecto a un Espectro de masas asociado con picos tomados mediante análisis de UPLC/MS o HPLC/MS, en el que el Espectrómetro de Masas usado es como se menciona a continuación.

10 **[0185]** Los Espectros de Masas de infusión Directa (MS) se tomaron en un espectrómetro clásico Thermo LCQ de Trampa Iónica, funcionando en modo de ionización positiva ES (+) y negativa ES (-) usando diferentes columnas y procedimientos de operación que se enumeran a continuación:

15 columna Gemini-NX C₁₈ de Phenomenex (100 x 2 mm, tamaño de partícula de 3 μ m), T de la columna = 35 °C. Fase móvil: A (agua + ácido fórmico al 0,1 %) / B (acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 %), Gradiente: B al 10 % a t = 0 min hasta B al 90 % a t = 12 min usando diferentes curvas de gradiente, caudal: 0,3 ml/min;

20 columna Acquity™ UPLC-BEH C₁₈ (50 x 21 mm, tamaño de partícula de 1,7 μ m), T de la columna = 35 °C. Fase móvil: A (agua + ácido fórmico al 0,1 %) / B (acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 %), Gradiente: B al 5 % a t = 0 min hasta B al 100 % a t = 4,5 min, usando diferentes curvas de gradiente, caudal: 0,5 ml/min;

columna Zorbax SB C₁₈ (2,1 x 50 mm, tamaño de partícula de 3,5 μ m) T de la columna = 35 °C. Fase móvil: A (agua + ácido fórmico al 0,1 %) / B (acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 %), Gradiente: B al 10 % a t = 0 min hasta B al 90 % a t = 12 min usando diferentes curvas de gradiente, caudal: 0,4 ml/min.

25 Los espectros de HPLC se realizaron en un instrumento de 2965 Waters Alliance equipado con un detector de UV-Vis 2996 de Waters usando una columna Luna C₁₈ de Phenomenex (150 x 4,6 mm, tamaño de partícula de 5 μ m). [Fase móvil: diferentes mezclas de acetonitrilo/metanol/KH₂PO₄ (20 mM y pH 2,5); Tiempo de elución: 35 min; T de la columna = 30 °C; caudal = 0,6 ml/min. intervalo de longitud de onda de detección de UV de 220 nm hasta 300 nm].

30 **[0186]** La corriente total de iones (TIC) y las trazas cromatográficas de DAD UV junto con los espectros de MS y UV se tomaron en un sistema UPLC/MS Acquity™ equipado con un detector 2996 PDA y acoplado a un Espectrómetro de Masas Micromass ZQ™ de Waters funcionando en modo de ionización por electronebulización positivo o negativo. Los análisis de UPLC se realizaron usando una columna Acquity™ UPLC-BEH C₁₈ (50 x 21 mm, tamaño de partícula de 1,7 μ m), T de la columna = 35 °C. Fase móvil: A (agua + ácido fórmico al 0,1 %) / B (acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 %), Gradiente: B al 5 % a t = 0 min, hasta B al 100 % a t = 2 min o 4,5 min usando diferentes curvas de gradiente, caudal: 0,5 ml/min.

35 **[0187]** Los LCMS se tomaron en un espectrómetro de Masas con cuadrupolo en la Serie LC/MSD1200 de Agilent usando Columna: Welchrom XB-C₁₈ (50 x 4,6 mm, 5 μ m) funcionando en modo de ionización ES (+) o (-) a T = 30 °C y con un caudal = 1,5 ml/min.

40 **[0188]** Los espectros de HPLC para determinaciones de pureza quiral se realizaron en un instrumento 1200 de Agilent y detector DAD G1315D de UV usando una columna Chiralpack IC de Daicel [tamaño de partícula de 5 μ m (250 x 4,6 mm)] o una columna Chiralpack AD-H de Daicel [tamaño de partícula de 5 μ m (250 x 4,6 mm)] o una columna OD-H de DAICEL [tamaño de partícula de 5 μ m (250 x 4,6 mm)] o una columna Regis Welk 01 (SS) [tamaño de partícula de 5 μ m (250 x 4,6 mm)] y las siguientes condiciones isocráticas generales: Fases móviles: A: n-heptano o n-hexano de un 90 % a un 50 % (+0,1 % de DEA o +0,2 % de TFA) B: etanol o IPA de un 10 % a un 50 %; tiempo: hasta 60 min de elución; Temperatura de la Columna: 30 °C; caudal: 0,5 ml/min.

45 **[0189]** Las purificaciones por medio de HPLC preparativa quiral se realizaron en un aparato LC-8A para Cromatografía Líquida Preparativa de Shimadzu y detector SPD-20A de UV usando una columna Chiralpack IC de Daicel [(250 x 4,6 mm), tamaño de partícula de 5 μ m] o una columna Chiralpack AD-H de Daicel [(250 x 4,6mm), y tamaño de partícula de 5 μ m] y las siguientes condiciones isocráticas generales: Fase móvil: mezcla mezclada previamente de n-heptano o n-hexano de un 90 % a un 50 %, y etanol o IPA de un 10 % a un 50 % (+0,1 % de DEA o +0,2 % de TFA); tiempo: hasta 60 min de elución; Temperatura de la Columna: TA; caudal: 10 ml/min.

50 **[0190]** En cada ocasión se especificarán las condiciones específicas de fase móvil y de funcionamiento.

ABREVIATURAS:

BAIB	- bis(acetoxi)yodobenceno
BF ₃ .OEt ₂	- Dietil eterato de trifluoruro de boro
Boc ₂ O	- Bicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
cHex	- Ciclohexano
s-BuLi	- <i>sec</i> -Butillitio

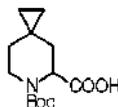
f-Buli	- <i>terc</i> -Butillitio
DAST	- Trifluoruro de Dietilaminoazufre
1,2 DCE	- 1,2-Dicloroetano
DCM	- diclorometano
DEA	- dietilamina
DMAP	- 4-Dimetilaminopiridina
DMF	- Dimetilformamida
DIPEA	- <i>NN</i> -Diisopropiletilamina
EDCHCl	- 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida)
EtOAc	- Acetato de dietilo
Et ₂ O	- Dietiléter
Et ₃ SiH	- Trietilsilano
HATU	- Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HBTU	- Hexafluorofosfato de O-benzotriazol- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HCTU	-(Hexafluorofosfato de 2-(6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)- 1,1,3,3-tetrametilaminio)
HOBT	- N-Hidroxibenzotriazol
IPA	- 2-propanol
LDA	- Diisopropilamida de litio
LiEt ₃ BH	- Trietilborohidruro de litio
LiHMDS	- Bis(trimetilsilil)amida de litio
MeCN	- Acetonitrilo
MTBE	- Metil <i>terc</i> -butil éter
NaBH(OAc) ₃	- Triacetoxiborohidruro sódico
NaBH ₄	- Borohidruro sódico
PTSA	- Ácido <i>p</i> -tolueno sulfónico
Py	- Piridina
TA	- Temperatura Ambiente
TBAF	- Fluoruro de Tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBDMSCI	- Cloruro de <i>terc</i> -butildimetilsililo
TBDPSCI	- Cloruro de <i>terc</i> -butildifenilsililo
TEA	- Trietilamina
TEMPO	- 2,2,6,6-Tetrametilpiperidiniloxi
TFA	- Ácido trifluoroacético
TFAA	- Anhídrido trifluoroacético
TMEDA	- Tetrametiletildiamina
TMSCHN ₂	- Trimetilsilildiazometano
<i>p</i> -TSA	- Ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
THF	- Tetrahidrofurano

DESCRIPCIONES

Descripción 1: ácido 6-(*terc*-butoxicarbonil)-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxílico (mezcla racémica) (D1)

5

[0191]



- 10 [0192] A una solución de 6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de *terc*-butilo (2,1 g, 9,9 mmol; para su preparación véase la solicitud de Patente Internacional publicada WO2011006960) en Et₂O seco (40 ml), enfriado a -78 °C, se añadió TMEDA (3,6 ml, 23,85 mmol) seguido de la adición de sol. de *sec*-BuLi 1,4 M en *c*Hex (17,04 ml, 23,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1,5 horas y a continuación se calentó lentamente a -25 °C y adicionalmente se agitó a esta temperatura durante 30 min. La solución se enfrió a -78 °C y se inactivó mediante burbujeó de hielo seco en la mezcla de reacción mediante una cánula durante 15 min. A continuación, la
- 15

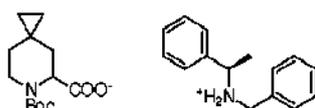
solución se agitó adicionalmente durante 15 min permitiendo que se calentara lentamente a TA antes de la adición de sol. sat. de NH_4Cl (40 ml). Las fases se separaron y a continuación la fase acuosa se acidificó a $\text{pH} \sim 3$ mediante la adición de sol. de ácido cítrico 1 M y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas recogidas después secado y evaporación del disolvente proporcionaron un residuo que se purificó en un cartucho de SPE-Si (50 g) eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH de 100/0 a 98/2. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título (**D1**) (1,93 g).

MS: (ES/+) m/z: 254,1 [MH⁺] $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ requiere 255,15

RMN ¹H (400 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ (ppm) 10,62 (s a, 1 H), 5,15 - 4,70 (m, 1 H), 4,23 - 3,86 (m, 1 H), 3,37 - 3,02 (m, 1 H), 2,29 - 2,14 (m, J = 5,4, 13,0 Hz, 1 H), 2,02 - 1,85 (m, J = 3,4 Hz, 1 H), 1,67 - 1,54 (m, 1 H), 1,49 (s a, 9 H), 0,88 - 0,77 (m, 1 H), 0,52 - 0,25 (m, 4 H).

Descripción 2: 6-(terc-butoxicarbonil)-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxilato de N-bencil-1-feniletanaminio (enantiómero individual desconocido) (D2)

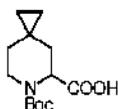
[0193]



[0194] A una solución enfriada con hielo de ácido 6-(terc-butoxicarbonil)-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxílico (mezcla racémica) (D1) (41 g, 160,8 mmol) en MeOH anhidro (400 ml), se añadió (*R*)-N-bencil-1-feniletanamina (34 g, 160,8 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó adicionalmente durante 5 horas. El disolvente se evaporó al vacío para proporcionar 6-(terc-butoxicarbonil)-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxilato(*R*)-N-bencil-1-feniletanaminio (sal racémica) (75 g). A una solución del compuesto mencionado anteriormente (75 g, 160,8 mmol) en EtOH anhidro (400 ml), se añadió H_2O (1,2 l) y la suspensión resultante se calentó a reflujo hasta que la mezcla se convirtió en una solución transparente. La mezcla se enfrió lentamente hasta 50 °C hasta la formación de un precipitado que se filtró a 50 °C. La fase acuosa se extrajo con EtOAc dos veces, y las fases orgánicas recogidas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar 20 g de sal que se recristalizó en $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ (300/100 ml) a 50 °C para proporcionar el compuesto del título (**D2**) (10 g).

Descripción 3: ácido 6-(terc-butoxicarbonil)-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxílico (enantiómero individual desconocido) (D3)

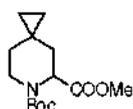
[0195]



[0196] A una suspensión de 6-(terc-butoxicarbonil)-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxilato de N-bencil-1-feniletanaminio (enantiómero individual desconocido) (D2) (10 g, 24 mmol) en EtOAc (100 ml) agitada a 0 °C se añadió lentamente HCl acuoso 0,5 N (100 ml) saturado con NaCl. Después de que se completara la adición, se observó disolución. La fase orgánica se decantó, se lavó con NaCl saturado, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío para proporcionar 5 g de ácido que se recristalizó en éter de petróleo/EtOAc (60 ml/20 ml) para proporcionar el compuesto del título (**D3**) (2,8 g) en forma de un sólido de color blanco.

Descripción 4: 6-azaespiro[2,5]octano-5,6-dicarboxilato de 6-terc-butilo y 5-metilo (mezcla racémica) (D4)

[0197]



[0198] A una solución enfriada con hielo de ácido 6-(terc-butoxicarbonil)-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxílico (mezcla racémica) (D1) (500 mg, 0,78 mmol) en $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (10/5 ml), se añadió sol. de TMSCHN_2 2 M en Et_2O (1,5 ml, 2,94 mmol) y la mezcla resultante se agitó 2 horas a 0 °C y a continuación durante 18 horas a TA. Después

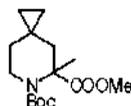
de la evaporación del disolvente, el residuo en bruto se cargó sobre cartucho de SPE-Si (10 g) eluyendo con DCM. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título (**D4**) (420 mg) en forma de un aceite transparente.

MS: (ES/+) m/z: 170 [MH-Boc⁺] C₁₄H₂₃NO₄ requiere 269,16

5 RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 5,07 - 4,63 (m, 1 H), 4,16 - 3,88 (m, 1 H), 3,74 (s a, 3 H), 3,34 - 3,04 (m, 1 H), 2,18 (dd, J = 6,0, 13,6 Hz, 1 H), 2,02 - 1,81 (m, 1 H), 1,61 - 1,37 (m, 10 H), 0,81 (s a, 1 H), 0,44 - 0,19 (m, 4 H)

Descripción 5: 5-metil-6-azaespiro[2,5]octano-5,6-dicarboxilato de 6-*terc*-butilo y 5-metilo (D5)

10 **[0199]**



15 **[0200]** Se disolvió 6-azaespiro[2,5]octano-5,6-dicarboxilato de 6-*terc*-butilo y 5-metilo (D4) (420 mg, 1,56 mmol) en THF (25 ml) y la solución se enfrió a -78 °C antes de la adición de sol. de LDA 2 M en THF/heptano (1,16 ml, 2,34 mmol). La solución de color rojo se dejó en agitación a -78 °C durante 40 min antes de añadir yodometano (0,146 ml, 2,34 mmol). La reacción se dejó calentar a TA y se dejó en agitación durante 3 h. La solución resultante de color amarillo-naranja se trató con sol. sat. de NH₄Cl (5 ml) y se extrajo con Et₂O (3 x 50 ml). Las fases orgánicas recogidas se lavaron con sol. sat. de NaCl y se secaron sobre Na₂SO₄. Los extractos orgánicos recogidos después

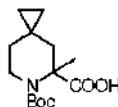
20 de la evaporación del disolvente proporcionaron un residuo que se purificó por SNAP-Si de Biotage (25 g) eluyendo con DCM. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título (**D5**) (320 mg)

MS: (ES/+) m/z: 306,3 [MH+Na⁺] C₁₅H₂₅NO₄ requiere 283,18

25 RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 4,03 - 3,85 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,28 - 3,11 (m, 1 H), 2,33 - 2,14 (m, 1 H), 2,01 - 1,85 (m, 1 H), 1,45 (s, 12 H), 1,17 - 1,09 (m, 1 H), 0,56 - 0,41 (m, 2 H), 0,40 - 0,21 (m, J = 6,2 Hz, 3 H).

Descripción 6: ácido 6-(*terc*-butoxicarbonil)-5-metil-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxílico (D6)

30 **[0201]**



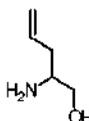
35 **[0202]** Se repartió 5-metil-6-azaespiro[2,5]octano-5,6-dicarboxilato de 6-*terc*-butilo y 5-metilo (D5) (320 mg, 1,13 mmol) entre dioxano/agua (8/8 ml) antes de la adición de LiOH H₂O (190 mg, 4,52 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 18 horas y a continuación se calentó a 150 °C con radiación de microondas durante 40 min (4 ciclos de 10 min cada uno). El disolvente orgánico se retiró mediante evaporación y la solución acuosa se lavó con EtOAc (2 x 10 ml), se acidificó a pH~4 con sol. sat. de ácido cítrico y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se lavaron con sol. sat. de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (**D6**) (114 mg).

40 MS: (ES/+) m/z: 292 [MH+Na⁺] C₁₄H₂₃NO₄ requiere 269,16

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 4,01 - 3,88 (m, 1 H), 3,24 - 3,11 (m, 1 H), 2,41 - 2,30 (m, 1 H), 2,04 - 1,91 (m, 1 H), 1,47 (s, 12 H), 1,16 (d, J = 13,2 Hz, 2 H), 0,51 (s a, 2 H), 0,37 (d, J = 6,4 Hz, 2 H).

Descripción 7: 2-aminopent-4-en-1-ol (D7)

45 **[0203]**



50 **[0204]** A una solución enfriada con hielo de ácido (±)-2-Amino-4-pentenoico (6 g, 0,052 mmol; disponible en Fluka con N° 05960) en THF (250 ml), se añadió LiAlH₄ (2,37 g, 0,065 mmol) en porciones. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar a TA y a continuación se agitó durante una noche. Se añadieron agua (2,36 g), NaOH 1 M (3,56 g) y agua (7,2 g) de forma secuencial a la mezcla de reacción enfriada previamente a 0 °C. El precipitado

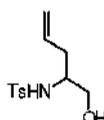
se retiró por filtración y las fases se separaron. La fase acuosa se evaporó a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo-marrón (5 g). El sólido filtrado previamente se trató con THF en ebullición (500 ml) durante 30 min antes de su filtración. El filtrado se evaporó y el residuo resultante se recogió en agua y se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Después de la evaporación del disolvente, se aisló un aceite de color amarillo-marrón (3,3 g). Ambos aceites obtenidos se recogieron en conjunto para proporcionar un solo lote del compuesto deseado (**D7**) (8,3 g).

MS: (ES/+) m/z: 102,1 [MH⁺] C₅H₁₁NO requiere 101,08

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d) δ (ppm): 5,91 - 5,73 (m, 2 H), 5,08 - 4,92 (m, 4 H), 3,34 - 3,25 (m, 1 H), 3,16 - 3,11 (m, 1 H), 2,72 - 2,61 (m, 1 H), 2,19 - 2,02 (m, 1 H), 1,96 - 1,83 (m, 1 H).

10 Descripción 8: *N*-(1-hidroxipent-4-en-2-il)-4-metilbencenosulfonamida (**D8**)

[0205]



15

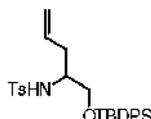
[0206] Una solución de Na₂CO₃ (9,22 g, 86,92 mmol) en agua (50 ml) se dejó en agitación a TA durante 20 min antes de la adición de 2-aminopent-4-en-1-ol (D7) (8,3 g) y EtOAc (160 ml). Después de 30 minutos de agitación, se añadió una solución de cloruro de p-toluenosulfonilo (12,9 g, 67,85 mmol) en EtOAc/THF (24/24 ml) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a TA durante un fin de semana. Se añadieron agua (30 ml) y EtOAc (100 ml) a la mezcla de reacción, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron y el residuo se purificó mediante cartucho de SNAP-Si de Biotage (100 g) eluyendo con una mezcla cHex/EtOAc de 80/20 a 50/50. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título (**D8**) (5,5 g)

MS: (ES/+) m/z: 256,1 [MH⁺] C₁₂H₁₇NO₃S requiere 255,09

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,82 - 7,75 (m, 2 H), 7,37 - 7,30 (m, J = 8,8 Hz, 2 H), 5,57 - 5,44 (m, 1 H), 5,05 (s, 1 H), 5,04 - 4,98 (m, 1 H), 4,79 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 3,65 - 3,59 (m, 1 H), 3,59 - 3,52 (m, 1 H), 3,36 - 3,22 (m, 1 H), 2,46 (s, 3H), 2,28 - 2,14 (m, 2 H).

30 Descripción 9: *N*-(1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)pent-4-en-2-il)-4-metilbencenosulfonamida (**D9**)

[0207]



[0208] A una solución de *N*-(1-hidroxipent-4-en-2-il)-4-metilbencenosulfonamida (**D8**) (6,5 g, 25,45 mmol) en DMF (95 ml), se añadieron imidazol (4,5 g, 66,17 mmol) y TBDPSCI (7,9 ml, 30,54 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se diluyó con salmuera (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml). Las fases orgánicas combinadas después de la evaporación del disolvente proporcionaron un residuo que se purificó mediante cartucho de SNAP-Si de Biotage (100 g) eluyendo con una mezcla ciclohexano/EtOAc de 100/0 a 80/20. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título (**D9**) (13 g).

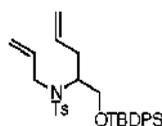
MS: (ES/+) m/z: 494,2 [MH⁺] C₂₈H₃₅NO₃SSi requiere 493,21

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,76 - 7,20 (m, 14 H), 5,64 - 5,43 (m, 1 H), 5,02 (s, 1 H), 5,00 - 4,94 (m, 1 H), 4,76 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 3,62 - 3,54 (m, 1 H), 3,50 - 3,40 (m, 1 H), 3,39 - 3,25 (m, 1 H), 2,43 (s, 3 H), 2,34 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,07- 1,01 (m, 9 H).

45

Descripción 10: *N*-alil-*N*-(1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)pent-4-en-2-il)-4-metilbencenosulfonamida (**D10**)

[0209]



50

[0210] A una solución de *N*-(1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)pent-4-en-2-il)-4-metilbencenosulfonamida (**D9**) (13 g, 26,33 mmol) en DMF (80 ml), se añadieron Cs₂CO₃ (12,86 g, 39,49 mmol) y bromuro de alilo (1,8 ml, 21,06 mmol) y

la mezcla se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron y el residuo resultante se purificó mediante cartucho de SNAP-Si de Biotage (100 g) eluyendo con una mezcla ciclohexano/EtOAc de 100/0 a 90/10. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título (**D10**) (10,7 g).

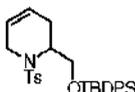
5 MS: (ES/+) m/z: 534,2 [MH⁺] C₃₁H₃₉NO₃SSi requiere 533,24

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,72 - 7,67 (m, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,64 - 7,57 (m, 4 H), 7,50 - 7,43 (m, 2 H), 7,43 - 7,35 (m, 4 H), 7,23 - 7,17 (m, J = 8,3 Hz, 2 H), 5,79 (tdd, J = 6,4, 10,4, 17,0 Hz, 1 H), 5,55 (tdd, J = 6,8, 10,3, 17,1 Hz, 1 H), 5,14 - 4,89 (m, 4 H), 4,03 - 3,92 (m, 2 H), 3,87 - 3,78 (m, 1 H), 3,71 - 3,60 (m, 2 H), 2,50 - 2,42 (m, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 2,33 - 2,23 (m, 1 H), 1,04 (s, 9 H).

10

Descripción 11: 2-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-tosil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (D11)

[0211]



15

[0212] A una solución de *N*-alil-*N*-(1-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)pent-4-en-2-il)-4-metilbencenosulfonamida (D10) (7,12 g, 13,33 mmol) en DCM (64 ml), se añadió catalizador de Grubb (1,09 g, 1,32 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se cargó en un cartucho de KP-Si (100 g) eluyendo con una mezcla cHex/EtOAc de 100/0 a 90/10. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título (**D11**) (8,9 g).

20

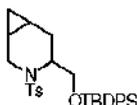
MS: (ES/+) m/z: 506,2 [MH⁺] C₂₉H₃₅NO₃SSi requiere 505,74

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,67 - 7,58 (m, 6 H), 7,50 - 7,35 (m, 6 H), 7,18 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 5,60 (dd, J = 2,0, 5,4 Hz, 1 H), 5,55 (s a, 1 H), 4,32 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 4,04 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 3,63 - 3,53 (m, 2 H), 3,51 - 3,41 (m, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 2,33 - 2,24 (m, 1 H), 2,22 - 2,11 (m, 1 H), 1,05 (s, 9 H).

25

Descripción 12: 4-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-3-tosil-3-azabicyclo[4.1.0]heptano (mezcla racémica) (D12)

30 [0213]



35

[0214] A una solución enfriada con hielo de dietilcinc 1 M en hexano (93,64 ml) en DCM (50 ml) se añadió TFA (7,17 ml, 93,64 mmol) gota a gota. Después de 20 min de agitación, se añadió diyodometano (7,54 ml, 93,64 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 min adicionales. A continuación, se añadió una solución de 2-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-tosil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (D11) (5,92 g, 11,7 mmol) en DCM (25 ml) y a continuación se permitió que la mezcla de reacción se calentara a TA y se agitó durante 6 h. Se preparó una solución de dietilcinc 1 M en hexano (93,64 ml), TFA (7,17 ml, 93,64 mmol) y diyodometano (7,54 ml, 93,64 mmol) en DCM (50 ml) como se ha descrito anteriormente y se añadió a la mezcla anterior a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar a TA y se agitó durante una noche. Se añadió una solución de NH₄Cl (100 ml) a la mezcla de reacción, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (2 x 60 ml). Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó mediante cartucho de SNAP-Si (2100 g) de Biotage eluyendo con una mezcla cHex/EtOAc de 100/0 a 95/05. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título (**D12**) (5,12 g).

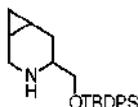
40

45

MS: (ES/+) m/z: 520,2 [MH⁺] C₃₀H₃₇NO₃SSi requiere 519,23

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,68 - 7,61 (m, 4 H), 7,61 - 7,55 (m, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,50 - 7,35 (m, 6 H), 7,21 - 7,15 (m, J = 8,3 Hz, 2 H), 3,92 - 3,83 (m, 1 H), 3,71 - 3,59 (m, 2 H), 3,42 - 3,26 (m, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 2,26 (ddd, J = 1,5, 8,3, 14,7 Hz, 1 H), 1,41 (td, J = 5,3, 14,3 Hz, 1 H), 1,11 - 1,03 (m, 9 H), 0,93 - 0,82 (m, 1 H), 0,82 - 0,71 (m, 1 H), 0,70 - 0,58 (m, 1 H), 0,03 (c, J = 4,9 Hz, 1 H)

50

Descripción 13: 4-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-3-azabicyclo[4.1.0]heptano (mezcla racémica) (D13)**[0215]**

5

[0216] A una solución de 4-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-3-tosil-3-azabicyclo[4.1.0]heptano (D12) (3,12 g, 6 mmol) en MeOH (430 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron de forma secuencial limaduras de magnesio (previamente secadas a la llama) (8,46 g, 348 mmol) y NH₄Cl (8,9 g, 168 mmol) y la mezcla se agitó a 23 °C. Se realizaron dos adiciones adicionales de magnesio (4,3 g), cada una después de 2 horas agitación. Se añadieron DCM (210 ml) y sol. sat. de NH₄Cl (285 ml) a la mezcla de reacción. La emulsión formada se filtró a través de una capa de celite. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (2 x 55 ml). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron y el residuo resultante se purificó mediante cartucho de SPE-SCX (20 g). Las fracciones de amoníaco recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título (**D13**) (1,65 g).

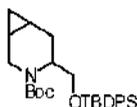
10

15

MS: (ES/+) m/z: 365,7 [MH⁺] C₂₃H₃₁NOSi requiere 365,22

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,67 (d, J = 6,8 Hz, 4 H), 7,49 - 7,36 (m, 6 H), 3,64 - 3,51 (m, 3 H), 2,82 (dd, J = 2,7, 12,5 Hz, 1 H), 2,40 (td, J = 3,9, 7,5, 11,1 Hz, 1 H), 1,72 (dd, J = 3,9, 13,2 Hz, 1 H), 1,57 (ddd, J = 5,6, 11,1, 13,1 Hz, 1 H), 1,19 - 0,99 (m, 11 H), 0,67 (dt, J = 4,6, 8,7 Hz, 1 H), 0,21 (c, J = 5,4 Hz, 1 H).

20

Descripción 14: 4-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de *tert*-butilo (mezcla racémica) (D14)**[0217]**

25

[0218] A una solución de 4-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-3-azabicyclo[4.1.0]heptano (D13) (1,65 g, 4,51 mmol) y TEA (1,25 ml, 9,02 mmol) en DCM (30 ml), se añadió Boc₂O (1,08 g, 4,96 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La solución se diluyó con H₂O (50 ml), se lavó con HCl 1 N (2 x 35 ml) y a continuación con sol. sat. de NaHCO₃ (2 x 35 ml). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron al vacío y el residuo resultante se cargó en cartuchos de SPE-Si (50 g) y se diluyó con una mezcla ciclohexano/EtOAc de 100/0 a 90/10. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título (**D14**) (2,10 g).

30

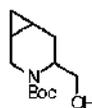
MS: (ES/+) m/z: 488,2 [MH+Na⁺] C₂₈H₃₉NO₃Si requiere 465,7

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,62 (ddd, J = 2,0, 3,9, 5,9 Hz, 4 H), 7,54 - 7,36 (m, 6 H), 4,09 - 3,84 (m, 1 H), 3,74 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 3,70 - 3,55 (m, 2 H), 3,32 - 3,26 (m, 1 H), 2,09 - 1,81 (m, 1 H), 1,63 (ddd, J = 3,4, 6,8, 14,7 Hz, 1 H), 1,40 - 1,25 (m, 9 H), 1,00 (s, 9 H), 0,88 (s a, 2 H), 0,63 - 0,47 (m, 1 H), -0,02 (d, J = 3,9 Hz, 1 H).

35

Descripción 15: 4-(hidroximetil)-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de *tert*-butilo (mezcla racémica) (D15)

40

[0219]

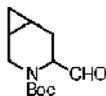
45

[0220] A una solución de 4-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de *tert*-butilo (D14) (2,10 g, 4,5 mmol) en THF (80 ml), se añadió sol. de TBAF 1 M en THF (9,01 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo resultante se purificó en un cartucho de SPE-Si (5 g) eluyendo con una mezcla cHex/EtOAc de 90/10 a 40/60. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título (**D15**) (0,93 g).

50

MS: (ES/+) m/z: 172,1 [MH-56⁺] C₁₂H₂₁NO₃ requiere 277,15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 4,66 (s a, 1 H), 3,78 (s a, 1 H), 3,71 (d, J = 13,7 Hz, 1 H), 3,47 - 3,31 (m, 2 H), 3,28 (s a, 1 H), 1,96 - 1,83 (m, 1 H), 1,59 - 1,49 (m, 1 H), 1,42 - 1,34 (m, 9 H), 0,89 (s, 2 H), 0,59 (dt, J = 4,4, 8,3 Hz, 1 H), -0,08 (c, J = 4,9 Hz, 1 H).

Descripción 16: 4-formil-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de *tert*-butilo (mezcla racémica) (D16)**[0221]**

5

[0222] A una solución de 4-(hidroximetil)-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de *tert*-butilo (D15) (820 mg, 3,6 mmol) y TEMPO (112,7 mg, 0,72 mmol) en DCM (8 ml), se añadió BAIB (1,27 g, 3,96 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (35 ml), se lavó con sol. sat. de Na₂S₂O₃ (35 ml) y se extrajo con DCM (2 x 35 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con sol. sat. de NaHCO₃ (35 ml) y salmuera (35 ml), se secaron y se evaporaron a presión reducida. El residuo restante se cargó en un cartucho de SPE-Si (25 g) y se eluyó con una mezcla *n*Hex/EtOAc de 95/05 a 80/20. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título (**D16**) (0,62 g).

10

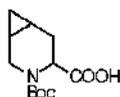
MS: (ES/+) m/z: 170,1 [MH-56⁺] C₁₂H₁₉NO₃ requiere 225,14

15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,46 (d, J = 19,1 Hz, 1 H), 4,13 - 3,95 (m, 1 H), 3,75 - 3,60 (m, 1 H), 3,59 - 3,35 (m, 1 H), 2,30 - 2,19 (m, 1 H), 1,76 - 1,59 (m, 1 H), 1,47 - 1,29 (m, 9 H), 1,14 - 0,84 (m, 2 H), 0,62 (dt, J = 4,9, 8,3 Hz, 1 H), 0,24 - 0,05 (m, 1 H).

Descripción 17: ácido 3-(*tert*-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-4-carboxílico (mezcla racémica) (D17)

20

[0223]

25

[0224] A una mezcla de 4-formil-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de *tert*-butilo (D16) (615 mg, 2,73 mmol) en acetona/agua (30/20 ml) se añadieron NaH₂PO₄·2H₂O (426 mg, 2,73 mmol), 2-metil-2-buteno (1,3 ml, 12,28 mmol) y NaClO₂ (864 mg, 9,55 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo restante se recogió en EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados después de la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título (**D17**) (0,5 g).

30

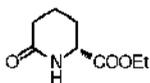
MS: (ES/+) m/z: 264,1 [MH+Na⁺] C₁₂H₁₉NO₄ requiere 241,13

35

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,51 (s a, 1 H), 4,25 - 4,01 (m, 1 H), 3,65 - 3,51 (m, 1 H), 3,37 (dd, J = 4,6, 13,4 Hz, 1 H), 2,31 - 2,16 (m, 1 H), 1,81 - 1,67 (m, 1 H), 1,42 - 1,32 (m, 9 H), 1,12 - 0,85 (m, 2 H), 0,67 - 0,53 (m, 1 H), 0,19 - 0,04 (m, 1 H).

Descripción 18: 6-oxopiperidin-2-carboxilato de (*R*)-etilo (D18)

40

[0225]

[0226] Un matraz de 2 bocas se cargó con EtOH (60 ml) y se enfrió a -5 °C. Se añadió cloruro de tionilo (2,8 ml, 38,4 mmol) gota a gota de una manera tal que la temperatura no superara 0 °C. Se añadió ácido *D*-6-oxopípecólico (5 g, 34,9 mmol, disponible en Fluorochem con el N° 040124) en porciones y la mezcla resultante se dejó calentar a TA y se agitó durante 18 h. EtOH se evaporó por debajo de un 15 % de su volumen y se añadió tolueno (60 ml) seguido de la adición de TEA (10,6 ml, 76,8 mmol) de una manera tal que la temperatura no superara 10 °C. La suspensión se dejó en agitación durante 30 min, antes de filtrar la sal de color blanco. El filtrado se evaporó al vacío y el residuo resultante se volvió a disolver en Et₂O (80 ml). El sólido de color blanco formado se retiró por filtración y el filtrado se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título (**D18**) (6,4 g)

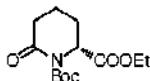
45

50

MS: (ES/+) m/z: 172,1 [MH⁺] C₈H₁₃NO₃ requiere 171,09

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,34 - 7,09 (m, 2 H), 6,51 (s a, 1 H), 4,24 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,08 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 2,51 - 2,29 (m, 3 H), 2,26 - 2,12 (m, 1 H), 2,02 - 1,70 (m, 3H).

55

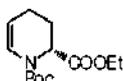
Descripción 19: 6-oxopiperidin-1,2-dicarboxilato de (R)-1-terc-butilo y 2-etilo (D19)**[0227]**

5

[0228] Se disolvió 6-oxopiperidin-2-carboxilato de (R)-etilo (D18) (5,97 g, 34,9 mmol) en tolueno (30 ml) antes de la adición de DMAP (213 mg, 1,74 mmol). Después de 10 minutos, se añadió una solución de Boc_2O (7,61 g, 34,9 mmol) en tolueno (20 ml) gota a gota y la mezcla resultante se dejó en agitación a TA durante 7 h. Se añadió Boc_2O (1,52 g, 6,97 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 18 h. A continuación, la mezcla de reacción se cargó con solución semisaturada de NaHCO_3 (100 ml) y se agitó durante 10 min antes de separar las dos fases. La fase orgánica separada se lavó con agua (2 x 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título (**D19**) (9,06 g).

MS: (ES/+) m/z: 294,1 [$\text{MH}+\text{Na}^+$] $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ requiere 271,14

15 RMN ^1H (400 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ (ppm): 4,77 - 4,63 (m, 1 H), 4,24 (dd, J = 2,7, 7,1 Hz, 2 H), 2,68 - 2,42 (m, 2 H), 2,26 - 2,13 (m, 1 H), 2,12 - 1,97 (m, 1 H), 1,88 - 1,69 (m, 2 H), 1,59 - 1,44 (m, 9 H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3 H).

Descripción 20: 3,4-dihidropiridin-1,2 (2H)-dicarboxilato de (R)-1-terc-butilo y 2-etilo (D20)**[0229]**

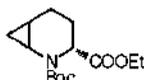
25 **[0230]** Una solución de 6-oxopiperidin-1,2-dicarboxilato de (R)-1-terc-butilo y 2-etilo (D19) (0,5 g, 1,84 mmol) en tolueno (5 ml) se enfrió a $-50\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió solución de LiEt_3BH 1 M en THF (1,93 ml, 1,93 mmol) gota a gota de una manera tal que la reacción no superara $-45\text{ }^\circ\text{C}$. Después de adición completa, la mezcla se agitó a $-45\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 minutos. Se añadió DIPEA (1,38 ml, 7,92 mmol) a la reacción manteniendo la temperatura por debajo de $-45\text{ }^\circ\text{C}$ seguido de la adición de DMAP (3,4 mg, 0,027 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se cargó con TFAA (0,3 ml, 2,11 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de $-45\text{ }^\circ\text{C}$. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se calentó a $20\text{-}25\text{ }^\circ\text{C}$ en un periodo de una hora y se mantuvo a esta temperatura durante un periodo adicional de 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición lenta de agua. Las fases se separaron y los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para obtener un aceite transparente, que se usó como tal para ser sometido al mismo procedimiento una vez más para proporcionar el compuesto del título (**D20**) (260 mg).

35 MS: (ES/+) m/z: 278,1 [$\text{MH}+\text{Na}^+$] $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ requiere 255,15

RMN ^1H (400 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ (ppm): 6,98 - 6,71 (m, 1 H), 4,99 - 4,86 (m, 1 H), 4,86 - 4,65 (m, 1 H), 4,32 - 4,12 (m, 2 H), 2,44 - 2,24 (m, 1 H), 2,08 - 1,76 (m, 3 H), 1,65 - 1,44 (m, 9 H), 1,38-1,17 (m, 3 H).

Descripción 21: 2-azabicyclo[4.1.0]heptano-2,3-dicarboxilato de (3R)-2-terc-butilo y 3-etilo (mezcla de diastereoisómeros) (D21)

40

[0231]

45

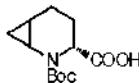
[0232] A una solución de 3,4-dihidropiridin-1,2 (2H)-dicarboxilato de (R)-1-terc-butilo y 2-etilo (D20) (260 mg, 1,02 mmol) en tolueno (5 ml), enfriada la $-30\text{ }^\circ\text{C}$, se añadió solución de dietil cinc 1 M en heptano (2,04 ml, 2,04 mmol) gota a gota seguido de la adición de diyodometano (0,33 ml, 4,07 mmol) en tolueno (1 ml). (Durante las adiciones de reactivo, la temperatura de reacción se mantuvo entre $-25\text{ }^\circ\text{C}$ y $-30\text{ }^\circ\text{C}$). La mezcla de reacción se agitó a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ durante 24 h. Se añadieron solución de dietil cinc 1 M en heptano (2,04 ml, 2,04 mmol) y diyodometano (0,33 ml, 4,07 mmol) y la reacción se dejó en agitación a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ durante otras 24 h. La reacción se interrumpió con NaHCO_3 semisaturado (10 ml) y se dejó en agitación durante 30 min. El precipitado de color blanco se retiró por filtración. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título (D21) (600 mg) usado como tal sin purificación.

55 MS: (ES/+) m/z: 292,1 [$\text{MH}+\text{Na}^+$] $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ requiere 269,16

Descripción 22: ácido (3R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxílico (mezcla de diastereoisómeros) (D22)

[0233]

5



[0234] El 2-azabicyclo[4.1.0]heptano-2,3-dicarboxilato de (3R)-2-*tert*-butilo y 3-etilo (D21) (600 mg, 2,22 mmol) se repartió entre dioxano (10 ml) y agua (5 ml) antes de la adición de LiOH H₂O (370 mg, 8,9 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 18 h. Se añadieron agua (10 ml) y LiOH H₂O (740 mg, 18 mmol) y la mezcla se dejó a TA durante 66 h. El dioxano se retiró por evaporación y la fase acuosa restante se lavó con Et₂O (3 x 20 ml). La solución acuosa se acidificó con ácido acético hasta un pH 4 y se extrajo con EtOAc (3 x 3 0 ml). Los extractos orgánicos recogidos se lavaron con NaCl sat., se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (**D22**) (210 mg).

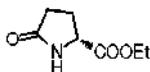
10

15 MS: (ES/+) m/z: 264,1 [MH+Na⁺] C₁₂H₁₉NO₄ requiere 241,13

Descripción 23: 5-oxopirrolidin-2-carboxilato de (R)-etilo (D23)

[0235]

20



[0236] A una solución de ácido (R)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (10 g, 69,84 mmol; disponible en Aldrich con el N° 422614) en EtOH (100 ml) se enfrió a -5 °C, se añadió cloruro de tionilo (10 ml, 139,68 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 3 h. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo resultante se recogió con EtOAc (350 ml), se lavó con agua/TEA (40/12 ml), a continuación con agua (40 ml). Los extractos orgánicos recogidos se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para proporcionar un residuo que se cargó en un cartucho de SNAP-Si (50 g) y se eluyó con una mezcla de DCM/EtOAc de 90/10 a 50/50. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron un primer lote del compuesto del título (**D23**) (6,4 g). La fase acuosa se saturó con NaCl y se extrajo con EtOAc (400 ml). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío para proporcionar un segundo lote del compuesto del título (**D23**) (3,7 g).

25

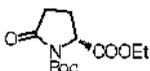
30

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 6,58 (s a, 1 H), 4,29 - 4,17 (m, 3 H), 2,53 - 2,29 (m, 3 H), 2,28 - 2,17 (m, 1 H), 1,35 - 1,22 (m, 3 H).

35 **Descripción 24: 5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de (R)-1-*tert*-butilo y 2-etilo (D24)**

[0237]

40



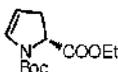
[0238] A una solución de 5-oxopirrolidin-2-carboxilato de (R)-etilo (D23) (10 g, 63,62 mmol) en tolueno (50 ml), se añadió DMAP (390 mg, 3,2 mmol) antes de la adición, después de 10 min, de una solución de Boc₂O (13,9 g, 63,62 mmol) en tolueno (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche y a continuación se diluyó con EtOAc (200 ml), se cargó con solución semisaturada de NaHCO₃ (60 ml) y se agitó durante 10 min. Las fases se separaron y los extractos orgánicos se lavaron con agua (40 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío para proporcionar un residuo que se trituró en heptano. Después de la filtración y secado a presión reducida, se aislaron 13,7 g del compuesto del título (**D24**).

45

MS: (ES/+) m/z: 280 [MH+ Na⁺] C₁₂H₁₉NO₅ requiere 257,13

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 4,68 - 4,57 (m, 1 H), 4,26 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,72 - 2,58 (m, 1 H), 2,57 - 2,43 (m, 1 H), 2,42 - 2,26 (m, 1 H), 2,12 - 1,99 (m, 1 H), 1,52 (s, 9 H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3 H).

50

Descripción 25: 2,3-dihidro-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de (R)-1-terc-butilo y 2-etilo (D25)**[0239]**

5

[0240] A una solución de 5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de (R)-1-terc-butilo y 2-etilo (D24) (14,3 g, 55,58 mmol) en tolueno (100 ml) enfriado a -50 °C, se añadió sol. de LiEt₃BH 1 M en THF (58,4 ml, 58,36 mmol) gota a gota manteniendo la temperatura de reacción por debajo de -45 °C. Después de la adición completa, la mezcla se agitó a -45 °C durante 30 min. Se añadieron DIPEA (42 ml, 239 mmol), DMAP (102 mg, 0,83 mmol) y TFAA (8,9 ml, 63,92 mmol) secuencialmente manteniendo la temperatura de reacción por debajo de -45 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se calentó a 20-25 °C en una hora y se mantuvo a esa temperatura durante un periodo adicional de 2 horas. La mezcla de reacción se cargó lentamente con agua (8 ml) de modo que la temperatura no superara 5 °C y se diluyó con EtOAc (50 ml). A continuación las fases acuosa y orgánica se separaron trastos orgánicos se lavaron de nuevo con agua (8 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para obtener un residuo que se purificó en un cartucho de SNAP-Si de Biotage (50 g) eluyendo con cHex/EtOAc de 90/10 a 50/50. Las fracciones recogidas, después de la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título **(D25)** (10,4 g).

10

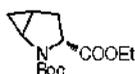
15

MS: (ES/+) m/z: 264 [MH+ Na⁺] C₁₂H₁₉NO₄ requiere 241,13

20

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 6,73 - 6,44 (m, 1 H), 4,93 (d, J = 19,1 Hz, 1 H), 4,73 - 4,49 (m, 1 H), 4,36 - 4,09 (m, 2 H), 3,19 - 2,94 (m, 1 H), 2,77 - 2,54 (m, 1 H), 1,57 - 1,37 (m, 9 H), 1,37 - 1,18 (m, 3 H).**Descripción 26: 2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxilato de (3R)-2-terc-butilo y 3-etilo (mezcla de diastereoisómeros) (D26)**

25

[0241]

30

[0242] Un matraz de tres bocas a la llama se cargó con solución de dietil cinc 1,0 M en hexano (62 ml, 62 mmol) y tolueno (100 ml). La solución resultante se enfrió a -10 °C y se cargó gota a gota con diyodometano (5 ml, 62 mmol) y se agitó a 0 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se enfrió a -10 °C, se cargó con una solución de 2,3-dihidro-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de (R)-1-terc-butilo y 2-etilo (D25) (5 g, 21 mmol) en tolueno (30 ml) y se mantuvo a 0 °C. Después de 6 h, la mezcla se interrumpió con NaHCO₃ semisaturado (80 ml); se formó un precipitado de color blanco que se retiró por filtración y se lavó con AcOEt (500 ml). La fase acuosa y orgánica se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (60 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para proporcionar 4,5 g de aceite de color amarillo. Este material disuelto en tolueno (30 ml) se añadió, durante un periodo de 45 min, a una solución de dietilcinc 1 M en hexano (62 ml), y diyodometano (5 ml) en tolueno (100 ml) preparado como se ha descrito anteriormente (T = -10 °C) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 4 h. Después de 4 h la mezcla se interrumpió con NaHCO₃ semisaturado (80 ml); se formó un precipitado de color blanco que se retiró por filtración y se lavó con AcOEt (500 ml). La fase acuosa y orgánica se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (60 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para proporcionar 3,85 g de aceite de color amarillo que se cargó en un cartucho de SPE-Si (50 g) y se eluyó con una mezcla cHex/AcOEt a 95/5. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título **(D26)** (1,19 g) en forma de una mezcla de diastereoisómeros con una proporción de sin-anti de 8/2.

35

40

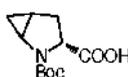
45

MS: (ES/+) m/z: 278 [MH+Na⁺] C₁₃H₂₁NO₄ requiere 255,15RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 4,66 - 4,46 (m, 1 H), 4,26 - 3,93 (m, 5 H), 3,62 - 3,40 (m, 2 H), 2,70 - 2,50 (m, 1 H), 2,42 - 2,17 (m, 2 H), 2,10 - 1,99 (m, 1 H), 1,69 - 1,58 (m, 2 H), 1,56 - 1,40 (m, 18 H), 1,32 - 1,21 (m, 6 H), 0,96 - 0,64 (m, 3 H), 0,48 (s a, 1 H).

50

Descripción 27: ácido (3R)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (mezcla de diastereoisómeros) (D27)**[0243]**

55



[0244] A una mezcla de 2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxilato de (3R)-2-terc-butilo y 3-etilo (D26) (mezcla de diastereoisómeros) (3,4 g, 13,3 mmol) en dioxano (15 ml) y agua (15 ml), se añadió LiOH H₂O (2,2 g, 53 mmol). La

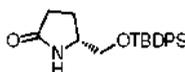
mezcla se agitó a TA durante 18 h. El dioxano se retiró por evaporación y agua se lavó con Et₂O (2 x 40 ml) y a continuación el pH se ajustó a ~4 mediante la adición de ácido cítrico y la fase acuosa resultante se extrajo con DCM (200 ml), se lavó con agua (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título (**D27**) (2,75 g) en forma de mezcla de diastereoisómeros con una proporción de sin-anti de 10/2.

5 MS: (ES/+) m/z: 226 [M-] C₁₁H₁₇NO₄ requiere 227,12

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,69 - 12,41 (m, 2 H), 4,45 - 4,32 (m, 1 H), 3,89 (s. a. 1 H), 3,42 - 3,32 (m, 2 H), 2,65 - 2,54 (m, 1 H), 2,35 - 2,24 (m, 1 H), 2,09 (m, 1 H), 1,95 - 1,73 (m, 1 H), 1,60 - 1,46 (m, 2 H), 1,44 - 1,30 (m, 18 H), 0,76 - 0,60 (m, 3 H), 0,46 (dt, J = 2,4, 4,9 Hz, 1 H).

10 **Descripción 28: (R)-5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-ona (D28)**

[0245]



15

[0246] A una solución enfriada con hielo de *R*-(5)-hidroximetil-2-pirrolidinona (4 g, 34,7 mmol; disponible en Aldrich con el N° 366358) en DMF (30 ml), se añadieron imidazol (2,6 g, 38,2 mmol) y TBDPSiCl (9,4 ml, 38,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 3 h. Después de evaporar el disolvente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con MTBE (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos recogidos se lavaron con NaCl sat., se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó mediante columna de SNAP-Si de Biotage (50 g) eluyendo con una mezcla Et₂O/Acetona de 100/0 a 80/20. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título (**D28**) (9,75 g)

20

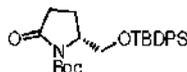
RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,72 - 7,59 (m, 4 H), 7,53 - 7,37 (m, 6 H), 5,82 (s a, 1 H), 3,83 (dd, J = 4,2, 5,1 Hz, 1H), 3,69 - 3,61 (m, 1 H), 3,53 (dd, J = 7,8, 10,3 Hz, 1 H), 2,42 - 2,28 (m, 2 H), 1,80 - 1,60 (m, 2 H), 1,13 - 1,01 (m, 9 H).

25

Descripción 29: 2-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-5-oxopirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (D29)

[0247]

30



[0248] A una solución enfriada con hielo de (*R*)-5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-ona (D28) (8 g, 22,6 mmol) en DCM (40 ml), se añadieron piridina (2,5 ml) y DMAP (0,55 g, 4,52 mmol) seguido de la adición de Boc₂O (4,98 g, 22,8 mmol). La solución se dejó calentar a TA. Después de 3 horas de agitación, se añadió Boc₂O (1,48 g, 6,78 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 h. A continuación se añadió sol. sat. de NH₄Cl (30 ml) y la mezcla se acidificó a pH~4 mediante la adición de HCl 2 N. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con MTBE. Las fases orgánicas se recogieron y se lavaron secuencialmente con H₃P O₄, agua y salmuera después se secaron y se evaporaron. Los extractos orgánicos combinados después de la evaporación del disolvente se purificaron mediante columna de SNAP-Si de Biotage (25 g) eluyendo con Et₂O. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título (**D29**) (8 g).

35

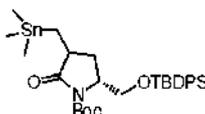
MS: (ES/+) m/z: 454,4 [MH⁺] C₂₆H₃₅NO₄Si requiere 453,65

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,64 (dd, J = 7,0, 12,9 Hz, 4 H), 7,51 - 7,36 (m, 6 H), 4,28 - 4,19 (m, 1 H), 3,96 - 3,86 (m, 1 H), 3,79 - 3,66 (m, 1 H), 2,87 - 2,72 (m, 1H), 2,52 - 2,38 (m, 1 H), 2,23 - 2,08 (m, 2 H), 1,46 (s, 9 H), 1,07 (s, 9 H).

45

Descripción 30: 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-oxo-3-((trimetilestannil)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (5R)-terc-butilo (mezcla de diastereoisómeros) (D30)

50 [0249]



[0250] A una solución de 2-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-5-oxopirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-terc-butilo (D29) (6 g, 13,23 mmol) en THF (80 ml) enfriado a -70 °C, se añadió una solución de LiHMDS 1 M en THF (17,2 ml) gota a gota durante un periodo de 15 minutos. La reacción se mantuvo a -78 °C durante 1 h antes de añadir (yodometil)trimetilestannano (6,04 g, 19,84 mmol) durante un periodo de 5 minutos. La mezcla se dejó calentar a -

55

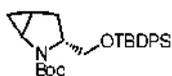
35 °C y se agitó a esta temperatura durante 2 h. Se añadió sol. sat. de NH₄Cl (15 ml) y la mezcla se diluyó con EtOAc (40 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se acidificó a pH~4 con HCl 0,5 N y la última se volvió a extraer con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por Biotage SNAP-Si (50 g) eluyendo con una mezcla cHex/EtOAc de 100/0 a 90/10.

5 Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título (**D30**) en forma de una mezcla de diastereoisómeros (3,2 g).

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,69 - 7,59 (m, 8 H), 7,46 - 7,38 (m, 12 H), 4,16 - 4,09 (m, 2 H), 4,09 - 4,01 (m, 1 H), 3,86 (d, J = 4,4 Hz, 2 H), 3,75 - 3,69 (m, 1 H), 3,05 - 2,90 (m, 1 H), 2,69 - 2,56 (m, 1 H), 2,45 - 2,33 (m, 2 H), 1,82 - 1,70 (m, 2 H), 1,44 (s, 9 H), 1,41 (s, 9 H), 1,28 (s, 1 H), 1,23 - 1,13 (m, 1 H), 1,08 (s, 9 H), 1,06 (s, 9 H), 0,99 - 0,94 (m, 1 H), 0,94 - 0,86 (m, 1 H), 0,24 - 0,04 (m, 18 H)

Descripción 31: 3-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (3*R*)-*tert*-butilo (mezcla de diastereoisómeros) (D31)

15 [0251]



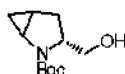
20 [0252] A una solución de 5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-oxo-3-((trimetilestannil)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (5*R*)-*tert*-butilo (D30) (3,1 g, 6,86 mmol) en THF (200 ml) enfriado a -78 °C, se añadió sol. de LiEt₃BH 1 M en THF (17,2 ml) gota a gota. La reacción se dejó a -78 °C durante 2 horas y a continuación se añadió agua (50 ml) y la reacción se extrajo con Et₂O (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío para proporcionar un residuo que se disolvió en DCM (120 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió TFA (1,31 ml, 17,2 mmol) y la reacción se agitó 10 min a esta temperatura. Se añadió sol. sat. de K₂CO₃ (100 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se recogieron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante columna de SNAP-Si de Biotage (50 g) eluyendo con una mezcla cHex/EtOAc a 95/5. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título (**D31**) (2,1 g).

MS: (ES/+) m/z: 474,4 [MH+Na⁺] C₂₇H₃₇NO₃Si requiere 451,25

30 RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,78 - 7,56 (m, 4 H), 7,48 - 7,35 (m, 6 H), 3,88 (s a, 1 H), 3,73 (s a, 1 H), 3,21 (s a, 1 H), 2,44 - 2,28 (m, 1 H), 2,11 - 1,98 (m, 1 H), 1,52 (s a, 2 H), 1,45 (s, 9 H), 1,08 (s, 9 H), 0,97 - 0,77 (m, 1 H), 0,37 (s a, 1 H).

Descripción 32: 3-(hidroximetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (3*R*)-*tert*-butilo (mezcla de diastereoisómeros) (D32)

35 [0253]



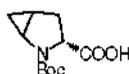
40 [0254] A una solución de 3-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (3*R*)-*tert*-butilo (D31) (2,1 g, 4,6 mmol) en THF (130 ml), se añadió una sol. de TBAF 1 M en THF (9,2 ml) y la solución se agitó a TA durante 18 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante columna de SNAP-Si de Biotage (50 g), eluyendo con DCM/Et₂O de 100/0 a 80/20. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título (**D32**) (490 mg).

MS: (ES/+) m/z: 236,3 [MH+Na⁺] C₁₁H₁₉NO₃ requiere 213,14

45 RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 3,78 - 3,67 (m, 1 H), 3,65 - 3,61 (m, 2 H), 3,28 (dt, J = 2,4, 6,1 Hz, 1 H), 3,23 - 2,89 (s a, 1 H), 2,17 (dd, J = 8,3, 13,2 Hz, 1 H), 1,88 - 1,78 (m, 1 H), 1,54 - 1,43 (m, 10 H), 0,78 - 0,69 (m, 1 H), 0,42 (dt, J = 2,4, 5,3 Hz, 1 H).

50 **Descripción 33: ácido (3*R*)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (mezcla de diastereoisómeros) (D33)**

55 [0255]



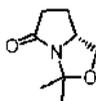
[0256] A una solución de 3-(hidroximetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (3*R*)-*terc*-butilo (D32) (440 mg, 2,06 mmol) en una mezcla MeCN/CCl₄/H₂O (6/6/9 ml), se añadió peryodato sódico (1,76 g, 8,25 mmol) y la reacción se agitó vigorosamente durante 5 min antes de la adición de tricloruro de rutenio (12,8 mg, 0,062 mmol). La solución resultante se agitó 18 horas a TA la continuación se inactivó mediante la adición de isopropanol (6 ml). La mezcla de color negro resultante se diluyó con Et₂O (50 ml) y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se evaporó y el residuo se disolvió en agua, el pH se ajustó a pH 9~10 con K₂CO₃ y la fase acuosa se lavó con Et₂O (3 x 30 ml). a continuación, la fase acuosa se acidificó a pH~4-5 y se volvió a extraer con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos recogidos después de la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título (**D33**) (216 mg).

MS: (ES/+) m/z: 250,2 [MH⁺] C₁₁H₁₇NO₄ requiere 227,12

Descripción 34: (R)-3,3-dimetiltetrahidropirrol[1,2-c]oxazol-5 (3H)-ona (D34)

[0257]

15



[0258] A una suspensión agitada de (R)-(-)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (2 g, 17,4 mmol; disponible en Aldrich con el N° 366358) y p-TSA (16 mg, 0,08 mmol) en tolueno (50 ml), se añadió 2,2-dimetoxipropano (6,4 ml, 52,1 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. El matraz de reacción se equipó con un aparato Dean Stark y a continuación se añadió 2,2-dimetoxipropano (6,4 ml, 52,1 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante una noche. El disolvente se evaporó al vacío proporcionando el compuesto del título (**D34**) (2,4 g).

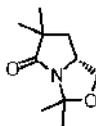
MS: (ES/+) m/z: 156,1 [MH⁺] C₈H₁₃NO₂ requiere 155,09

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 4,26 (ddd, J = 2,7, 5,9, 9,0 Hz, 1 H), 4,14 - 4,02 (m, 1 H), 3,53 - 3,37 (m, 1 H), 2,88 - 2,71 (m, 1 H), 2,62 - 2,47 (m, 1 H), 2,27 - 2,11 (m, 1 H), 1,86-1,69 (m, 1 H), 1,67 (d, J = 2,9 Hz, 3 H), 1,47 (d, J = 2,9 Hz, 3 H).

Descripción 35: (R)-3,3,6,6-tetramiltetrahidropirrol[1,2-c]oxazol-5 (3H)-ona (D35)

[0259]

30



[0260] A una solución de (R)-3,3-dimetiltetrahidropirrol[1,2-c]oxazol-5 (3H)-ona (D34) (1,3 g, 8,37 mmol) en THF seco (120 ml) enfriado a -78 °C, se añadió una sol. de LDA 2 M en THF/heptano (6,28 ml, 12,6 mmol). La solución de color rojo se agitó a esta temperatura durante 40 min antes de añadir yodometano (0,78 ml, 12,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a TA (40 min) y a continuación se enfrió a -78 °C antes de la adición de una sol. de LDA 2 M en THF/heptano (6,28 ml, 12,6 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h antes de añadir yodometano (0,78 ml, 12,6 mmol) y a continuación la mezcla se calentó lentamente a TA y se agitó durante una noche. La solución resultante se trató con sol. sat. de NH₄Cl (10 ml) y se extrajo con Et₂O (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se recogieron y se grabaron con sol. sat. de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (**D35**) (1,2 g).

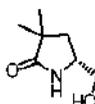
MS: (ES/+) m/z: 184,1 [MH⁺] C₁₀H₁₇NO₂ requiere 183,13

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 4,24 - 4,10 (m, 2 H), 3,42 (t, J = 8,6 Hz, 1 H), 2,04 (dd, J = 5,9, 12,2 Hz, 1 H), 1,68 (s, 3 H), 1,60 (dd, J = 3,2, 8,6 Hz, 1 H), 1,49 (s, 3 H), 1,26 (s, 3 H), 1,21 (s, 3 H).

Descripción 36: (R)-5-(hidroximetil)-3,3-dimetilpirrolidin-2-ona (D36)

[0261]

50



[0262] A una suspensión agitada de (R)-3,3,6,6-tetramiltetrahidropirrol[1,2-c]oxazol-5 (3H)-ona (D35) (714 mg, 3,89 mmol) en MeOH (15 ml), se añadió p-TSA (74 mg, 0,39 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo

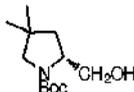
durante 2 h. El disolvente se retiró por evaporación y el residuo se cargó en un cartucho de SPE-SCX (5 g). El cartucho se lavó con MeOH (3 volúmenes de columna). La fase metanólica se recogió y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (**D36**) (690 mg)

MS: (ES/+) m/z: 144,1 [MH⁺] C₇H₁₃NO₂ requiere 143,09

5 RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 3,91 - 3,82 (m, 1 H), 3,77 (dd, J = 2,4, 11,6 Hz, 1 H), 3,51 - 3,44 (m, 2 H), 2,02 (dd, J = 7,5, 12,7 Hz, 1 H), 1,71 (dd, J = 7,8, 12,7 Hz, 1 H), 1,24 (s, 6 H).

Descripción 37: 2-(hidroximetil)-4,4-dimetilpirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (D37)

10 [0263]



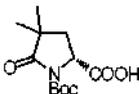
15 [0264] A una suspensión de LiAlH₄ (219 mg, 5,78 mmol) enfriada hielo en THF (10 ml) en atmósfera de N₂, se añadió una solución de (R)-5-(hidroximetil)-3,3-dimetilpirrolidin-2-ona (D36) (690 mg, 4,82 mmol) en THF (10 ml) gota a gota. La reacción se dejó calentar a TA durante 30 min y a continuación se calentó a reflujo durante 5 h. Se añadió LiAlH₄ (219 mg, 5,78 mmol) a la mezcla y la reacción se agitó durante 18 horas y a continuación se realizó una adición adicional de LiAlH₄ (219 mg, 5,78 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante un periodo adicional de 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C antes de añadir secuencialmente agua (0,87 ml), NaOH al 15 % (0,87 ml) y agua (2,58 ml). La solución de suspensión resultante se retiró por filtración; el filtrado se diluyó con agua (10 ml) y se basificó a pH~12 con Na₂CO₃ antes de añadir una solución de Boc₂O (1,37 g, 6,26 mmol) gota a gota en THF (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 24 horas y a continuación se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas se lavaron con NaCl sat., se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (**D37**) (435 mg). MS: (ES/+) m/z: 252,2 [MH+Na⁺] C₁₂H₂₃NO₃ requiere 229,17 RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 5,25 - 5,09 (m, 1 H), 4,13 - 3,99 (m, 1 H), 3,62 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 3,39 - 3,23 (m, 1 H), 3,08 - 2,92 (m, 1 H), 1,87 - 1,73 (m, 1 H), 1,49 (s, 9 H), 1,38 - 1,25 (m, 1 H), 1,09 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H)

20

25

Descripción 38: ácido (R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4,4-dimetil-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (D38)

30 [0265]

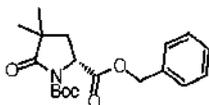


35 [0266] A una solución de 2-(hidroximetil)-4,4-dimetilpirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (D37) (385 mg, 1,68 mmol) en CH₃CN/CCl₄/H₂O (6/6/9 ml), se añadió NaIO₄ (1,43 g, 6,71 mmol) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 5 min antes de la adición de RuCl₃ (10 mg, 0,05 mmol). La solución resultante de color marrón se agitó 18 horas a TA y a continuación la reacción se interrumpió con isopropanol (0,6 ml) y se diluyó con Et₂O (10 ml). La mezcla se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se lavó con Et₂O (4 x 20 ml) y a continuación con DCM (2 x 5 ml). Las fases orgánicas recogidas después de secar sobre Na₂SO₄ y evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título (**D38**) (293 mg). MS: (ES/+) m/z: 280,2 [MH+Na⁺] C₁₂H₁₉NO₅ requiere 257,13 RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 4,63 - 4,54 (m, 1 H), 2,34 - 2,22 (m, 1 H), 2,04 - 1,95 (m, 1 H), 1,53 (s, 9 H), 1,25 (d, J = 4,9 Hz, 6 H).

40

Descripción 39: 4,4-dimetil-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de (R)-2-bencilo y 1-terc-butilo (D39)

[0267]



50 [0268] A una solución de ácido (R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4,4-dimetil-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (D38) (320 mg, 1,24 mmol) en acetona (10 ml), se añadieron TEA (0,35 ml, 2,49 mmol) y bromuro de bencilo (0,23 ml, 1,86 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 18 h. Se añadieron TEA (0,35 ml, 2,49 mmol) y bromuro de bencilo (0,23 ml, 1,86 mmol) y la reacción se agitó durante 24 horas antes de la adición de una cantidad adicional de TEA (0,35 ml, 2,49 mmol) y bromuro de bencilo (0,23 ml, 1,86 mmol). A continuación, la mezcla final se calentó a reflujo

55

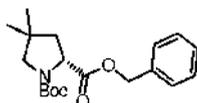
durante 18 h. Los disolventes se retiraron por evaporación y el residuo resultante se volvió a disolver en EtOAc, se lavó con agua (3 x 10 ml), seco sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante columna de SNAP-Si de Biotage (25 g) eluyendo con una mezcla DCM/EtOAc de 100/0 al 90/10. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título (**D39**) (260 mg).

MS: (ES/+) m/z: 248,2 [MH-Boc⁺] C₁₉H₂₅NO₅ requiere 347,17

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,38 (s a, 5 H), 5,25 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 5,20 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 4,63 - 4,55 (m, 1 H), 2,27 - 2,18 (m, 1 H), 1,95 - 1,87 (m, 1 H), 1,47 (s, 9 H), 1,20 (d, J = 14,5 Hz, 6 H).

10 **Descripción 40: 4,4-dimetilpirrolidin-1,2-dicarboxilato (*R*)-2-bencilo y 1-*terc*-butilo (**D40**)**

[0269]

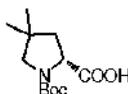


15 [0270] A una solución de 4,4-dimetil-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de (*R*)-2-bencilo y 1-*terc*-butilo (**D39**) (210 mg, 0,6 mmol) en THF (10 ml) enfriado a -78 °C, se añadió sol de LiEt₃BH 1 M en THF (0,6 ml) y la mezcla se agitó 2 horas a -78 °C. La reacción se calentó a 0 °C y se interrumpió con la adición lenta de sol. sat. de NaHCO₃ (4 ml) y 1 gota de H₂O₂. La agitación continuó durante 20 min y a continuación el THF se retiró a presión reducida y el residuo restante se recogió en agua (5 ml) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se recogieron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío. El residuo obtenido se disolvió en DCM (10 ml) y se enfrió a -78 °C en atmósfera de N₂. Se añadió Et₃SiH (0,09 ml, 0,6 mmol) seguido de la adición de BF₃ OEt₂ (0,1 ml, 0,63 mmol) y la reacción se agitó 30 min, antes de la adición adicional de Et₃SiH (0,09 ml, 0,6 mmol) y BF₃ OEt₂ (0,1 ml, 0,63 mmol). La final mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 3 horas y a continuación se inactivó mediante la adición lenta de NaHCO₃ saturado y agua. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 x 10 ml), las fases orgánicas se lavaron con sol. sat. de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (**D40**) (168 mg).

MS: (ES/+) m/z: 356,3 [MH+Na⁺] C₁₉H₂₇NO₄ requiere 333,19

30 **Descripción 41: ácido (*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4,4-dimetilpirrolidin-2-carboxílico (**D41**)**

[0271]



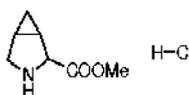
35 [0272] A una mezcla de 4,4-dimetilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de (*R*)-2-bencilo y 1-*terc*-butilo (**D40**) (198 mg, 0,59 mmol) en dioxano/agua (4/4 ml), se añadió LiOH.H₂O (100 mg, 2,37 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a TA durante 18 horas. El disolvente orgánico se retiró mediante evaporación y la mezcla de reacción se diluyó con agua (8 ml), se lavó con Et₂O (2 x 10 ml), se acidificó con ácido acético a pH~4-5 y se extrajo con Et₂O (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se recogieron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (**D41**) (84 mg).

MS: (ES/+) m/z: 144,1 [MH-Boc⁺] C₁₂H₂₁NO₄ requiere 243,15

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 4,51 - 4,20 (m, 1 H), 3,45 - 3,05 (m, 2 H), 2,32 - 1,81 (m, 2 H), 1,62 - 1,39 (m, 9 H), 1,19 - 1,03 (m, 6 H)

45 **Descripción 42: clorhidrato de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de metilo (mezcla racémica) (**D42**)**

[0273]



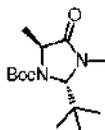
50 [0274] A una solución enfriada con hielo de ácido 3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (mezcla racémica con estereoquímica relativa sin) (500 mg, 3,93 mmol; disponible en ABCR con el N° AB156920), se añadió cloruro de tionilo (0,57 ml, 7,86 mmol) gota a gota y la mezcla resultante se agitó a TA durante una noche. La evaporación del disolvente a presión reducida proporcionó el compuesto del título (**D42**) (700 mg) en forma de mezcla racémica con estereoquímica relativa sin.

MS: (ES/+) m/z: 142,1 [MH-Boc⁺] C₇H₁₁NO₂ requiere 141,08

RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm): 4,67 (d, J = 4,2 Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,54 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 3,51 - 3,42 (m, 1 H), 2,23 - 2,10 (m, 1 H), 1,94 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 0,86 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 0,61 (d, J = 6,0 Hz, 1 H).

5 **Descripción 43: (2S,5S)-terc-butil 2-(terc-butil)-3,5-dimetil-4-oxoimidazolidin-1-carboxilato (D43)**

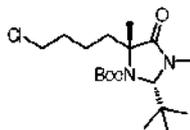
[0275]



10 [0276] A una solución de 2-(terc-butil)-3-metil-4-oxoimidazolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,5 g, 1,95 mmol; disponible en Aldrich con el N° 337595) en THF seco (15 ml) enfriado a -78 °C, se añadió LDA 2 M en THF/heptano (0,97 ml, 1,95 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 40 min antes de añadir yodometano (0,146 ml, 2,34 mmol). La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a -78 °C y a continuación se añadieron LDA 2 M en THF/heptano (0,3 ml) y yodometano (0,04 ml, 0,6 mmol) de forma secuencial. Se permitió que la mezcla alcanzara la TA y se agitó adicionalmente durante 5 h. La solución resultante se trató con sol. sat. de NH₄Cl (5 ml) y se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas se recogieron y se lavaron con sol. sat. de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante columna de SNAP-Si de Biotage (25 g) eluyendo con cHex/Et₂O a 60/40. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título (**D43**) (430 mg).
20 MS: (ES/+) m/z: 271,2 [MH⁺] C₁₄H₂₆N₂O₃ requiere 270,19

25 **Descripción 44: 2-(terc-butil)-5-(4-clorobutil)-3,5-dimetil-4-oxoimidazolidin-1-carboxilato de (2S,5R)-terc-butilo (D44)**

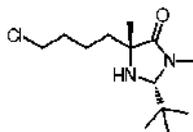
[0277]



30 [0278] A una solución de 2-(terc-butil)-3,5-dimetil-4-oxoimidazolidin-1-carboxilato de (2S,5S)-terc-butilo (D43) (430 mg, 1,59 mmol) en THF seco (15 ml) enfriado a -78 °C, se añadió LDA 2 M en THF/heptano (1,2 ml, 2,38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 40 min antes de añadir 1-bromo-4-cloro-butano (0,27 ml, 2,38 mmol). La reacción se dejó calentar a TA y se dejó en agitación durante 3 h. La solución resultante se trató con sol. sat. de NH₄Cl (5 ml) y se extrajo con Et₂O (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se recogieron y se lavaron con sol. sat. de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante columna de SNAP-Si de Biotage (25 g) eluyendo con cHex/Et₂O a 60/40. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título (**D44**) (465 mg).
35 MS: (ES/+) m/z: 361,3 [MH⁺] C₁₈H₃₃ClN₂O₃ requiere 360,22
40 RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 3,56 - 3,37 (m, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 2,28 - 2,15 (m, 1 H), 1,86 - 1,60 (m, 4 H), 1,51 (s, 11 H), 1,28 - 0,80 (m, 12 H).

45 **Descripción 45: (2R,5R)-2-(terc-butil)-5-(4-clorobutil)-3,5-dimetilimidazolidin-4-ona (D45)**

[0279]



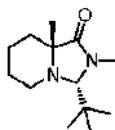
50 [0280] A una solución de 2-(terc-butil)-5-(4-clorobutil)-3,5-dimetil-4-oxoimidazolidin-1-carboxilato de (2S,5R)-terc-butilo (D44) enfriada en hielo (465 mg, 1,28 mmol) en DCM seco (2 ml), se añadió TFA (1 ml, 12,8 mmol) y la solución se agitó durante 12 horas a TA. La mezcla de reacción se trató con sol. sat. de NaHCO₃ con agitación vigorosa hasta pH=7. La mezcla resultante se vertió en agua y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título (**D45**) (310 mg).

MS: (ES/+) m/z: 261,2 [MH⁺] C₁₃H₂₅ClN₂O requiere 260,22

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 4,11 (s, 1 H), 3,54 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 2,94 (s, 3 H), 1,86 - 1,73 (m, 2 H), 1,59 (s a,5H), 1,33 (s, 3 H), 1,01 (s, 9 H).

5 **Descripción 46: (3R,8aR)-3-(*terc*-butil)-2,8a-dimetilhexahidroimidazo[1,5-a]piridin-1 (5H)-ona (D46)**

[0281]



10

[0282] A una solución de (2R,5R)-2-(*terc*-butil)-5-(4-clorobutil)-3,5-dimetilimidazolidin-4-ona (D45) (310 mg, 1,18 mmol) en MeCN seco(4 ml), se añadieron Na₂CO₃ anhidro (63 mg, 0,6 mmol) y NaI (178 mg, 1,18 mmol) secuencialmente. La solución se calentó a 80 °C durante 12 h. La reacción se dejó enfriar a TA, se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con Et₂O (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se recogieron, se lavaron con sol. sat. de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (D46) (220 mg)

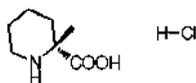
15

MS: (ES/+) m/z: 225,2 [MH⁺] C₁₃H₂₄N₂O requiere 224,19

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 4,10 - 3,90 (m, 1 H), 3,79 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 3,74 - 3,60 (m, 1 H), 3,02 (s a, 3 H), 2,97 - 2,79 (m, 1 H), 1,95 - 1,32 (m, 11 H), 1,10 (s a, 6 H).

20 **Descripción 47: clorhidrato del ácido (R)-2-metilpiperidin-2-carboxílico (D47)**

[0283]



25

[0284] Se disolvió (3R,8aR)-3-(*terc*-butil)-2,8a-dimetilhexahidroimidazo[1,5-a]piridin-1 (5H)-ona (D46) (220 mg, 0,98 mmol) en HCl 6 M (2 ml) en un tubo de vidrio con paredes gruesas que se cerró herméticamente y se calentó a 108 °C durante 70 h. La reacción se enfrió y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). La solución acuosa se evaporó para proporcionar el compuesto del título (D47) (180 mg).

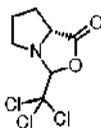
30

MS: (ES/+) m/z: 144,1 [MH⁺] C₇H₁₃NO₂ requiere 143,09

RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm): 3,27 (s a, 2 H), 2,57 (s, 3 H), 2,32 - 2,21 (m, 1 H), 1,91 - 1,68 (m, 4 H), 1,57 (m, 1 H).

35 **Descripción 48: (7aR)-3-(triclorometil)tetrahidropirrolol[1,2-c]oxazol-1 (3H)-ona (D48)**

[0285]



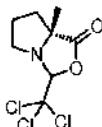
40

[0286] A una solución de D-prolina (0,4 g, 3,48 mmol) en MeCN (8 ml) se añadió el trifluoroacetaldehído (0,68 ml, 6,94 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 8 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se trituroó con éter dietílico. Después de filtración y secado del disolvente, se aislaron 0,23 g del compuesto del título (D48).

MS: (ES/+) m/z: 244,0 [MH⁺] C₇H₈Cl₃NO₂ requiere 242,96

45

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 4,15 (dd, J = 4,5, 8,6 Hz, 1 H), 3,52 - 3,36 (m, J = 7,0, 7,0, 10,5 Hz, 1 H), 3,22 - 3,07 (m, 1 H), 2,33 - 2,20 (m, 1 H), 2,19 - 2,08 (m, 1 H), 1,96 (quint, J = 5,9, 12,1 Hz, 1 H), 1,84 - 1,69 (m, 1 H), 1,61 (s a, 1 H).

Descripción 49: (7aR)-7a-metil-3-(triclorometil)tetrahidropirrol[1,2-c]oxazol-1 (3H)-ona (D49)**[0287]**

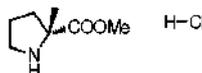
5

[0288] A una solución de (7aR)-3-(triclorometil)tetrahidropirrol[1,2-c]oxazol-1 (3H)-ona (D48) (0,2 g, 0,82 mol) en THF (10 ml) enfriada a -78 °C, se añadió sol. de LDA 2 M en THF/heptano (0,58 ml, 1,17 mol) y la mezcla se agitó 30 min. Se añadió diyodometano (0,185 ml, 2,97 mol) y la temperatura se dejó calentar a -40 °C durante un periodo de 2 horas y a continuación se dejó a esta temperatura durante un periodo adicional de una hora. La mezcla resultante se repartió entre DCM y H₂O. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml); las fases orgánicas se recogieron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó en un cartucho de SPE-Si (25 g) eluyendo con DCM. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título (**D49**) en mezcla (4:1) con material de partida (110 mg).

10

15

MS: (ES/+) m/z: 258,0 [MH⁺] C₈H₁₀Cl₃NO₂ requiere 256,98

Descripción 50: clorhidrato de 2-metilpirrolidin-2-carboxilato de (R)-metilo (D50)**[0289]**

20

[0290] A una solución de (7aR)-7a-metil-3-(triclorometil)tetrahidropirrol[1,2-c]oxazol-1 (3H)-ona (D49) (0,11 g, 0,42 mol) en MeOH seco (2 ml), se añadió una sol. de HCl 1 M en MeOH (0,3 ml, 0,85 mol) y la mezcla se calentó a reflujo bajo una corriente constante de nitrógeno durante 1 h. El disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (**D50**) 60 mg.

25

MS: (ES/+) m/z: 144,1 [MH⁺] C₇H₁₃NO₂ requiere 143,09

Procedimiento general para preparación de amidas**Método A**

30

[0291] El ácido seleccionado (1 equiv.), HOBT.H₂O (1 equiv.) y EDC.HCl (1,5 equiv.) se suspendieron en DCM y la mezcla resultante se agitó 1 h a TA. Se añadió una solución de una amina seleccionada (1 equiv.) y TEA (1 equiv.) en DCM y la mezcla se agitó a TA durante 1/48 h. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo resultante se volvió a disolver en DCM. A continuación, la mezcla se añadió a una solución saturada acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó en un cartucho de SPE-Si o columna de SNAP-Si eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH a 98:2 o DCM/EtOAc de 100:0 a 70:30 proporcionando el compuesto de amida del título.

35

Método B

40

[0292] A una solución del ácido seleccionado (1 equiv.) en DMF, se añadieron HATU (1,2 equiv.) y DIPEA (2,5 equiv.) de forma secuencial. La mezcla se agitó 30 min antes de la adición la amina seleccionada (1,2 equiv.). La mezcla se dejó en agitación a TA durante 18 h. La reacción se repartió entre EtOAc y H₂O y la fase acuosa se lavó con EtOAc. Las fases orgánicas se recogieron y se lavaron varias veces con H₂O, se secaron Na₂SO₄ y se evaporaron a presión reducida. El material en bruto se purificó en un cartucho de SPE-Si o columna de SNAP-Si de Biotage eluyendo con una mezcla de DCM/EtOAc de 100:0 a 80:20 proporcionando el compuesto de amida del título.

45

Método C

50

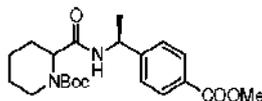
[0293] A una solución del ácido seleccionado (1 equiv.) en DMF, se añadieron HCTU (1,1 equiv.) y DIPEA (2,5 equiv.) de forma secuencial y la mezcla resultante se agitó 30 min antes de añadir la amina seleccionada (1,1 equiv.). La mezcla se dejó en agitación a TA durante 1-18 horas y a continuación la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H₂O y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se lavó con EtOAc. Todas las fases orgánicas recogidas se lavaron con sol. sat. de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó en un cartucho de SPE-Si o columna de SNAP-Si de Biotage eluyendo con una mezcla de DCM/EtOAc de 100:0 a 95:5 proporcionando el compuesto de amida del título.

55

Descripción 51: 2-(((S)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)etil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (mezcla de diastereoisómeros) (D51)

[0294]

5



[0295] El compuesto del título (**D51**) (1,95 g) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas (Método A) partiendo de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico (1,17 g, disponible en Sigma Aldrich con el N° 495875), y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (*S*)-metilo (1,1 g, para su preparación véase la solicitud de Patente Internacional publicada WO 2005/105733). Tiempo de reacción: 18 horas.

10

MS: (ES/+) m/z: 391,3 [MH⁺] C₂₁H₃₀N₂O₅ requiere 390,22

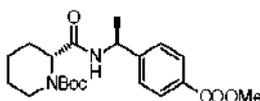
HPLC quiral [Phenomenex Lux Celulosa-1; Fase móvil A: 90 % de n-hexano (+0,1 % de DEA), B: 10 % de IPA; DAD: 237 nm] : Tiempo de retención del pico 1: 11,6 min; tiempo de retención del pico 2: 16,16 min.

15

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,01 (d, 4 H) 7,36 (t, 4 H) 6,12 - 6,82 (m, 2 H) 5,17 (s a, 2 H) 4,74 (s a, 2 H) 3,81 - 4,25 (m, 8 H) 2,81 (s a, 1 H) 2,66 (t, 1 H) 2,28 (s a, 2 H) 1,42 - 1,75 (m, 4 H).

Descripción 52: 2-(((S)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)etil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (D52)

20 [0296]



[0297] El compuesto del título (**D52**) (405 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas (Método A) partiendo de ácido (*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico (250 mg, disponible en Sigma Aldrich con el N° 516341), y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (*S*)-metilo (235 mg). Tiempo de reacción: 18 horas.

25

MS: (ES/+) m/z: 391,3 [MH⁺] C₂₁H₃₀N₂O₅ requiere 390,22

HPLC quiral [Phenomenex Lux Celulosa-1; Fase móvil A: 90 % de n-hexano (+0,1 % de DEA), B: 10 % de EtOH; DAD: 237 nm]: Tiempo de retención máximo: 9,6 min.

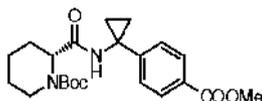
30

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,02 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 6,75 - 6,40 (m, 1 H), 5,23 - 5,11 (m, 1 H), 4,81 - 4,70 (m, 1 H), 4,10 - 3,95 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 2,72 - 2,60 (m, 1 H), 2,36 - 2,20 (m, 1 H), 1,67 - 1,61 (m, 1 H), 1,58 - 1,47 (m, 15 H), 1,46 - 1,36 (m, 1 H).

Descripción 53: 2-(((1-(4-(metoxicarbonil)fenil)ciclopropil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (D53)

[0298]

40



[0299] El compuesto del título (**D53**) (650 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas (Método A) partiendo de ácido (*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico (500 mg, disponible en Sigma Aldrich con el N° 516341), y clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (470 mg). Tiempo de reacción: 18 h.

45

MS: (ES/+) m/z: 403 [MH⁺] C₂₂H₃₀N₂O₅ requiere 402,22

HPLC quiral [DAICEL OD-H; Fase móvil A: 80 % de n-hexano (+0,1 % de DEA), B: 20 % de IPA; DAD: 248 nm]: Tiempo de retención máximo: 13,04 min.

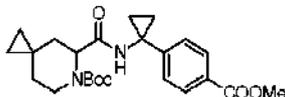
50

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,02 - 6,74 (m, 1 H), 4,81 - 4,68 (m, 1 H), 4,19 - 4,00 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 2,88 - 2,69 (m, 1 H), 2,39 - 2,17 (m, 1 H), 1,66 (s a, 3 H), 1,52 (s, 9 H), 1,34 (d, J = 18,6 Hz, 6 H).

Descripción 54: 5-((1-(4-(metoxicarbonil)fenil)ciclopropil)carbamoil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de *tert*-butilo (mezcla racémica) (D54)

[0300]

5



[0301] El compuesto del título (**D54**) (290 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas (Método B) partiendo de ácido 6-(*tert*-butoxicarbonil)-azaespiro[2,5]octano-5-carboxílico (D1) (200 mg) y clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (214 mg). Tiempo de reacción: 18 h.

10

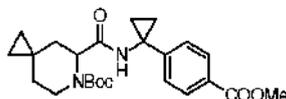
MS: (ES/+) m/z: 429 [MH⁺] C₂₄H₃₂N₂O₅ requiere 428,52

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,97 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,28 (d, J = 2,7 Hz, 2 H), 6,76 (s a, 1 H), 4,90 - 4,76 (m, 1 H), 4,17 (s a, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,08 - 2,88 (m, 1 H), 2,05 - 1,99 (m, 1 H), 1,97 - 1,86 (m, 1 H), 1,83 - 1,75 (m, 1 H), 1,51 (s, 9 H), 1,45 - 1,31 (m, 4 H), 0,88 - 0,79 (m, 1 H), 0,60 - 0,44 (m, 1 H), 0,43 - 0,27 (m, 2 H), 0,28 - 0,20 (m, 1 H).

15

Descripción 55: 5-((1-(4-(metoxicarbonil)fenil)ciclopropil)carbamoil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de *tert*-butilo (enantiómero individual desconocido) (D55)

20 [0302]



[0303] Se suspendieron ácido 6-(*tert*-butoxicarbonil)-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxílico (D3) (16 g, 62,6 mol) HOBT.H₂O (9,59 g, 62,6 mol) y EDC.HCl (18,00 g, 94 mol) en DCM (225 ml) y la mezcla resultante se agitó 30 min a TA. Se añadió una solución de clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (14,3 g, 62,6 mol) y TEA (8,73 ml, 62,6 mol) en DCM (96 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 3 h. La solución se lavó con agua (1 x 100 ml), NaHCO₃ (2 x 100 ml) ácido cítrico 1 M (1 x 100 ml), NaCl sat. (500 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para proporcionar 29 g de un sólido de color amarillo que se trituroó en una mezcla de Et₂O/cHex a 9/1 para proporcionar el compuesto del título (**D55**) (19,7 g).

25

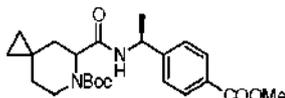
MS: (ES/+) m/z: 429,3 [MH⁺] C₂₄H₃₂N₂O₅ requiere 428,52

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,97 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,28 (d, 5 H con disolvente), 6,74 (s a, 1 H), 4,96 - 4,70 (m, 1 H), 4,32 - 4,11 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,08 - 2,88 (m, 1 H), 2,12 - 1,97 (m, 1 H), 1,97 - 1,84 (m, 1 H), 1,84 - 1,73 (m, 1 H), 1,52 (s, 9 H), 1,43 - 1,31 (m, 4 H), 0,90 - 0,77 (m, 1 H), 0,62 - 0,46 (m, 1 H), 0,43 - 0,29 (m, 2 H), 0,28 - 0,19 (m, 1 H).

35

Descripción 56: 5-(((S)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)etil)carbamoil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de *tert*-butilo (mezcla de diastereoisómeros) (D56)

40 [0304]



[0305] El compuesto del título (**D56**) (130 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas (Método A) partiendo de ácido 6-(*tert*-butoxicarbonil)-azaespiro[2,5]octano-5-carboxílico (D1) (80 mg) y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (*S*)-metilo (67,6 mg). Tiempo de reacción: 18 h.

45

MS: (ES/+) m/z: 317 [MH-Boc⁺] C₂₃H₃₂N₂O₅ requiere 416,23

HPLC quiral [Phenomenx LUX-1; Fase móvil A: 90 % de n-hexano (+0,1 % de DEA), B: 10 % de IPA; DAD: 248 nm]; Tiempo de retención del pico 1: 13,01 min, tiempo de retención del pico 2: 19,4 min.

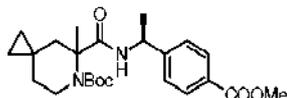
50

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,03 (t, 4 H) 7,39 (dd, 4 H) 6,29 (s a, 2 H) 5,16 - 5,28 (m, 2 H) 4,82 (s a, 2 H) 4,14 (d, 1 H) 3,93 (d, 6 H) 3,00 (s a, 1 H) 2,84 - 2,95 (m, 1 H) 2,01 (dt, 2 H) 1,73 - 1,96 (m, 4 H) 1,41 - 1,57 (m, 24 H) 0,72 - 0,95 (m, 3 H) 0,58 (d, 1 H) 0,21 - 0,45 (m, 6 H) 0,09 (s a, 1 H).

Descripción 57: 5-(((S)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)etil)carbamoil)-5-metil-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de *tert*-butilo (mezcla de diastereoisómeros) (D57)

[0306]

5



[0307] El compuesto del título (D57) (25 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas (Método A) partiendo de ácido 6-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metil-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxílico (D6) (57 mg) y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo (46 mg). EDC.HCl: 1,1 equiv., Tiempo de reacción: 48 h.

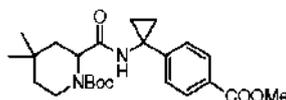
MS: (ES/+) m/z: 431 [MH⁺] C₂₄H₃₄N₂O₅ requiere 430,25

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,09 - 7,94 (m, 2 H), 7,52 - 7,31 (m, 2 H), 5,33 - 5,07 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,91 - 3,79 (m, 1 H), 3,28 - 2,83 (m, 1 H), 2,07 (s, 1 H), 1,98 - 1,84 (m, 1 H), 1,66 - 1,42 (m, 12 H), 1,36 - 1,29 (m, 3 H), 1,19 (d, J = 13,9 Hz, 1 H), 1,00 - 0,74 (m, 1 H), 0,65 - 0,12 (m, 4 H).

Descripción 58: 2-((1-(4-(metoxicarbonil)fenil)ciclopropil)carbamoil)-4,4-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (mezcla racémica) (D58)

[0308]

20



[0309] El compuesto del título (D58) (250 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas (Método C) partiendo de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4,4-dimetilpiperidin-2-carboxílico (320 mg; se describe en J. Med. Chem. 1997, 40, 2491-2501) y clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (312 mg). Tiempo de reacción: 18 horas

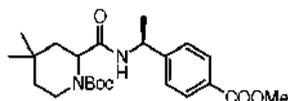
MS: (ES/+) m/z: 431,4 [MH⁺] C₂₄H₃₄N₂O₅ requiere 430,25

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,32 - 7,29 (m, 2 H), 6,82 - 6,59 (m, 1 H), 4,65 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 4,02 (s, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,00 (d, J = 10,6 Hz, 1 H), 2,18 (d, J = 12,9 Hz, 1 H), 1,50 (s, 9 H), 1,43 - 1,29 (m, 7 H), 0,96 (s, 3 H), 0,84 (s, 3 H).

Descripción 59: 2-(((S)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)etil)carbamoil)-4,4-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (mezcla de diastereoisómeros) (D59)

[0310]

35



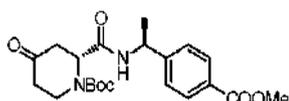
[0311] El compuesto del título (D59) (230 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas (Método C) partiendo de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4,4-dimetilpiperidin-2-carboxílico (320 mg; se describe en J. Med. Chem. 1997, 40, 2491-2501) y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo (295 mg). Tiempo de reacción: 18 horas

MS: (ES/+) m/z: 419,4 [MH⁺] C₂₃H₃₄N₂O₅ requiere 418,25

Descripción 60: 2-(((S)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)etil)carbamoil)-4-oxopiperidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (D60)

[0312]

50

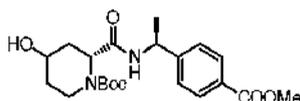


[0313] El compuesto del título (**D60**) (300 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas (Método C) partiendo de ácido (*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-oxopiperidin-2-carboxílico (200 mg; disponible en Aldrich con el N° 701130) y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (*S*)-metilo (195 mg). Tiempo de reacción: 1 h

5 MS: (ES/+) m/z: 405,5 [MH⁺] C₂₁H₂₈N₂O₆ requiere 404,19
 RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,99 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,32 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 7,25 - 7,09 (m, 1 H), 5,17 - 5,02 (m, 1 H), 5,02 - 4,85 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,89 - 3,73 (m, 1 H), 3,57 - 3,36 (m, 1 H), 2,66 - 2,46 (m, 2 H), 2,46 - 2,31 (m, 1 H), 1,51 (s a, 13 H).

10 **Descripción 61: 4-hidroxi-2-(((*S*)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)etil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de (*2R*)-*tert*-butilo (**D61**) (mezcla de diastereoisómeros)**

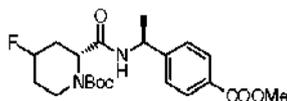
[0314]



15 **[0315]** A una solución enfriada con hielo de 2-(((*S*)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)etil)carbamoil)-4-oxopiperidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (**D60**) (300 mg, 0,75 mmol) en MeOH (25 ml) en atmósfera de nitrógeno, se añadió NaBH₄ (142 mg, 3,75 mmol) en porciones y la mezcla resultante se agitó a TA durante 18 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se recogieron, se lavaron con NaCl sat. (20 ml) se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (**D61**) (261 mg). MS: (ES/+) m/z: 407,2 [MH⁺] C₂₁H₃₀N₂O₆ requiere 406,21

25 **Descripción 62: 4-fluoro-2-(((*S*)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)etil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de (*2R*)-*tert*-butilo (mezcla de diastereoisómeros) (**D62**)**

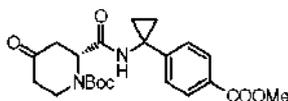
[0316]



30 **[0317]** Una solución de 4-hidroxi-2-(((*S*)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)etil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de (*2R*)-*tert*-butilo (**D61**) (261 mg, 0,64 mmol) en DCM (10 ml) enfriada a -20 °C se trató con DAST (0,17 ml, 1,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 1 h a -20 °C y a continuación a TA durante 18 h. Se añadió DAST (0,17 ml, 1,28 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 24 h. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ sat. sol. y se extrajo con DCM (3 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío. El residuo se cargó sobre un cartucho de SPE-Si (20 g) eluyendo con una mezcla DCM/EtOAc a 90/10. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título (**D62**) (89 mg)
 35 RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 5,27 - 4,96 (m, 1 H), 4,96 - 4,80 (m, 1 H), 4,20 - 4,02 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 2,97 - 2,77 (m, 1 H), 2,63 - 2,47 (m, 1 H), 2,07 (s, 1 H), 1,75 - 1,46 (m, 12 H), 1,44 - 1,21 (m, 4 H)

40 **Descripción 63: 2-((1-(4-(metoxicarbonil)fenil)ciclopropil)carbamoil)-4-oxopiperidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (**D63**)**

45 **[0318]**

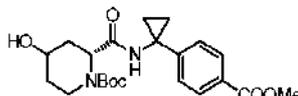


50 **[0319]** El compuesto del título (**D63**) (295 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas (Método C) partiendo de ácido (*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-oxopiperidin-2-carboxílico (200 mg) y clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (206 mg). Tiempo de reacción: 18 horas
 MS: (ES/+) m/z: 417,5 [MH⁺] C₂₂H₂₈N₂O₆ requiere 416,19
 55 RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,95 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 7,51 - 7,37 (m, 1 H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 4,97 - 4,80 (m, 1 H), 3,92 (s, 4 H), 3,66 - 3,54 (m, 1 H), 2,58 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 2,52 - 2,37 (m, 1 H), 1,55 (s, 9 H), 1,46 - 1,24 (m, 5 H)

Descripción 64: 4-hidroxi-2-((1-(4-(metoxicarbonil)fenil)ciclopropil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de (2R)-*tert*-butilo (mezcla de diastereoisómeros) (D64)

[0320]

5



[0321] El compuesto del título (**D64**) (266 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental se describe en la Descripción 61 partiendo de 2-((1-(4-(metoxicarbonil)fenil)ciclopropil)carbamoil)-4-oxopiperidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (D63) (300 mg, 0,72 mmol).

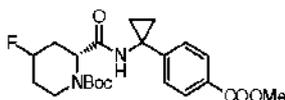
10

MS: (ES/+) m/z: 419,2 [MH⁺] C₂₂H₃₀N₂O₆ requiere 418,21

Descripción 65: 4-fluoro-2-((1-(4-(metoxicarbonil)fenil)ciclopropil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de (2R)-*tert*-butilo (mezcla de diastereoisómeros) (D65)

15

[0322]



[0323] El compuesto del título (**D65**) (39 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental se describe en la Descripción 59 partiendo de 4-hidroxi-2-((1-(4-(metoxicarbonil)fenil)ciclopropil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de (*2R*)-*tert*-butilo (D64) (266 mg, 0,63 mmol).

20

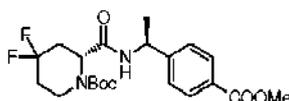
RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,00 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,34 - 7,26 (m, 2 H), 5,18 - 5,03 (m, 1 H), 4,96 - 4,86 (m, 1 H), 4,08 - 3,96 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 2,77 - 2,64 (m, 1 H), 2,64 - 2,49 (m, 1 H), 2,05 - 1,96 (m, 1 H), 1,73 - 1,53 (m, 3H), 1,53 - 1,44 (m, 13 H).

25

Descripción 66: 4,4-difluoro-2-(((S)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)etil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (D66)

[0324]

30



[0325] Una solución de 2-(((S)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)etil)carbamoil)-4-oxopiperidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (D60) (300 mg, 0,74 mmol) en DCM (30 ml) enfriado a -20 °C se trató con DAST (0,49 ml, 3,71 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 1 h a -20 °C y a TA durante 18 h. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ sat. sol. y se extrajo con DCM (3 x 5 ml), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío. El residuo se cargó sobre un cartucho de SPE-Si (15 g) eluyendo con una mezcla DCM/EtOAc de 100/0 a 95/5. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título (**D66**) (98 mg)

35

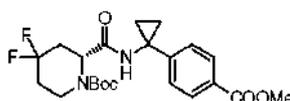
40

MS: (ES/+) m/z: 427,4 [MH⁺] C₂₁H₂₈F₂N₂O₅ requiere 426,45

Descripción 67: 4,4-difluoro-2-((1-(4-(metoxicarbonil)fenil)ciclopropil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (enantiómero individual) (D67)

[0326]

45



[0327] El compuesto del título (**D67**) (68 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental se describe en la Descripción 66 partiendo de 2-((1-(4-(metoxicarbonil)fenil)ciclopropil)carbamoil)-4-oxopiperidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (D63) (295 mg, 0,70 mmol).

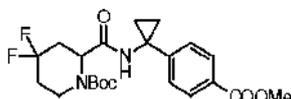
50

MS: (ES/+) m/z: 339,4 [MH-Boc⁺] C₂₂H₂₈F₂N₂O₅ requiere 438,20

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 6,67 (s a, 1 H), 5,06 - 4,93 (m, 1 H), 4,33 - 4,22 (m, 1 H), 3,91 (s, 4 H), 3,26 - 3,05 (m, 1 H), 3,05 - 2,88 (m, 1 H), 2,01 - 1,85 (m, 2 H), 1,59 - 1,31 (m, 13 H)

5 **Descripción 68: 4,4-difluoro-2-((1-(4-(metoxicarbonil)fenil)ciclopropil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (mezcla racémica) (D68)**

[0328]



10

[0329] El compuesto del título (D68) (688 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas (Método C) partiendo de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4,4-difluoropiperidin-2-carboxílico (600 mg; como se describe en el documento WO2010148197) y clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (566,5 mg). Tiempo de reacción: 5 horas

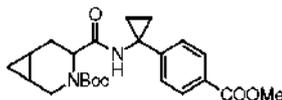
MS: (ES/+) m/z: 439,2 [MH⁺] C₂₂H₂₈F₂N₂O₅ requiere 438,46

HPLC quiral [Daicel IC; Fase móvil A: 70 % de n-heptano (+0,1 % de DEA), B: 30 % de EtOH; DAD: 248 nm]: Tiempo de retención del pico 1: 11,46 min; Tiempo de retención del pico 2: 13,48 min.

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,97 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 6,63 (s, 1 H), 4,97 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 4,29 (s a, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,20 - 3,06 (m, 1 H), 3,04 - 2,89 (m, 1 H), 2,13 - 1,83 (m, 3 H), 1,52 (s, 9 H), 1,47 - 1,32 (m, 4 H).

25 **Descripción 69: 4-((1-(4-(metoxicarbonil)fenil)ciclopropil)carbamoil)-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de *tert*-butilo (mezcla racémica) (D69)**

[0330]



30 [0331] El compuesto del título (D69) (270 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas (Método A) partiendo de 3-(*tert*-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-4-carboxílico ácido(D17) (200 mg) y clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (157 mg). HOBT.H₂O: 1,2 equiv.; Tiempo de reacción: 3 h.

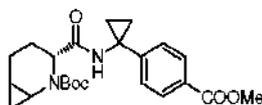
MS: (ES/+) m/z: 415,2 [MH⁺] C₂₃H₃₀N₂O₅ requiere 414,22

35 HPLC quiral [Daicel AD-H; Fase móvil A: 60 % de n-heptano (+0,1 % de DEA), B: 40 % de IPA; DAD: 248 nm]: Tiempo de retención del pico 1: 13,36 min, tiempo de retención del pico 2: 19,18 min.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,64 - 8,47 (m, 1 H), 7,89 - 7,70 (m, 2 H), 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 4,04 - 3,92 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,77 - 3,62 (m, 1 H), 3,47 - 3,20 (m, 1 H, con pico de agua), 2,22 - 2,12 (m, 1 H), 1,83 - 1,66 (m, 1 H), 1,45 - 1,34 (m, 9 H), 1,30 - 1,06 (m, 5 H), 0,85 (s a, 1 H), 0,61 (d, J = 4,9 Hz, 1 H), 0,19 (d, J = 3,9 Hz, 1 H).

40 **Descripción 70: 3-((1-(4-(metoxicarbonil)fenil)ciclopropil)carbamoil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptano-2-carboxilato de (3*R*)-*tert*-butilo (mezcla de diastereoisómeros) (D70)**

[0332]



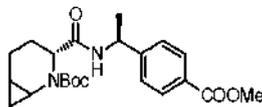
50 [0333] El compuesto del título (D70) (28 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas (Método C) partiendo de ácido (3*R*)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxílico (D22) (100 mg) y clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (103 mg). Tiempo de reacción: 1 h

MS: (ES/+) m/z: 415,3 [MH⁺] C₂₄H₃₀N₂O₅ requiere 414,22

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,95 (d, J = 7,7 Hz, 2 H), 7,34 - 7,14 (m, 2 H), 4,67 - 4,14 (m, 1 H), 3,91 (s a, 3 H), 2,99 - 2,76 (1 H con disolvente residual), 2,27 - 1,08 (m, 18 H), 0,88 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 0,53 - 0,20 (m, 1 H).

Descripción 71: 3-(((S)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)etil)carbamoil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptano-2-carboxilato de (3R)-terc-butilo (mezcla de diastereoisómeros) (D71)

[0334]

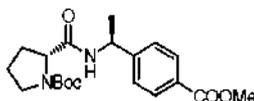


[0335] El compuesto del título (**D71**) (46 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas (Método C) partiendo de ácido (3R)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxílico (D22) (100 mg) y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo (115 mg). Tiempo de reacción: 1 h
MS: (ES/+) m/z: 403,2 [MH⁺] C₂₂H₃₀N₂O₅ requiere 402,22

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,01 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 7,38 (d, J = 6,9 Hz, 2 H), 5,28 - 5,04 (m, 1 H), 4,66 - 4,21 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,06 - 2,66 (m, 1 H), 2,25 - 1,11 (m, 17 H), 1,02 - 0,64 (m, 1 H), 0,56 - 0,15 (m, 1 H).

Descripción 72: 2-(((S)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (D72)

[0336]



[0337] El compuesto del título (**D72**) (815 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas (Método A) partiendo de ácido (R)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (500 mg, disponible en Sigma Aldrich con el N° 433818), y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo (501 mg). Tiempo de reacción: 18 horas

MS: (ES/+) m/z: 377 [MH⁺] C₂₀H₂₈N₂O₅ requiere 376,20

HPLC quiral [Phenomenex Lux Celulosa-1; Fase móvil A: 70 % de n-hexano (+0,1 % de DEA), B: 30 % de EtOH; DAD: 254 nm]: Tiempo de retención máximo: 7,93 min.

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,00 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 7,80 - 7,53 (m, 1 H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 5,15 (s a, 1 H), 4,35 (s a, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,37 (s a, 2 H), 2,07 (s, 4 H), 1,50 (s, 12 H).

Descripción 73a y 73b:

3-((1-(4-(metoxicarbonil)fenil)ciclopropil)carbamoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3R,5R)-terc-butilo (diastereoisómero sin) (D73a) y

3-((1-(4-(metoxicarbonil)fenil)ciclopropil)carbamoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1S,3R,5S)-terc-butilo (diastereoisómero anti) (D73b)

[0338]



[0339] A una solución de ácido (3R)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (mezcla de diastereoisómeros sin-anti a 10/2) (D27) (3,06 g, 13,5 mmol) en DMF seca (15 ml) en atmósfera de N₂, se añadieron HOBT.H₂O (2,06 g, 13,46 mmol), EDC.HCl (3,87 g, 20,20 mmol), clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (3,06 g, 13,46 mmol) y TEA (4,7 ml, 33,7 mmol) de forma secuencial. La mezcla se agitó durante 2 horas a TA, y a continuación el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se recogió en AcOEt (500 ml), se lavó dos veces con agua (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para proporcionar un residuo que se cargó en un cartucho de SNAP-Si (100 g) y se eluyó con una mezcla DCM/AcOEt de 10/0 a 9/1. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron los dos diastereoisómeros (**D73a**) (2,55 g) y

(D73b) (880 mg).

(D73a) (diastereoisómero sin)

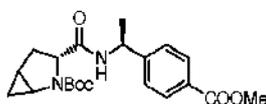
5 **[0340]** MS: (ES/+) m/z: 401,4 [MH⁺] C₂₂H₂₈N₂O₅ requiere 400,20
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,70 (s, 1 H), 7,90 - 7,76 (m, 2 H), 7,34 - 7,19 (m, 2 H), 4,52 - 4,35 (m, 1 H),
 3,84 (s, 3 H), 3,43 - 3,32 (m, 1 H), 2,67 - 2,39 (m, 1 H), 1,88 - 1,74 (m, 1 H), 1,52 - 1,33 (m, 10 H), 1,27 - 1,12 (m,
 4 H), 1,09 - 0,92 (m, 1 H), 0,66 - 0,53 (m, 1 H).

10 **(D73b) (diastereoisómero anti)**

[0341] MS: (ES/+) m/z: 401,4 [MH⁺] C₂₂H₂₈N₂O₅ requiere 400,20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,69 - 8,52
 (s, 1 H), 7,90 - 7,73 (m, 2 H), 7,35 - 7,19 (m, 2 H), 3,93 - 3,75 (m, 4 H), 3,36 - 3,30 (m, 1 H), 2,35 - 2,19 (m, 1 H), 2,12
 - 2,02 (m, 1 H), 1,90 - 1,74 (m, 1 H), 1,47 - 1,30 (m, 9 H), 1,25 - 1,07 (m, 4 H), 0,73 (td, J = 5,4, 8,8 Hz, 1 H), 0,39 (s
 a, 1 H).

Descripción 74a y 74b:

20 **3-(((S)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)etil)carbamoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (3R)-terc-butilo**
(mezcla de diastereoisómeros) (D74a) y 3-(((S)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)etil)carbamoil)-2-
azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato (diastereoisómero individual) (D74b)
[0342]



25 **[0343]** Los compuestos del título **(D74a)** (15 mg) y **(D74b)** (65 mg) se prepararon de acuerdo con el procedimiento
 general para la preparación de amidas (Método C) partiendo de ácido (3R)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-
 azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (D33) (108 mg) y clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo
 (113 mg). Tiempo de reacción: 18 h.

30 **(D74a) (mezcla de diastereoisómeros)**

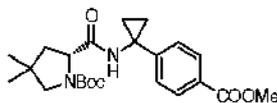
[0344] RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,00 (d, J = 8,1 Hz, 4 H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 4 H), 5,27 - 5,05 (m, 2 H),
 4,13 (2 H, con disolvente residual), 3,92 (s, 6 H), 3,35 - 3,12 (m, 2 H), 2,65 - 2,38 (m, 2 H), 2,35 - 2,12 (m, 2 H), 1,69
 - 1,58 (m, 2 H), 1,49 (s, 24 H), 0,94 - 0,74 (m, 2 H), 0,50 - 0,34 (m, 2 H)

(D74b) (diastereoisómero individual)

40 **[0345]** MS: (ES/+) m/z: 289,3 [MH-Boc⁺] C₂₁H₂₈N₂O₅ requiere 388,20
 RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 5,23 - 5,07 (m, 1 H), 4,22 -
 4,06 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,33 - 3,18 (m, 1 H), 2,62 - 2,42 (m, 1 H), 2,32 - 2,12 (m, 1 H), 1,67 - 1,57 (m, 1 H), 1,50
 (s, 12 H), 0,90 - 0,79 (m, 1 H), 0,47 - 0,36 (m, 1 H)

45 **Descripción 75: 2-(((1-(4-(metoxicarbonil)fenil)ciclopropil)carbamoil)-4,4-dimetilpirrolidin-1-carboxilato de (R)-**
terc-butilo (D75)

[0346]



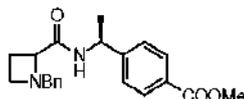
50 **[0347]** El compuesto del título **(D75)** (94 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la
 preparación de amidas (Método C) partiendo de ácido (R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4,4-dimetilpirrolidin-2-carboxílico
 (D41) (84 mg) y clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (79 mg). HCTU: 1,05 equiv.; Tiempo de
 reacción: 2 h.

55 **MS:** (ES/+) m/z: 417,3 [MH⁺] C₂₃H₃₂N₂O₅ requiere 416,23
 RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,04 (s, 1 H), 7,95 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,28 (s, 2 H, con disolvente), 4,32 (s a,
 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,65 - 3,25 (m, 1 H), 3,08 (d, J = 10,7 Hz, 1 H), 2,35 - 2,07 (m, 1 H), 1,95 - 1,74 (m, 1 H), 1,49 (s
 a, 9 H), 1,34 (d, J = 12,3 Hz, 4 H), 1,18 - 0,95 (m, 6 H).

Descripción 76: 4-((7S)-1-(1-bencilazetidín-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (mezcla de diastereoisómeros) (D76)

[0348]

5



[0349] El compuesto del título (D76) (98 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas (Método C) partiendo de ácido 1-bencilazetidín-2-carboxílico (100 mg, disponible en Apollo con el N° OR7040) y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo (113 mg). Tiempo de reacción: 1 h

10

MS: (ES/+) m/z: 353,3 [MH⁺] C₂₁H₂₄N₂O₃ requiere 352,18

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,94 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,39 - 7,21 (m, 14 H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 5,07 - 4,87 (m, 2 H), 3,93 (s, 6 H), 3,78 - 3,67 (m, 3 H), 3,65 - 3,56 (m, 3 H), 3,44 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 3,11 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,48 (s a, 2 H), 2,15 (s a, 1 H), 2,07 (s, 1 H), 1,47 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 3 H).

15

Procedimiento general para la preparación de bencilaminas sustituidas

[0350] A una solución de aminoácido cíclico, aminoéster cíclico o aminoamida cíclica (1 equiv.) seleccionados en ACN, se añadieron Na₂CO₃ o Cs₂CO₃ (1,2-8 equiv.) y bromuro de bencilo seleccionado (2 equiv.) de forma secuencial y la mezcla resultante se calentó a 60-68 °C durante 4-24 horas o se agitó a TA 18 h. Después de la filtración de los sólidos, el filtrado se evaporó al vacío. El residuo resultante se recogió en EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó en un cartucho de SPE-Si o columna de SNAP-Si de Biotage eluyendo con mezclas de cHex/EtOAc o cHex/DCM o DCM/EtOAc proporcionando el compuesto del título de bencil amina sustituida.

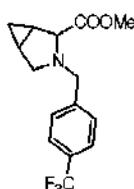
20

25

Descripción 77: 3-(4-(trifluorometil)bencil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de metilo (estereoquímica relativa sin) (D77)

[0351]

30



[0352] El compuesto del título (D77) (345 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de bencilaminas sustituidas partiendo de clorhidrato de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de metilo (D42) (300 mg).

35

(Na₂CO₃: 6 equiv.; tiempo de reacción: 18 horas; 68 °C)

MS: (ES/+) m/z: 300,0 [MH⁺] C₁₅H₁₆F₃NO₂ requiere 299,11

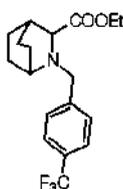
RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 3,96 (d, J = 13,4 Hz, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,52 - 3,41 (m, 2 H), 3,00 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 2,49 (d, J = 4,9 Hz, 1 H), 1,72 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 1,50 - 1,36 (m, 1 H), 1,11 - 0,96 (m, 1 H), 0,41 (d, J = 4,7 Hz, 1 H).

40

Descripción 78: 2-(4-(trifluorometil)bencil)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxilato de etilo (D78)

[0353]

45



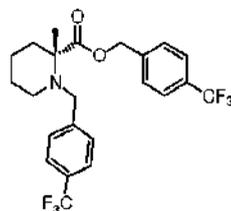
[0354] El compuesto del título (**D78**) (430 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de bencilaminas sustituidas partiendo de 2-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxilato de etilo (300 mg; para su preparación véase la solicitud de Patente Internacional publicada US2005009808). (Cs₂CO₃: 3 equiv.; tiempo de reacción: 18 horas; 68 °C)

5 MS: (ES/+) m/z: 342 [MH⁺] C₁₈H₂₂F₃NO₂ requiere 341,16

Descripción 79: 2-metil-1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-2-carboxilato de (R)-4-(trifluorometil)bencilo (D79)

[0355]

10



[0356] El compuesto del título (**D79**) (70 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de bencilaminas sustituidas partiendo de ácido (R)-2-metilpiperidin-2-carboxílico (D47) (60 mg) y bromuro de 4-(trifluorometil)bencilo (0,126 ml). (Na₂CO₃: 8 equiv.; tiempo de reacción 48 horas; 68 °C)

15

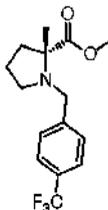
MS: (ES/+) m/z: 460,3 [MH⁺] C₂₃H₂₃F₆NO₂ requiere 459,16

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,78 - 7,40 (m, 8 H), 5,24 (d, J = 4,3 Hz, 2 H), 4,00 (d, J = 15,4 Hz, 1 H), 3,82 - 3,53 (m, 2 H), 2,79 - 2,56 (m, 1 H), 2,55 - 2,39 (m, 1 H), 2,31 - 2,11 (m, 1 H), 1,72 - 1,45 (m, 7 H)

20

Descripción 80: 2-metil-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxilato de (R)-metilo (D80)

[0357]



25

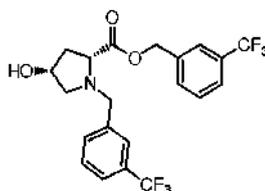
[0358] El compuesto del título (**D80**) (50 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de bencilaminas sustituidas partiendo de clorhidrato de 2-metilpirrolidin-2-carboxilato de (R)-metilo (D50) (60 mg) y bromuro de 4-(trifluorometil)bencilo (0,126 ml). (Na₂CO₃: 4 equiv.; tiempo de reacción 18 horas; 68 °C) MS: (ES/+) m/z: 302,2 [MH⁺] C₁₅H₁₈F₃NO₂ requiere 301,13

30

Descripción 81: 4-hidroxi-1-(3-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxilato de (2R,4R)-3-(trifluorometil)bencilo (D81)

[0359]

35



[0360] El compuesto del título (**D81**) (1,02 g) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de bencilaminas sustituidas partiendo de cis-4-Hidroxi-D-prolina (4,0 g; disponible en Aldrich con el N° H5877) y bromuro de 3-(trifluorometil)bencilo (9,37 ml). (Na₂CO₃: 2,5 equiv.; Tiempo de reacción: 24 horas; 60 °C).

40

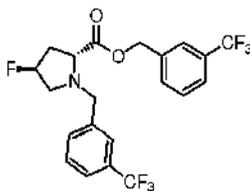
MS: (ES/+) m/z: 448,2 [MH⁺] C₂₁H₁₉F₆NO₃ requiere 447,13

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,70 - 7,34 (m, 8 H), 5,28 - 5,06 (m, 2 H), 4,51 (s a, 1 H), 4,02 (d, J = 13,3 Hz,

1 H), 3,81 - 3,64 (m, 2 H), 3,34 (dd, J = 5,4, 10,1 Hz, 1 H), 2,52 (dd, J = 2,9, 10,1 Hz, 1 H), 2,30 (td, J = 7,0, 13,6 Hz, 1 H), 2,23 - 2,10 (m, 1 H), 1,76 (s a, 1 H).

Descripción 82: 4-fluoro-1-(3-(trifluorometil)encil)pirrolidin-2-carboxilato de (2R,4S)-3-(trifluorometil)encilo (D82)

[0361]



[0362] Una solución de 4-hidroxi-1-(3-(trifluorometil)encil)pirrolidin-2-carboxilato de (2R,4R)-3-(trifluorometil)encilo (D81) (200 mg, 0,45 mmol) en DCM (20 ml) enfriado a -20 °C se trató con DAST (0,148 ml, 1,11 mmol) y la mezcla se agitó primero 1 h a -20 °C y a continuación 18 horas a TA. La reacción se interrumpió con sol. sat. de NaHCO₃ y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 5 ml), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante columna de SNAP-Si de Biotage (25 g) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc de 90/10 a 80/20. Las fracciones recogidas, después de la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título **(D82)** (110 mg)

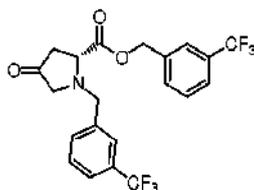
MS: (ES/+) m/z: 450,2 [MH⁺] C₂₁H₁₈F₇NO₂ requiere 449,12

HPLC quiral [Daicel OD-H; Fase móvil A: 80 % de n-hexano (+0,1 % de DEA); B: 20 % de IPA; DAD: 265 nm]: Tiempo de retención máximo: 10,82 min.

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,77 - 7,36 (m, 8 H), 5,37 - 5,04 (m, 3 H), 4,14 (d, J = 13,3 Hz, 1 H), 3,77 - 3,58 (m, 1 H), 3,46 (s a, 1 H), 3,38 - 3,17 (m, 1 H), 2,86 - 2,49 (m, 2 H), 2,49 - 2,25 (m, 1 H).

Descripción 83: 4-oxo-1-(3-(trifluorometil)encil)pirrolidin-2-carboxilato de (R)-3-(trifluorometil)encilo (D83)

[0363]



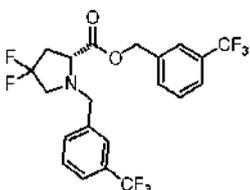
[0364] Una solución de 4-hidroxi-1-(3-(trifluorometil)encil)pirrolidin-2-carboxilato de (2R,4R)-3-(trifluorometil)encilo (D81) (469 mg, 1,05 mmol) en DCM seco (10 ml) se trató con peryodinano de Dess-Martin (0,57 mg, 1,34 mmol) y se agitó a TA 4 h. La reacción se interrumpió con solución acuosa de sulfito sódico al 10 % (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se recogieron, se lavaron con sol. sat. de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para proporcionar un residuo que se purificó en cartucho de SPE-Si (10 g) eluyendo con una mezcla cHex/EtOAc a 90/10. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título **(D83)** (290 mg).

MS: (ES/+) m/z: 446,2 [MH⁺] C₂₁H₁₇F₆NO₃ requiere 445,11

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,75 - 7,37 (m, 8 H), 5,25 (s, 2 H), 4,06 - 3,87 (m, 2 H), 3,78 (d, J = 13,4 Hz, 1 H), 3,36 (d, J = 17,1 Hz, 1 H), 3,06 (d, J = 17,1 Hz, 1 H), 2,80 (dd, J = 7,9, 18,1 Hz, 1 H), 2,69 - 2,47 (m, 1 H).

Descripción 84: 4,4-difluoro-1-(3-(trifluorometil)encil)pirrolidin-2-carboxilato de (R)-3-(trifluorometil)encilo (D84)

[0365]



[0366] Una solución de 4-oxo-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxilato de (*R*)-4-(trifluorometil)bencilo (D83) (90 mg, 0,20 mmol) en DCM (10 ml) enfriado a -20 °C se trató con DAST (0,133 ml, 1,01 mmol) y la mezcla se agitó primero 1 h a -20 °C y a continuación 18 horas a TA. La reacción se interrumpió con sol. sat. de NaHCO₃ y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 5 ml), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó en cartucho de SPE-Si (10 g) eluyendo con *n*Hex/DCM la 50/50. Las fracciones recogidas, después de la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título (**D84**) (87 mg)

MS: (ES/+) *m/z*: 468,2 [MH⁺] C₂₁H₁₇F₈NO₂ requiere 467,11

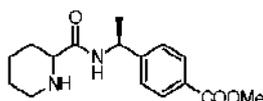
RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,78 - 7,36 (m, 8 H), 5,31 - 5,14 (m, 2 H), 4,07 (d, *J* = 13,4 Hz, 1 H), 3,77 - 3,59 (m, 2 H), 3,37 (c, *J* = 12,2 Hz, 1 H), 2,91 (td, *J* = 10,9, 16,4 Hz, 1 H), 2,75 - 2,43 (m, 2 H).

Procedimiento general para la escisión de carbamato de *t*-Butilo (Boc)

[0367] A una solución de amina protegida con Boc enfriada con hielo en DCM se añadió una mezcla a 3:1 de TFA:DCM y la mezcla resultante se agitó a TA 1 h antes de la evaporación de los disolventes. El residuo se cargó sobre cartucho de SPE-SCX. Las fracciones de amoníaco recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron los compuestos del título.

Descripción 85: metil 4-((1*S*)-1-(piperidin-2-carboxamido)etil) (mezcla de diastereoisómeros) (D85)

[0368]



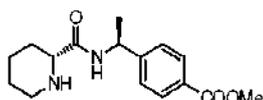
[0369] El compuesto del título (**D85**) (1,37 g) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la escisión de carbamato de *t*-Butilo (Boc) partiendo de 2-(((*S*)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)etil)carbamoil) piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (D51) (1,95 g).

MS: (ES/+) *m/z*: 291,3 [MH⁺] C₁₆H₂₂N₂O₃ requiere 290,16

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,01 (d, 2 H) 7,38 (d, 2 H) 7,13 - 7,27 (m, 1 H) 5,08 - 5,24 (m, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 3,22 - 3,38 (m, 1 H) 3,05 (d, 1 H) 2,72 (t, 1 H) 2,50 (s a, 1 H) 1,98 (d, 1 H) 1,80 (d, 1 H) 1,60 (s a, 1 H) 1,50 (d, 3 H) 1,38 - 1,48 (m, 3 H).

Descripción 86: 4-((*S*)-1-((*R*)-piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D86)

[0370]



[0371] El compuesto del título (**D86**) (286 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la escisión de carbamato de *t*-Butilo (Boc) partiendo de 2-(((*S*)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)etil)carbamoil) piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (D52) (405 mg).

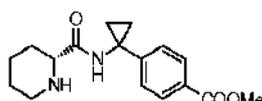
MS: (ES/+) *m/z*: 291,3 [MH⁺] C₁₆H₂₂N₂O₃ requiere 290,16

HPLC quiral [Phenomenex Lux Celulosa-1; Fase móvil A: 90 % de *n*-hexano (+0,1 % de DEA), B: 10 % de EtOH; DAD: 237 nm] : Tiempo de retención máximo: 15,93 min.

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,02 (d, 2 H) 7,39 (d, 2 H) 7,15 (d, 1 H) 5,17 (t, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 3,17 - 3,33 (m, 1 H), 3,03 (d, 1 H) 2,71 (s a, 1 H) 1,89 - 2,08 (m, 1 H) 1,72 - 1,86 (m, 1 H) 1,54 - 1,67 (m, 2 H), 1,50 (d, 3 H), 1,30 - 1,46 (m, 3 H).

Descripción 87: 4-(1-(piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de (*R*)-metilo (D87)

[0372]



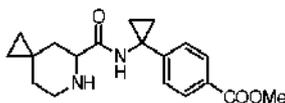
[0373] El compuesto del título (**D87**) (490 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la escisión de carbamato de *t*-Butilo (Boc) partiendo de 2-((1-(4-(metoxicarbonil)fenil)ciclopropil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (D53) (650 mg).

MS: (ES/+) m/z: 303,2 [MH⁺] C₁₇H₂₂N₂O₃ requiere 302,16

Descripción 88: 4-(1-(6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (mezcla racémica) (D88)

5

[0374]



10 **[0375]** El compuesto del título (D88) (230 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la escisión de carbamato de t-Butilo (Boc) partiendo de 5-((1-(4-(metoxicarbonil)fenil)ciclopropil)carbamoil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de *tert*-butilo (mezcla racémica) (D54) (290 mg).

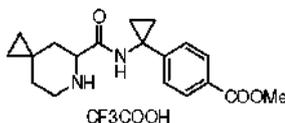
MS: (ES/+) m/z: 329,3 [MH⁺] C₁₉H₂₄N₂O₃ requiere 328,18

15 RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,08 (s a, 1 H), 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 3,74 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 3,11 (d, J = 12,0 Hz, 1 H), 2,98 - 2,84 (m, 1 H), 2,02 - 1,78 (m, 2 H), 1,39 - 1,24 (m, 5 H), 0,88 (d, J = 13,5 Hz, 1 H), 0,51 - 0,32 (m, 3 H), 0,26 (d, J = 6,1 Hz, 1 H).

Descripción 89: 4-(1-(6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)ciclopropil)benzoato y 2,2,2-trifluoroacetato de metilo (enantiómero individual desconocido) (D89)

20

[0376]



25 **[0377]** El 5-((1-(4-(metoxicarbonil)fenil)ciclopropil)carbamoil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de *tert*-butilo (D55) (19,7 g) se disolvió en DCM (220 ml) antes de añadir TFA (35 ml). La reacción se agitó a TA durante 18 h. Después de la evaporación del disolvente, se aisló el compuesto del título (D89) (27 g).

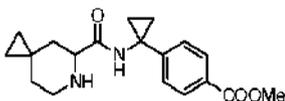
MS: (ES/+) m/z: 329,3 [MH⁺] C₁₉H₂₄N₂O₃ requiere 328,18

30 RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 9,89 - 9,40 (m, 1 H), 7,94 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 7,79 - 7,51 (m, 1 H), 7,12 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 4,41 (s a, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,47 - 3,27 (m, J = 10,5 Hz, 1 H), 3,24 - 3,02 (m, 1 H), 2,16 (t, J = 12,6 Hz, 1 H), 2,12 - 2,06 (m, 1 H), 1,44 - 1,17 (m, 5 H), 0,93 (d, J = 14,2 Hz, 1 H), 0,67 - 0,31 (m, 4 H).

Descripción 90: 4-(1-(6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (enantiómero individual desconocido) (D90)

35

[0378]



40 **[0379]** El compuesto del título (D90) (310 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la escisión de carbamato de t-Butilo (Boc) partiendo de 5-((1-(4-(metoxicarbonil)fenil)ciclopropil)carbamoil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de *tert*-butilo (D55) (405 mg).

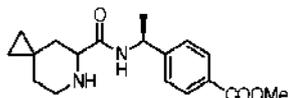
MS: (ES/+) m/z: 329,2 [MH⁺] C₁₉H₂₄N₂O₃ requiere 328,18

45 RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,80 - 7,61 (m, 1 H), 7,24 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 3,61 - 3,47 (m, 1 H), 3,19 - 3,05 (m, 1 H), 2,99 - 2,81 (m, 1 H), 1,98 - 1,72 (m, 2 H), 1,33 (d, J = 5,7 Hz, 5 H), 1,03 - 0,88 (m, 1 H), 0,38 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 0,34 - 0,21 (m, 1 H).

Descripción 91: 4-(((1S)-1-(6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)etil)benzoato de metilo (mezcla de diastereoisómeros) (D91)

[0380]

5



[0381] El compuesto del título (**D91**) (96 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la escisión de carbamato de *t*-Butilo (Boc) partiendo de 5-(((S)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)etil)carbamoil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de *tert*-butilo (D56) (130 mg).

10

MS: (ES/+) m/z: 317 [MH-Boc⁺] C₁₈H₂₄N₂O₃ requiere 316,18

HPLC quiral [Phenomens LUX-1; Fase móvil A: 90 % de n-hexano (+0,1 % de DEA), B: 10 % de IPA; DAD: 248 nm]: Tiempo de retención del pico 1: 13,6 min, tiempo de retención del pico 2: 15,7 min.

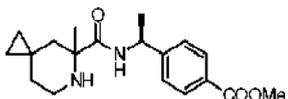
15

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,02 (dd, 4 H) 7,40 (d, 4 H) 7,18 (t, 2 H) 5,17 (t, 2 H) 3,93 (s, 6 H) 3,36 (ddd, 2 H) 2,97 - 3,16 (m, 2 H), 2,74 - 2,93 (m, 2 H), 1,64 - 1,87 (m, 5 H), 1,45 - 1,55 (d, 7 H), 1,34 (t, 2 H), 0,91 (d, 2 H), 0,17 - 0,49 (m, 8 H)

Descripción 92: 4-(((1S)-1-(5-metil-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)etil)benzoato de metilo (mezcla de diastereoisómeros) (D92)

20

[0382]



[0383] El compuesto del título (**D92**) (19 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la escisión de carbamato de *t*-Butilo (Boc) partiendo de 5-(((S)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)etil)carbamoil)-5-metil-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de *tert*-butilo (D57) (25 mg)

25

MS: (ES/+) m/z: 331,3 [MH⁺] C₁₉H₂₆N₂O₃ requiere 330,19

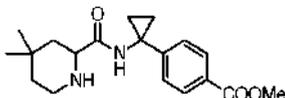
RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,07 - 7,94 (m, 2 H), 7,92 - 7,74 (m, 1 H), 7,49 - 7,33 (m, 2 H), 5,15 (t, J = 7,1 Hz, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,25 - 2,72 (m, 3 H), 1,94 (t, J = 12,7 Hz, 1 H), 1,55 - 1,46 (m, 3 H), 1,37 - 1,24 (m, 3 H), 1,01 - 0,81 (m, 2 H), 0,62 - 0,18 (m, 4 H).

30

Descripción 93: 4-(1-(4,4-dimetilpiperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D93)

[0384]

35



[0385] El compuesto del título (**D93**) (150 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la escisión de carbamato de *t*-Butilo (Boc) partiendo de 2-((1-(4-(metoxicarbonil)fenil)ciclopropil)carbamoil)-4,4-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (D58) (250 mg)

40

MS: (ES/+) m/z: 331,3 [MH⁺] C₁₉H₂₆N₂O₃ requiere 330,19

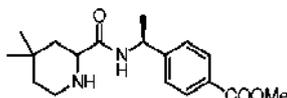
RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 3,39 (dd, J = 2,7, 11,5 Hz, 1 H), 3,00 - 2,78 (m, 2 H), 1,78 - 1,67 (m, 3 H), 1,33 (d, J = 6,7 Hz, 4 H), 1,29 - 1,20 (m, 1 H), 0,98 (d, J = 5,2 Hz, 6 H).

45

Descripción 94: 4-((1S)-1-(4,4-dimetilpiperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (mezcla de diastereoisómeros) (D94)

[0386]

5



[0387] El compuesto del título (D94) (150 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la escisión de carbamato de *t*-Butilo (Boc) partiendo de 2-(((S)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)etil)carbamoil)-4,4-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (mezcla de diastereoisómeros) (D59) (230 mg)

10

MS: (ES/+) m/z : 319,3 [MH⁺] C₁₈H₂₆N₂O₃ requiere 318,25

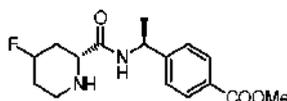
RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,09 - 7,96 (m, 2 H), 7,40 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 5,15 (s a, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,48 (d, J = 12,1 Hz, 1 H), 2,95 (s a, 2 H), 1,82-1,69 (m, 1 H con disolvente), 1,51 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 1,44 - 1,28 (m, 3 H), 1,04 - 0,91 (m, 6 H).

15

Descripción 95: 4-((1S)-1-((2R)-4-fluoropiperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (mezcla de diastereoisómeros) (D95)

[0388]

20



[0389] El compuesto del título (D95) (75 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la escisión de carbamato de *t*-Butilo (Boc) partiendo de 4-fluoro-2-(((S)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)etil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de (2R)-*tert*-butilo (D62) (89 mg).

25

MS: (ES/+) m/z : 309,2 [MH⁺] C₁₆H₂₁FN₂O₃ requiere 308,15

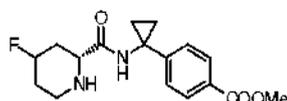
RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,03 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,20 - 7,07 (m, 1 H), 5,22 - 5,12 (m, 1 H), 5,00 - 4,80 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,70 - 3,62 (m, 1 H), 3,13 - 3,01 (m, 1 H), 2,96 - 2,83 (m, 1 H), 2,28 - 2,14 (m, 1 H), 1,88 - 1,61 (m, 4 H), 1,52 (d, J = 6,9 Hz, 3 H).

30

Descripción 96: 4-(1-((2R)-4-fluoropiperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (mezcla de diastereoisómeros) (D96)

[0390]

35



[0391] El compuesto del título (D96) (26 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la escisión de carbamato de *t*-Butilo (Boc) partiendo de 4-fluoro-2-(((S)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)ciclopropil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de (2R)-*tert*-butilo (D65) (39 mg).

40

MS: (ES/+) m/z : 321,1 [MH⁺] C₁₇H₂₁FN₂O₃ requiere 320,15

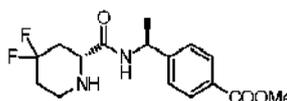
RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm) 8,05 - 7,86 (m, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,55 (s a, 1 H), 7,33 - 7,17 (m, 2 H), 5,06 - 4,77 (m, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,71 - 3,58 (m, 1 H), 3,06 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 2,98 - 2,83 (m, 1 H), 2,19 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 1,98-1,43 (m, 3 H), 1,40 - 1,09 (m, J = 6,5 Hz, 4 H).

45

Descripción 97: 4-((S)-1-((R)-4,4-difluoropiperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D97)

[0392]

50



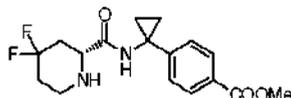
[0393] El compuesto del título (**D97**) (66 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la escisión de carbamato de t-Butilo (Boc) partiendo de 4,4-difluoro-2-(((S)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)etil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (D66) (98 mg).

MS: (ES/+) m/z: 327,4 [MH⁺] C₁₆H₂OF₂N₂O₃ requiere 326,14

5 RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,03 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 6,98 (d, J = 5,9 Hz, 1 H), 5,27 - 5,05 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,43 - 3,13 (m, 1 H), 2,93 - 2,78 (m, 1 H), 2,56 - 2,33 (m, 1 H), 2,15 - 1,94 (m, 1 H), 1,90 - 1,66 (m, 2H), 1,63 - 1,44 (m, 4 H).

Descripción 98: 4-(1-(4,4-difluoropiperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de (*R*)-metilo (D98)

10 **[0394]**

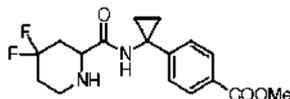


15 **[0395]** El compuesto del título (**D98**) (47 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la escisión de carbamato de t-Butilo (Boc) partiendo de 4,4-difluoro-2-((1-(4-(metoxicarbonil)fenil)ciclopropil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (D67) (68 mg).

MS: (ES/+) m/z: 339,4 [MH⁺] C₁₇H₂OF₂N₂O₃ requiere 338,14

20 **Descripción 99: 4-(1-(4,4-difluoropiperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (mezcla racémica) (D99)**

[0396]



25

[0397] El compuesto del título (**D99**) (500 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la escisión de carbamato de t-Butilo (Boc) partiendo de 4,4-difluoro-2-((1-(4-(metoxicarbonil)fenil)ciclopropil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (D68) (685 mg)

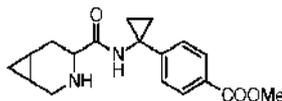
30 MS: (ES/+) m/z: 339,2 [MH⁺] C₁₇H₂OF₂N₂O₃ requiere 338,46

HPLC quiral [Daicel IC; Fase móvil A: 70 % de n-heptano (+0,1 % de DEA), B: 30 % de EtOH; DAD: 248 nm]: Tiempo de retención del pico 1: 12,71 min, tiempo de retención del pico 2: 16,05 min.

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,69 (s, 1 H), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,34 - 3,31 (m, 1 H), 3,09 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 2,70 - 2,57 (m, 1 H), 2,25 - 2,07 (m, 1 H), 1,99 - 1,70 (m, 3 H), 1,35 - 1,16 (m, 4 H).

Descripción 100: 4-(1-(3-azabicyclo[4.1.0]heptano-4-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (mezcla de diastereoisómeros) (D100)

40 **[0398]**



45 **[0399]** El compuesto del título (**D100**) (155 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la escisión de carbamato de t-Butilo (Boc) partiendo de 4-((1-(4-(metoxicarbonil)fenil)ciclopropil)carbamoil)-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de *tert*-butilo (D69) (260 mg).

MS: (ES/+) m/z: 314,7 [MH⁺] C₁₈H₂₂N₂O₃ requiere 314,16

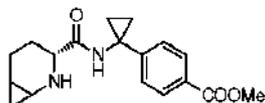
HPLC quiral [Daicel AD-H; Fase móvil A: 60 % de n-heptano (+0,1 % de DEA), 40 % de IPA; DAD: 248 nm]: Tiempo de retención del pico 1: 13,36 min, tiempo de retención del pico 2: 19,18 min.

50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,46 (s, 1 H), 7,88 - 7,81 (m, 2 H), 7,26 - 7,19 (m, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,33 - 3,31 (m, 1 H), 2,86 (dd, J = 4,9, 9,8 Hz, 1 H), 2,69 - 2,65 (m, 1 H), 1,91 - 1,83 (m, 1 H), 1,83 - 1,73 (m, 1 H), 1,30 - 1,24 (m, 2H), 1,24 - 1,17 (m, 2 H), 1,05 - 0,87 (m, 2 H), 0,59 (dt, J = 4,4, 8,6 Hz, 1 H), 0,27 (c, J = 4,9 Hz, 1 H).

Descripción 101: 4-(1-((3R-2-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (mezcla de diastereoisómeros) (D101)

[0400]

5



[0401] El compuesto del título (**D101**) (20 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la escisión de carbamato de t-Butilo (Boc) partiendo de 3-((1-(4-(metoxicarbonil)fenil)ciclopropil)carbamoil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptano-2-carboxilato de (3R)-*tert*-butilo (D70) (28 mg).

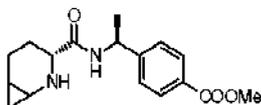
10

MS: (ES/+) m/z: 315,2 [MH⁺] C₁₈H₂₂N₂O₃ requiere 314,16

Descripción 102: 4-((1S)-1-((3R-2-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxamido)etil)benzoato de metilo (mezcla de diastereoisómeros) (D102)

15

[0402]



[0403] El compuesto del título (**D102**) (17,5 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la escisión de carbamato de t-Butilo (Boc) partiendo de 3-(((S)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)etil)carbamoil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptano-2-carboxilato de (3R)-*tert*-butilo (mezcla de diastereoisómeros) (D71) (46 mg).

20

MS: (ES/+) m/z: 303,1 [MH⁺] C₁₇H₂₂N₂O₃ requiere 302,16

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,13 - 7,93 (m, 2 H), 7,57 - 7,33 (m, 2 H), 5,29 - 5,04 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H),

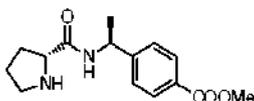
25

3,35 - 3,19 (m, 1 H), 2,41 (m, 1 H), 2,21 - 0,83 (m, 8 H), 0,77 - 0,61 (m, 1 H), 0,38 (m, 1 H).

Descripción 103: 4-((S)-1-((R)-pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D103)

[0404]

30



[0405] El compuesto del título (**D103**) (550 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la escisión de carbamato de t-Butilo (Boc) partiendo de 2-(((S)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)etil)carbamoil) pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (D72) (815 mg).

35

MS: (ES/+) m/z: 277,6 [MH⁺] C₁₅H₂₀N₂O₃ requiere 276,15

HPLC quiral [Phenomenex Lux Celulosa-1; Fase móvil A: 70 % de n-hexano (+0,1 % de DEA), 30 % de EtOH; DAD: 240 nm] : Tiempo de retención máximo: 8,65 min.

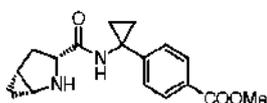
RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,00 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 7,80 - 7,53 (m, 1 H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 5,15 (s a, 1 H), 4,35 (s a, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,37 (s a, 2 H), 2,07 (s, 4 H), 1,50 (s, 12 H).

40

Descripción 104: 4-(1-((1R,3R,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (diastereoisómero sin) (D104)

[0406]

45



[0407] El compuesto del título (**D104**) (1,8 g) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la escisión de carbamato de t-Butilo (Boc) partiendo de 3-((1-(4-(metoxicarbonil)fenil)ciclopropil)carbamoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3R,5R)-*tert*-butilo (diastereoisómero sin) (D73a) (2,6 g).

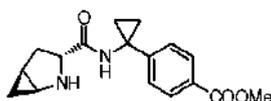
50

MS: (ES/+) m/z: 301 [MH⁺] C₁₇H₂₀N₂O₃ requiere 300,15

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,51 (s, 1 H), 7,88 - 7,81 (m, 2 H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 4,08 (s, 1 H), 3,87 - 3,78 (m, 4 H), 2,77 (dt, J = 2,7, 6,2 Hz, 1 H), 2,15 - 1,99 (m, 2 H), 1,34 - 1,23 (m, 3 H), 1,21 - 1,13 (m, 2 H), 0,47 - 0,37 (m, 1 H), -0,06 (ddd, J = 2,9, 4,3, 5,5 Hz, 1 H)

- 5 **Descripción 105: 4-((1S,3R,5S)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (diastereoisómero anti) (D105)**

[0408]



10

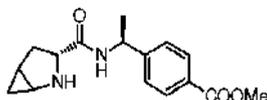
[0409] El compuesto del título (D106) (71,9 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la escisión de carbamato de t-Butilo (Boc) partiendo de 3-((1-(4-(metoxicarbonil)fenil)ciclopropil)carbamoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1S,3R,5S)-*terc*-butilo (diastereoisómero anti) (D73b) (D76) (96 mg)

15 MS: (ES/+) m/z: 301,3 [MH $^+$] C $_{17}$ H $_{20}$ N $_2$ O $_3$ requiere 300,15

RMN ^1H (400 MHz, CHCl $_3$ -d) δ (ppm): 8,03 (s a, 1 H), 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 3,62 - 3,41 (m, 1 H), 3,01 - 2,79 (m, J = 2,3 Hz, 1 H), 2,44 (dd, J = 8,4, 12,7 Hz, 1 H), 2,04 - 1,90 (m, 1 H), 1,54 - 1,40 (m, 1 H), 1,40 - 1,25 (m, 4 H), 0,60 - 0,34 (m, 2 H).

- 20 **Descripción 106: 4-((1S)-1-((3R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamido)etil)benzoato de metilo (mezcla de diastereoisómeros) (D106)**

[0410]



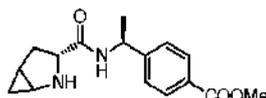
25

El compuesto del título (D106) (11 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la escisión de carbamato de t-Butilo (Boc) partiendo de 3-(((S)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)etil)carbamoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (3R)-*terc*-butilo (mezcla de diastereoisómeros) (D74a) (15 mg) MS: (ES/+) m/z: 289,3 [MH $^+$] C $_{16}$ H $_{20}$ N $_2$ O $_3$ requiere 288,15 RMN ^1H (400 MHz, CHCl $_3$ -d) δ (ppm): 8,06 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 7,1 Hz, 4 H), 7,93 - 7,85 (m, 1 H), 7,37 (dd, J = 4,2, 7,7 Hz, 4 H), 5,08 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,11 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,92 (s, 6 H), 3,64 (s, 1 H), 2,93 - 2,87 (m, 2 H), 2,44 - 2,34 (m, 1 H), 2,28 (m, 1 H), 1,99 - 1,87 (m, 1 H), 1,61 - 1,35 (m, 9 H), 0,56 - 0,44 (m, 3 H), 0,05 (s a, 1 H).

30

- 35 **Descripción 107: 4-((1S)-1-((3R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamido)etil)benzoato de metilo (diastereoisómero individual) (D107)**

[0411]



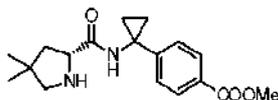
40

[0412] El compuesto del título (D107) (48 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la escisión de carbamato de t-Butilo (Boc) partiendo de 3-(((S)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)etil)carbamoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (3R)-*terc*-butilo (diastereoisómero individual) (D74b) (65 mg)

45 MS: (ES/+) m/z: 289,3 [MH $^+$] C $_{16}$ H $_{20}$ N $_2$ O $_3$ requiere 288,15

RMN ^1H (400 MHz, CHCl $_3$ -d) δ (ppm): 7,99 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,89 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 5,07 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,60 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 2,90 - 2,80 (m, J = 2,5 Hz, 1 H), 2,36 (dd, J = 8,3, 12,7 Hz, 1 H), 1,97 - 1,81 (m, J = 4,1, 4,1, 8,3 Hz, 1 H), 1,48 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,45-1,39 (m, J = 7,0 Hz, 1 H), 0,53-0,39 (m, 2 H).

50

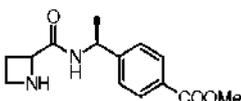
Descripción 108: 4-(1-(4,4-dimetilpirrolidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de (R)-metilo (D108)**[0413]**

5

[0414] El compuesto del título (**D108**) (70 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la escisión de carbamato de t-Butilo (Boc) partiendo de 2-((1-(4-(metoxicarbonil)fenil)ciclopropil)carbamoil)-4,4-dimetilpirrolidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (D75) (94 mg).

10 MS: (ES/+) m/z: 317,3 [MH⁺] C₁₈H₂₄N₂O₃ requiere 316,18
 RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,51 (s a, 1 H), 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,25 (d a, J = 1,0 Hz, 2 H), 4,13 - 4,00 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 2,86 (d, J = 10,7 Hz, 1 H), 2,72 (d, J = 10,6 Hz, 1 H), 2,22 - 2,07 (m, 1 H), 1,66 (dd, J = 7,9, 12,8 Hz, 1 H), 1,35 (s, 4 H), 1,09 (d, J = 8,8 Hz, 6 H).

15 **Descripción 109: 4-((1S)-1-(azetidín-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (mezcla de diastereoisómeros) (D109)**

[0415]

20

[0416] A una solución de 4-((1S)-1-(1-bencilazetidín-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D76) (98 mg, 0,278 mmol en EtOH (20 ml) se añadieron Pd/C al 10 % (90 mg, 0,083 mmol) y formiato amónico (52 mg, 0,83 mmol) y la solución heterogénea se dejó en agitación a TA durante 20 h. Se realizó una adición adicional de Pd/C al 10 % (90 mg, 0,083 mmol) y formiato amónico (52 mg, 0,83 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 5 h. El catalizador se retiró por filtración y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (**D109**) (60 mg).

25 MS: (ES/+) m/z: 263,2 [MH⁺] C₁₄H₁₈N₂O₃ requiere 262,13
 30 RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,24 (s, 1 H), 8,09 - 7,96 (m, 2 H), 7,46 - 7,33 (m, 2 H), 5,39 - 5,22 (m, 1 H), 5,22 - 5,05 (m, 1 H), 3,93 (d, J = 2,8 Hz, 3 H), 3,89 - 3,70 (m, 1 H), 2,78 (dd, J = 5,9, 9,2 Hz, 1 H), 2,65 - 2,34 (m, 1 H), 1,51 (c, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,43 - 1,34 (m, 1 H).

Procedimiento general para hidrólisis de ésteres**35 Método A**

[0417] A una solución del éster seleccionado (1 equiv.) en dioxano/agua (1:1), se añadió LiOH H₂O (1,2-4 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a TA. El disolvente orgánico se retiró mediante evaporación y la solución acuosa se lavó con DCM y se evaporó al vacío. El residuo se cargó en un cartucho de C₁₈ eluyendo con H₂O/MeOH a 9/1 y a continuación con MeOH. Las fases metanólicas recogidas se retiraron por evaporación proporcionando el compuesto del título en forma de sal de litio.

45 Método B

[0418] A una solución del éster seleccionado (1 equiv.) en dioxano/agua (1:1), se añadió LiOH H₂O (1,2-4 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a TA. El dioxano se retiró por evaporación y la solución acuosa se cargó sobre una columna SNAP-C₁₈ de Biotage de fase inversa eluyendo con una mezcla de H₂O/MeCN que contenía un 0,1 % de CH₃CO₂H de 90/10 a 80/20. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título

50

Método C

[0419] A una solución del éster seleccionado (1 equiv.) en dioxano/agua (1:1), se añadió LiOH H₂O (1,5 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 18 horas o se calentó con radiación de microondas. El disolvente orgánico se retiró mediante evaporación y la solución acuosa se acidificó con ácido acético y se cargó sobre una columna SNAP-C₁₈ de Biotage de fase inversa eluyendo primero con H₂O y a continuación MeOH. La fase metanólica se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título.

55

Método D

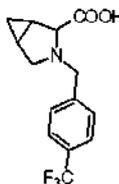
5 **[0420]** A una solución del éster seleccionado (1 equiv.) en dioxano/agua (1:1), se añadió LiOH H₂O (1,5-4 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a TA o se calentó con radiación de microondas. El disolvente orgánico se retiró mediante evaporación y la solución acuosa se lavó con DCM antes de la adición de ácido acético hasta que la solución alcanzó el valor de pH~4. La solución acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se recogieron y se lavaron con sol. sat. de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título.

Método E

10 **[0421]** A una solución del éster seleccionado (1 equiv.) en dioxano/agua (1:1), se añadió LiOH H₂O (1,5-4 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a TA o se calentó con radiación de microondas. El disolvente orgánico se retiró mediante evaporación y la solución acuosa se lavó con DCM antes de la adición de ácido acético hasta que la solución alcanzó el valor de pH~4. El sólido precipitado se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se recogieron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del título.

Descripción 110: ácido 3-(4-(trifluorometil)encil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (estereoquímica relativa sin) (D110)

20 **[0422]**



25 **[0423]** El compuesto del título (**D110**) (110 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la hidrólisis de ésteres (Método C) partiendo de 3-(4-(trifluorometil)encil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de metilo (D77) (180 mg).

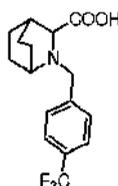
(LiOH: 1,5 equiv.; temperatura de la reacción: 150 °C con radiación de microondas, tiempo de reacción: 5 min).

MS: (ES/+) m/z: 286,3 [MH⁺] C₁₄H₁₄F₃NO₂ requiere 285,10

30 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm): 7,77 - 7,72 (m, 2 H), 7,72 - 7,66 (m, 2 H), 4,42 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 4,17 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 4,05 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 3,38 (s a, 2 H), 2,14 - 2,04 (m, 1 H), 1,81 - 1,70 (m, 1 H), 0,96 - 0,84 (m, 1 H), 0,73 - 0,59 (m, 1 H).

Descripción 111: ácido 2-(4-(trifluorometil)encil)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxílico (D111)

35 **[0424]**



40 **[0425]** El compuesto del título (**D111**) (45 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la hidrólisis de ésteres (Método C) partiendo de 2-(4-(trifluorometil)encil)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxilato de etilo (D78) (420 mg).

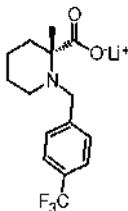
(LiOH: 2 equiv.; tiempo de reacción: 18 horas; TA).

MS: (ES/+) m/z: 314,3 [MH⁺] C₁₆H₁₈F₃NO₂ requiere 313,13

45 RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm): 7,85 - 7,79 (m, 2 H), 7,77 - 7,72 (m, 2 H), 4,48 - 4,36 (m, 2 H), 3,56 - 3,47 (m, 2 H), 2,41 - 2,28 (m, 2 H), 2,19 - 2,03 (m, 1 H), 1,98 - 1,88 (m, 2 H), 1,88 - 1,77 (m, 2 H), 1,71 - 1,56 (m, 2 H).

Descripción 112: (R)-2-metil-1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-2-carboxilato de litio (D112)

[0426]



5

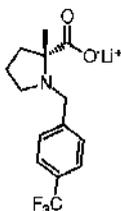
[0427] El compuesto del título (D112) (10 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la hidrólisis de ésteres (Método A) partiendo de 2-metil-1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-2-carboxilato de (R)-4-(trifluorometil)bencilo (D79) (70 mg). (LiOH: 3 equiv.; Tiempo de reacción: 48 horas; TA a continuación 140 °C con radiación de microondas durante 2 horas).

10

MS: (ES/+) m/z: 302,2 [M-Li+2H⁺] C₁₅H₁₇F₃LiNO₂ requiere 307,14

Descripción 113: (R)-2-metil-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxilato de litio (D113)

15 [0428]



20

[0429] El compuesto del título (D113) (42 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la hidrólisis de ésteres (Método A) partiendo de 2-metil-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxilato de (R)-metilo (D80) (50 mg). (LiOH: 3 equiv.; Tiempo de reacción: 18 horas; TA)

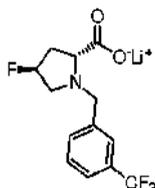
MS: (ES/+) m/z: 288,2 [M-Li+2H⁺] C₁₄H₁₅F₃LiNO₂ requiere 293,12

RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm): 7,72 (s, 4 H), 4,35 (d, J = 12,7 Hz, 1 H), 4,02 (d, J = 12,7 Hz, 1 H), 3,25 - 2,96 (m, 2 H), 2,31 (d, J = 10,3 Hz, 1 H), 2,13 - 1,80 (m, 3 H), 1,54 (s, 3 H)

25

Descripción 114: (2R,4S)-4-fluoro-1-(3-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxilato de litio (D114)

[0430]



30

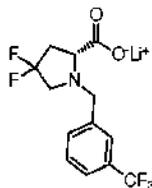
[0431] El compuesto del título (D114) (60 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la hidrólisis de ésteres (Método A) partiendo de 4-fluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxilato de (2R,4S)-3-(trifluorometil)bencilo (D82) (110 mg). (LiOH: 2 equiv.; Tiempo de reacción: 18 horas)

35

MS: (ES/+) m/z: 292,2 [M-Li+2H⁺] C₁₃H₁₂F₄LiNO₂ requiere 297,10

Descripción 115: (R)-4,4-difluoro-1-(3-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxilato de litio (D115)

[0432]



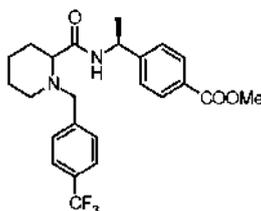
5

[0433] El compuesto del título (**D115**) (51 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la hidrólisis de ésteres (Método A) partiendo de 4,4-difluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxilato de (R)-4-(trifluorometil)bencilo (D84) (81 mg). Tiempo de reacción: 18 horas; TA.

10 MS: (ES/+) m/z: 310,1 [M-Li+2H⁺] C₁₃H₁₁F₅LiNO₂ requiere 315,09

Descripción 116: 4-((1S)-1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (mezcla de diastereoisómeros) (D116)

15 [0434]



[0435] A una mezcla de metil 4-((1S)-1-(piperidin-2-carboxamido)etil) (mezcla de diastereoisómeros) (D85) (50,0 mg, 0,172 mmol) y 4-(trifluorometil)benzaldehído (0,028 ml, 0,207 mmol) en DCE (1,7 ml), se añadió AcOH catalítico y la mezcla se agitó 1 h a TA. Se añadió NaBH(OAc)₃ (43,8 mg, 0,207 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante una noche. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se purificó por SPE-Si (2 g) eluyendo con una mezcla DCM/MeOH a 98/2. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título (**D116**) (75 mg).

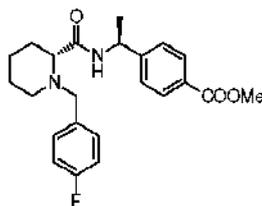
25 MS: (ES/+) m/z: 449 [MH⁺] C₁₆H₂₂N₂O₃ requiere 290,16

HPLC quiral [Phenomenex Lux Celulosa-1; Fase móvil A: 90 % de n-hexano (+0,1 % de DEA), B: 10 % de IPA; DAD: 237 nm]: Tiempo de retención del pico 1: 16,08 min, tiempo de retención del pico 2: 17,5 min.

30 RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,04 (d, 2 H) 7,84 (d, 2 H) 7,63 (d, 2 H) 7,50 (d, 2 H) 7,45 (d, 2 H) 7,39 (s, 2 H) 7,25 (d, 2 H) 7,20 (s, 2 H) 7,00 (d, 1 H) 6,95 (d, 1 H) 5,13 - 5,25 (m, 2 H) 3,88 - 4,01 (m, 7 H) 3,69 (d, 1 H) 3,32 (d, 1 H) 3,19 (d, 1 H) 2,81 - 2,95 (m, 4 H) 1,95 - 2,14 (m, 4 H) 1,78 (s a, 2 H) 1,47 - 1,67 (m, 9 H) 1,43 (d, 3 H) 1,27 - 1,40 (m, 2 H).

Descripción 117: 4-((S)-1-((R)-1-(4-fluorobencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D117)

35 [0436]



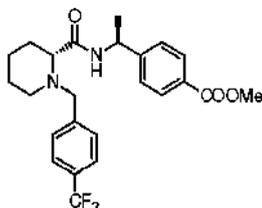
[0437] El compuesto del título (**D117**) (20 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de bencilaminas sustituidas partiendo de 4-((S)-1-((R)-piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D86) (50 mg) y bromuro de 4-fluorobencilo (0,043 ml, 0,34 mmol). (Na₂CO₃: 2,5 equiv.; tiempo de reacción: 4 horas; 60 °C)

MS: (ES/+) m/z: 399,3 [MH⁺] C₂₃H₂₇FN₂O₃ requiere 398,20

HPLC quiral [Phenomenex Lux Celulosa-1; Fase móvil A: 80 % de n-hexano (+0,1 % de DEA), B: 20 % de EtOH; DAD: 237 nm]: Tiempo de retención máximo: 8,98 min.

Descripción 118: 4-((S)-1-((R)-1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D118)

[0438]

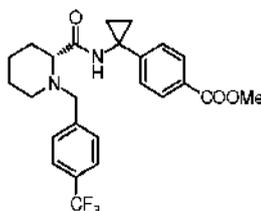


[0439] El compuesto del título (**D118**) (24 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de bencilaminas sustituidas partiendo de 4-((S)-1-((R)-piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D86) (40 mg) y bromuro de 4-(trifluorometil)bencilo (0,032 ml). (Na_2CO_3 : 2,5 equiv.; tiempo de reacción: 4 horas; 60 °C)

MS: (ES/+) m/z: 449,3 [MH^+] $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ requiere 448,20

Descripción 119: 4-(1-(1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de (R)-metilo (D119)

[0440]



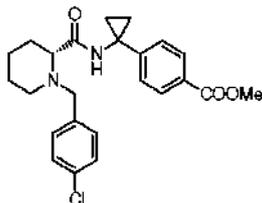
[0441] El compuesto del título (**D119**) (74 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de bencilaminas sustituidas partiendo de 4-(1-(piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de (R)-metilo (D87) (50 mg) y bromuro de 4-(trifluorometil)bencilo (0,039 ml). (Na_2CO_3 : 2,5 equiv.; tiempo de reacción: 6 horas; 60 °C)

MS: (ES/+) m/z: 461,3 [MH^+] $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ requiere 460,20

RMN ^1H (400 MHz, CHCl_3 -d) δ (ppm): 7,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,62 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 7,48 - 7,34 (m, 3 H), 7,25 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 3,79 (d, $J = 14,4$ Hz, 1 H), 3,27 (d, $J = 14,5$ Hz, 1 H), 2,97 - 2,82 (m, 2 H), 2,16 - 1,97 (m, 2 H), 1,80 (d, $J = 12,7$ Hz, 1 H), 1,64 (t, $J = 12,3$ Hz, 2 H), 1,49 (d, $J = 12,2$ Hz, 1 H), 1,43 - 1,26 (m, 4 H), 1,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H)

Descripción 120: 4-(1-(1-(4-clorobencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de (R)-metilo (D120)

[0442]



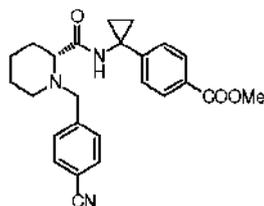
[0443] El compuesto del título (**D120**) (45 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de bencilaminas sustituidas partiendo de 4-(1-(piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de (R)-metilo (D87) (34 mg) y bromuro de 4-(Cloro)bencilo (35 mg). (Na_2CO_3 : 4 equiv.; tiempo de reacción: 18 horas; 68 °C)

MS: (ES/+) m/z: 427,3 [MH^+] $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_3$ requiere 426,17

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,93 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,40 (s a, 1 H), 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,27 - 7,17 (m, 4 H), 3,91 (s, 3 H), 3,72 (d, J = 14,1 Hz, 1 H), 3,18 (d, J = 14,1 Hz, 1 H), 2,94 - 2,82 (m, 2 H), 2,13 - 1,96 (m, 2 H), 1,85-1,73 (m, 1 H), 1,63 (s a, 2 H), 1,50-1,44 (m, 1 H), 1,43 - 1,27 (m, 4 H), 1,15 (s a, 1 H).

5 **Descripción 121: 4-(1-(1-(4-cianobencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de (R)-metilo (D121)**

[0444]



10

[0445] El compuesto del título (**D121**) (35 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de bencilaminas sustituidas partiendo de 4-(1-(piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de (R)-metilo (D87) (34 mg) y bromuro de 4-Cianobencilo (33 mg). (Na₂CO₃: 4 equiv.; tiempo de reacción: 18 horas; 68 °C) MS: (ES/+) m/z: 418,3 [MH⁺] C₂₅H₂₇N₃O₃ requiere 417,21

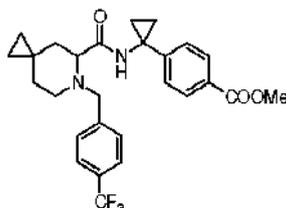
15

Descripciones 122a y 122b

4-(1-(6-(4-(trifluorometil)bencil)-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (enantiómero 1) (D122a) y 4-(1-(6-(4-(trifluorometil)bencil)-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (enantiómero 2) (D122b)

20

[0446]



25

[0447] A una solución de 4-(1-(6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (mezcla racémica) (D88) (230 mg, 0,70 mmol) en MeCN seco (10 ml), se añadieron Na₂CO₃ (223 mg, 2,1 mmol) y bromuro de 4-(trifluorometil)-bencilo (200 mg, 0,84 mmol) de forma secuencial. La mezcla se calentó a 68 °C durante 18 h. El sólido se retiró por filtración, el MeCN se evaporó y el residuo se purificó en cartucho de SPE-Si (10 g) eluyendo con una mezcla DCM/EtOAc de 100/0 a 90/10. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron 250 mg de mezcla racémica que se sometió a separación con HPLC quiral (Condiciones de cromatografía preparativa: Columna: DAICEL AD-H; Fase móvil: n-hexano/EtOH/DEA al 60%/40%/0,1% en v/v; Caudal 10 ml/min; DAD: 246 nm). Las fracciones recogidas, después de la evaporación del disolvente de las fracciones separadas proporcionaron los dos compuestos enantioméricos (**D122a**) (83,1 mg) y (**D122b**) (98,9 mg).

35

(D122a) (enantiómero 1) tiempo de retención: 8,15 min

[0448] RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,47 - 7,37 (m, 3 H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 3,84 (d, J = 14,4 Hz, 1 H), 3,35 (d, J = 14,4 Hz, 1 H), 3,09 - 3,00 (m, 1 H), 2,88 (s a, 1 H), 2,26 (s a, 1 H), 2,02 (s a, 1 H), 1,89 - 1,78 (m, 1 H), 1,45 - 1,29 (m, 4 H), 1,13 (s a, 1 H), 0,99 (s a, 1 H), 0,49 - 0,35 (m, 3 H), 0,30 (d, J = 6,6 Hz, 1 H).

40

(D122b) (enantiómero 2) tiempo de retención: 11,12 min

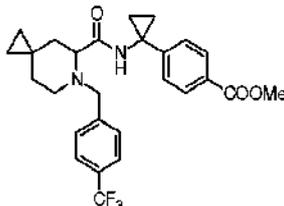
[0449] RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,48 - 7,39 (m, 3 H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 3,84 (d, J = 14,4 Hz, 1 H), 3,35 (d, J = 14,4 Hz, 1 H), 3,05 (dd, J = 3,1, 10,1 Hz, 1 H), 2,89 (d, J = 11,5 Hz, 1 H), 2,26 (s a, 1 H), 2,02 (t, J = 11,7 Hz, 1 H), 1,83 (s a, 1 H), 1,44 - 1,27 (m, 4 H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 1 H), 0,97 (d, J = 13,0 Hz, 1 H), 0,49 - 0,35 (m, 3 H), 0,30 (d, J = 6,7 Hz, 1 H).

50

Descripción 123: 4-(1-(6-(4-(trifluorometil)bencil)-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (enantiómero individual desconocido) (D123)

[0450]

5



[0451] A una solución de 4-(1-(6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)ciclopropil)benzoato 2,2,2-trifluoroacetato de metilo (D89) (27 g, 61,03 mmol) en MeCN seco (900 ml) se añadieron Cs₂CO₃ (39,7 g, 122,05 mmol) y una solución de bromuro de 4-(trifluorometil)-bencilo (14,6 g, 61,03 mmol) en MeCN (50 ml) de forma secuencial. La mezcla se agitó a TA durante 18 h. El sólido se retiró por filtración y los disolventes se evaporaron. El residuo se volvió a disolver en DCM (200 ml) y se lavó con H₂O (3 x 100 ml) y sol. sat. de NaCl (50 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó para proporcionar un sólido de color blanco, que se trituró en ciclohexano para proporcionar el compuesto del título (**D123**) (19,7 g).

10

15

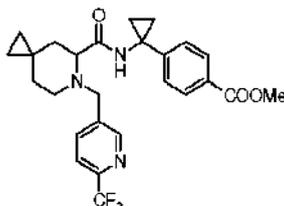
MS: (ES/+) m/z: 488,2 [MH⁺] C₂₇H₂₉F₃N₂O₃ requiere 486,21

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,79 - 8,69 (m, 1 H), 7,87 - 7,76 (m, 2 H), 7,68 (s, 2 H), 7,64 (s, 2 H), 7,28 - 7,17 (m, 2 H), 3,89 - 3,71 (m, 4 H), 3,28 - 3,22 (m, 1 H), 2,98 - 2,88 (m, 1 H), 2,79 - 2,69 (m, 1 H), 2,16 - 1,99 (m, 2 H), 1,85 - 1,71 (m, 1 H), 1,35 - 1,09 (m, 5 H), 0,92 - 0,83 (m, 1 H), 0,43 - 0,20 (m, 4 H).

20

Descripción 124: 4-(1-(6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (enantiómero individual desconocido) (D124)

[0452]



25

[0453] El compuesto del título (**D124**) (47 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de bencilaminas sustituidas partiendo de 4-(1-(6-(4-(trifluorometil)bencil)-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D90) (50 mg) y 3-clorometil-6-(trifluorometil)piridina (38 mg). (Cs₂CO₃: 1,3 equiv.; tiempo de reacción: 18 horas; TA)

30

MS: (ES/+) m/z: 488,2 [MH⁺] C₂₆H₂₈F₃N₃O₃ requiere 487,21

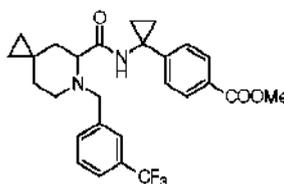
RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,68 (s, 1 H), 7,91 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,29 - 7,24 (m, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 3,84 (d, J = 14,5 Hz, 1 H), 3,38 (d, J = 14,4 Hz, 1 H), 3,05 (dd, J = 2,8, 10,0 Hz, 1 H), 2,84 (d, J = 11,4 Hz, 1 H), 2,26 (t, J = 10,5 Hz, 1 H), 2,05 - 1,95 (m, 1 H), 1,81 (t, J = 10,9 Hz, 1 H), 1,45 - 1,24 (m, 4 H), 1,22 - 1,13 (m, 1 H), 0,97 (d, J = 13,1 Hz, 1 H), 0,51 - 0,33 (m, 3 H), 0,30 (d, J = 5,1 Hz, 1 H).

35

Descripción 125: 4-(1-(6-(3-(trifluorometil)bencil)-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (enantiómero individual desconocido) (D125)

40

[0454]



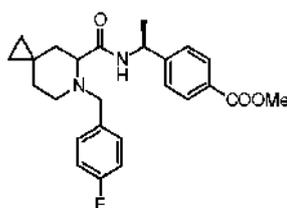
[0455] El compuesto del título (**D125**) (60,7 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de bencilaminas sustituidas partiendo de 4-(1-(6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)ciclopropil)benzoato 2,2,2-trifluoroacetato de metilo (enantiómero individual desconocido) (D90) (50 mg, 0,11 mmol) y bromuro de 3-(Trifluorometil)bencilo (0,020 ml, 0,12 mmol). (Cs₂CO₃ :2 equiv.; tiempo de reacción: 4 horas; temperatura de la reacción: TA.

MS: (ES/+) m/z: 487,6 [MH⁺] C₂₇H₂₉F₃N₂O₃ requiere 486,21

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,88 - 8,70 (m, 1 H), 7,86 - 7,78 (m, 2 H), 7,77 - 7,68 (m, 2 H), 7,65 - 7,56 (m, 2 H), 7,29 - 7,19 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,81 - 3,75 (m, 1 H), 3,29 - 3,24 (m, 1 H), 2,96 - 2,88 (m, 1 H), 2,79 - 2,70 (m, 1 H), 2,18 - 1,97 (m, 2 H), 1,82 - 1,69 (m, 1 H), 1,33 - 1,22 (m, 2 H), 1,22 - 1,08 (m, 3 H), 0,94 - 0,84 (m, 1 H), 0,44 - 0,19 (m, 4 H).

Descripción 126: 4-((1S)-1-(6-(4-fluorobencil)-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)etil)benzoato de metilo (mezcla de diastereoisómeros) (D126)

[0456]



[0457] El compuesto del título (**D126**) (30 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de bencilaminas sustituidas partiendo de 4-((1S)-1-(6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D91) (60 mg) y bromuro de 4-Fluorobencilo (0,074 ml). (Na₂CO₃: 2,5 equiv.; tiempo de reacción: 4 horas; 60 °C)

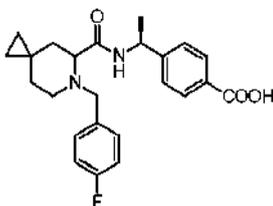
MS: (ES/+) m/z: 425,3 [MH⁺] C₂₅H₂₉FN₂O₃ requiere 424,22

HPLC quiral [Phenomenex Lux Celulosa-2; Fase móvil A: 80 % de n-hexano (+0,1 % de DEA), B: 20 % de IPA; DAD: 237 nm] : Tiempo de retención del pico 1, 19,73 min, tiempo de retención del pico 2, 21,35 min.

Descripciones 127a y 127b:

ácido 4-((1S)-1-(6-(4-fluorobencil)-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)etil)benzoico (diastereoisómero 1) (D127a) y ácido 4-((1S)-1-(6-(4-fluorobencil)-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)etil)benzoico (diastereoisómero 2) (D127b)

[0458]



[0459] A una solución de 4-((1S)-1-(6-(4-fluorobencil)-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D126) (80 mg, 0,19 mmol) en una mezcla de H₂O/Dioxano (1/2 ml) se añadió LiOH H₂O (11,8 mg, 0,28 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 8 horas antes de retirar por evaporación el dioxano. La solución acuosa se cargó en una columna C₁₈ (10 g). Las fracciones metanólicas recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron 80 mg de mezcla de diastereoisómeros que se sometió a separación con HPLC quiral (Condiciones de cromatografía preparativa: Columna: Phenomenex Lux-1; Fase móvil: n-hexano/EtOH/TFA al 65 %/35 %/0,5 % en v/v; Caudal 10 ml/min; DAD: 235 nm). Las fracciones recogidas, después de la evaporación del disolvente proporcionaron dos picos separados, cada uno de los cuales se evaporó al vacío, se volvió a disolver en H₂O/MeOH (5/1 ml), se basificó a pH ~ 8 con NaHCO₃ y se cargó en una columna SPE-C₁₈ (10 g). Las fases metanólicas se evaporaron y los residuos resultantes se filtraron en columna de SPE-Si (1 g) eluyendo con DCM/MeOH a 90/10. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente de las fracciones separadas proporcionaron los dos diastereoisómeros (**D127a**) (23 mg) y (**D127b**) (13 mg).

(D127a) (diastereoisómero 1): tiempo de retención: 6,7 min

[0460] MS: (ES/+) m/z: 411,3 [MH⁺] C₂₄H₂₇FN₂O₃ requiere 410,20

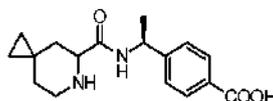
5 RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm): 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,40 - 7,31 (m, 2 H), 7,05 (t, J = 8,5 Hz, 2 H), 5,16 - 5,05 (m, 1 H), 3,87 (d, J = 13,1 Hz, 1 H), 3,37 (m, 1 H), 3,16 - 3,07 (m, 1 H), 3,01 - 2,91 (m, 1 H), 2,40 - 2,28 (m, 1 H), 2,22 - 2,09 (m, 1 H), 2,03 - 1,90 (m, 1 H), 1,49 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,19-1,13 (m, 1 H), 0,97 - 0,87 (m, 1 H), 0,39 (d, J = 5,1 Hz, 4 H).

(D127b) (diastereoisómero 2): tiempo de retención 14,42 min

10 MS: (ES/+) m/z: 411,3 [MH⁺] C₂₄H₂₇FN₂O₃ requiere 410,20 RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm): 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,48 - 7,28 (m, 4 H), 7,05 (t, J = 8,5 Hz, 2 H), 5,15 (m, 1 H), 3,86 (d, J = 13,2 Hz, 1 H), 3,37 (1 H, con disolvente), 3,20 - 3,07 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 2,96 (d, J = 11,4 Hz, 1 H), 2,33 (m, 1 H), 2,11 (m, 1 H), 1,96 (s a, 1 H), 1,53 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,20 - 1,10 (m, 1 H), 0,91 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 0,48 - 0,24 (m, 4 H).

15 **Descripción 128: ácido 4-((1S)-1-(6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)etil)benzoico (diastereoisómero individual desconocido) (D128)**

[0461]

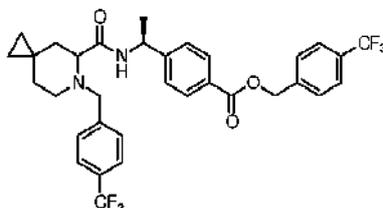


20 **[0462]** El ácido 4-((1S)-1-(6-(4-fluorobencil)-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)etil)benzoico (enantiómero desconocido individual) (D127a) (14 mg, 0,034 mmol) se disolvió en EtOH (3 ml) antes de la adición de Pd/C al 10 % (18 mg, 0,017 mmol) y formiato amónico (6,5 mg, 0,102 mmol). La solución heterogénea se dejó en agitación a TA durante 24 horas y a continuación el catalizador se retiró por filtración y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título **(D128)** (10 mg).

25 RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm): 7,87 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 7,36 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 5,12 - 4,99 (m, 1 H), 4,00 - 3,89 (m, 1 H), 3,45 - 3,35 (m, 1 H), 3,26 - 3,04 (m, 1 H), 2,26 - 2,08 (m, 2 H), 1,55 - 1,40 (m, J = 6,7 Hz, 4 H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 1,16 - 1,04 (m, 1 H), 0,69 - 0,22 (m, 4 H).

30 **Descripción 129: 4-((1S)-1-(6-(4-(trifluorometil)bencil)-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)etil)benzoato de 4-(trifluorometil)bencilo (diastereoisómero individual desconocido) (D129)**

[0463]

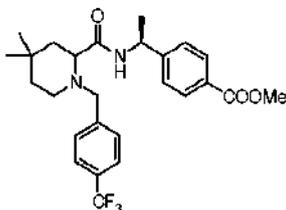


35 **[0464]** A una solución de ácido 4-((1S)-1-(6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)etil)benzoico (D128) (10 mg, 33,1 μmol) en MeCN seco, se añadieron Na₂CO₃ (17,5 mg, 165,4 μmol) y bromuro de 4-(trifluorometil)-bencilo (24 mg, 99,2 μmol) de forma secuencial. La mezcla se calentó a 68 °C durante 18 h. El sólido se retiró por filtración, el MeCN se evaporó y el residuo se purificó mediante columna de SNAP-Si de Biotage (10 g) eluyendo con una mezcla DCM/EtOAc de 100/0 a 80/20. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron los compuestos del título **(D129)** (14,8 mg).

40 RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,66 (dd, J = 8,0, 14,4 Hz, 4 H), 7,58 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,39 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 7,05 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 5,23 - 5,11 (m, 1 H), 4,00 (d, J = 14,4 Hz, 1 H), 3,37 (d, J = 14,4 Hz, 1 H), 3,06 (dd, J = 3,1, 10,6 Hz, 1 H), 2,89 (d, J = 11,4 Hz, 1 H), 2,31 - 2,18 (m, 1 H), 2,01 - 1,80 (m, 2 H), 1,59 - 1,54 (m, 1 H), 1,43 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 0,90 (d, J = 12,9 Hz, 1 H), 0,44 - 0,33 (m, 3 H), 0,28 (d, J = 6,8 Hz, 1 H).

Descripciones 132a, 132b: 4-((1S)-1-(4,4-dimetil-1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (diastereoisómero 1) (D132a) y 4-((1S)-1-(4,4-dimetil-1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (diastereoisómero 2) (D132b)

5 [0471]



10 [0472] A una solución de 4-((1S)-1-(4,4-dimetilpiperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (mezcla de diastereoisómeros) (D94) (150 mg, 047 mmol) en MeCN seco (5 ml), se añadieron Cs₂CO₃ (462 mg, 1,4 mmol) y bromuro de 4-(trifluorometil)-bencilo (0,08 ml, 0,56 mmol) de forma secuencial y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. El sólido se retiró por filtración, el MeCN se evaporó y el residuo se purificó mediante cartucho de SPE-Si (10 g) eluyendo con una mezcla DCM/EtOAc de 100/0 a 95/5. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron 140 mg de mezcla diastereoisomérica que se sometió a separación de HPLC quiral (Condiciones de cromatografía preparativa: Columna: DAICEL AD-H; Fase móvil: n-hexano/EtOH/DEA al 15 80 %/20 %/0,1 % en v/v; Caudal 10 ml/min; DAD: 246 nm). Las fracciones recogidas, después de la evaporación del disolvente de las fracciones separadas proporcionaron los dos compuestos diastereoisoméricos (D132a) (71 mg) y (D132b) (68 mg).

20 (D132a) (diastereoisómero 1): tiempo de retención: 8,95 min

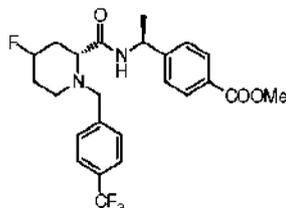
[0473] RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,16 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 6,97 - 6,87 (m, 1 H), 5,26 - 5,13 (m, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,75 - 3,65 (m, 1 H), 3,23 - 3,12 (m, 1 H), 3,09 - 3,01 (m, 1 H), 2,74 - 2,63 (m, 1 H), 2,25 - 2,12 (m, 1 H), 1,85 - 1,74 (m, 1 H), 1,54 - 1,38 (m, 5 H), 1,37 - 1,28 (m, 1 H), 0,98 (d, J = 9,8 Hz, 6 H).

(D132b) (diastereoisómero 2): tiempo de retención: 17,94 min

30 [0474] RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,05 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,63 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 6,98 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 5,17 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,07 - 3,81 (m, 4 H), 3,31 (d, J = 14,4 Hz, 1 H), 3,09 (dd, J = 2,7, 11,7 Hz, 1 H), 2,72 (d, J = 11,8 Hz, 1 H), 2,23 (s a, 1 H), 1,72 (d, J = 13,1 Hz, 1 H), 1,51 - 1,25 (m, 6H), 0,96 (s, 6 H).

35 **Descripción 133: 4-((1S)-1-(2R)-4-fluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidina-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (mezcla de diastereoisómeros) (D133)**

[0475]



40 [0476] El compuesto del título (D133) (62 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de bencilaminas sustituidas partiendo de 4-((1S)-1-((2R)-4-fluoropiperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D95) (75 mg) y bromuro de 4-(trifluorometil)-bencilo (0,045 ml). (Cs₂CO₃: 1,3 equiv.; tiempo de reacción: 18 horas; TA).

45 MS: (ES/+) m/z: 467,0 [MH⁺] C₂₄H₂₆F₄N₂O₃ requiere 466,19

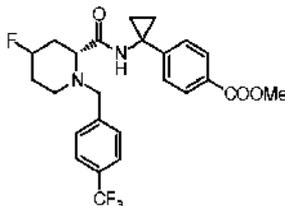
RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,03 (d, J = 7,4 Hz, 2 H), 7,63 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 7,44 (d, J = 7,7 Hz, 2 H), 7,36 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 6,98 (d, J = 6,2 Hz, 1 H), 5,17 (t, J = 7,1 Hz, 1 H), 4,99 - 4,72 (m, 1 H), 4,03 - 3,86 (m, 4 H), 3,41 (d, J = 14,1 Hz, 1 H), 3,30 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 2,71 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 2,50 (t, J = 11,3 Hz, 1 H), 2,22 (s a, 1 H), 1,97 - 1,63 (m, 3 H), 1,45 (d, J = 6,7 Hz, 3 H).

50

Descripción 134: 4-(1-((2R)-4-fluoro-1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (mezcla de diastereoisómeros) (D134)

[0477]

5



[0478] El compuesto del título (**D134**) (26 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación deencilaminas sustituidas partiendo de 4-(1-((2R)-4-fluoropiperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D96) (39 mg) y bromuro de 4-(trifluorometil)-encilo (0,015 ml). (Cs₂CO₃: 1,3 equiv.; tiempo de reacción: 18 horas; TA).

10

MS: (ES/+) m/z: 479,2 [MH⁺] C₂₅H₂₆F₄N₂O₃ requiere 478,19

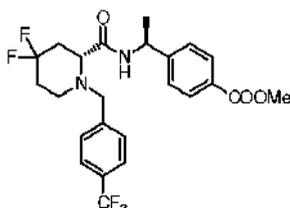
RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,93 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,42 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,33 (s a, 1 H), 7,25 (s a, 2 H), 5,03 - 4,75 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,82 (d, J = 14,2 Hz, 1 H), 3,39 (d, J = 14,2 Hz, 1 H), 3,29 (dd, J = 3,1, 9,8 Hz, 1 H), 2,78 - 2,66 (m, 1 H), 2,57 - 2,45 (m, 1 H), 2,27 (s a, 1 H), 2,01 - 1,68 (m, 3 H), 1,41 - 1,27 (m, 3 H), 1,22 - 1,12 (m, 1 H).

15

Descripción 135: 4-((S)-1-((R)-4,4-difluoro-1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (diastereoisómero individual) (D135)

20

[0479]



25

[0480] A una solución de 4-((S)-1-((R)-4,4-difluoropiperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D97) (66 mg, 0,20 mmol) en MeCN seco (4 ml), se añadieron Cs₂CO₃ (198 mg, 0,60 mmol) y el bromuro de 4-(trifluorometil)-encilo (0,037 ml, 0,24 mmol) de forma secuencial y la mezcla resultante se agitó a TA durante 18 h. El sólido se retiró por filtración, el acetonitrilo se evaporó y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida SNAP HP_SiO₂ (10 g) eluyendo con un gradiente de DCM/EtOAc de 100/0 a 90/10. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente se purificaron en una columna GOLD-C₁₈ de fase inversa (15 g) eluyendo con un gradiente de H₂O/MeCN (que contenía ácido acético al 0,1 %) de 10/90 a 80/20. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título (**D135**) (20 mg).

30

MS: (ES/+) m/z: 485,5 [MH⁺] C₂₄H₂₅F₅N₂O₃ requiere 484,18

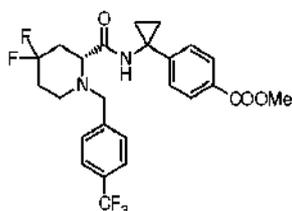
RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,03 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,64 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 7,42 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 6,85 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 5,19 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,98 (d, J = 14,4 Hz, 1 H), 3,95 - 3,89 (m, 3 H), 3,39 (d, J = 14,2 Hz, 1 H), 3,27 (dd, J = 3,3, 10,6 Hz, 1 H), 2,94 (d, J = 11,1 Hz, 1 H), 2,51 - 2,30 (m, 2 H), 2,05 - 1,86 (m, 3 H), 1,57 - 1,52 (m, J = 6,8 Hz, 1 H), 1,48 (d, J = 6,8 Hz, 3 H).

35

Descripción 136: 4-(1-(4,4-difluoro-1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de (R)-metilo (enantiómero individual) (D136)

40

[0481]



[0482] El compuesto del título (**D136**) (30 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en la Descripción 135 partiendo de 4-(1-(4,4-difluoropiperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de (*R*)-metilo (D98) (47 mg) y bromuro de 4 (trifluorometil)-bencilo (0,027 ml).

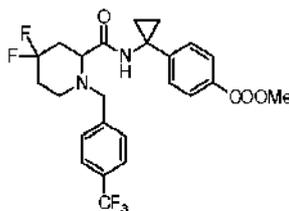
MS: (ES/+) m/z: 497,4 [MH⁺] C₂₅H₂₅F₅N₂O₃ requiere 496,18

5 RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,44 - 7,37 (m, 2 H), 7,26 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 3,84 (d, J = 14,2 Hz, 1 H), 3,38 (d, J = 14,2 Hz, 1 H), 3,31 - 3,19 (m, 1 H), 2,96 (d, J = 11,4 Hz, 1 H), 2,54 - 2,33 (m, 2 H), 2,25 - 2,11 (m, 1 H), 2,02 (s a, 1 H), 1,98 - 1,85 (m, 1 H), 1,43 - 1,31 (m, 3 H), 1,24 - 1,14 (m, 1 H).

10 **Descripciones 137a y 137b: 4-(1-(4,4-difluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (enantiómero 1) (D137a) y 4-(1-(4,4-difluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (enantiómero 2) (D137b)**

[0483]

15



[0484] A una solución de 4-(1-(4,4-difluoropiperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D99) (500 mg, 1,47 mmol) en MeCN seco (20 ml), se añadieron Cs₂CO₃ (1,4 g, 4,43 mmol) y bromuro de 4-(trifluorometil)-bencilo (0,27 ml, 1,77 mmol) de forma secuencial y la mezcla resultante se agitó a TA durante 12 h. El sólido se retiró por filtración y el disolvente se evaporó para proporcionar un residuo que se cargó en cartuchos de SNAP-Si de Biotage (25 g) eluyendo con una mezcla cHex/EtOAc de 90/10 a 70/30. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron 490 mg de mezcla racémica que se sometió a separación de HPLC quiral (Condiciones de cromatografía preparativa: Columna: DAICEL IC; Fase móvil: n-heptano/IPA/DEA al 60%/40%/0,1% en v/v, Caudal 10 ml/min; DAD: 248 nm). Las fracciones recogidas, después de la evaporación del disolvente de las fracciones separadas proporcionaron los dos compuestos enantioméricos (**D137a**) (143 mg) y (**D137b**) (130 mg).

(D137a) (enantiómero 1): tiempo de retención: 10,86 min.

30

[0485] MS: (ES/+) m/z: 497,3 [MH⁺] C₂₅H₂₅F₅N₂O₃ requiere 496,18

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,97 (s, 1 H), 7,86 - 7,77 (m, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,74 - 7,67 (m, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,65 - 7,55 (m, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,27 - 7,17 (m, J = 8,8 Hz, 2 H), 3,87 - 3,77 (m, 4 H), 3,39 (d, J = 14,2 Hz, 1 H), 3,22 - 3,12 (m, 1 H), 2,86 - 2,76 (m, 1 H), 2,33 - 2,15 (m, J = 7,8 Hz, 3 H), 2,00 (s a, 2 H), 1,31 - 1,13 (m, 4 H).

35

(D137b) (enantiómero 2): tiempo de retención: 13,81 min.

[0486] MS: (ES/+) m/z: 496,8 [MH⁺] C₂₅H₂₅F₅N₂O₃ requiere 496,18

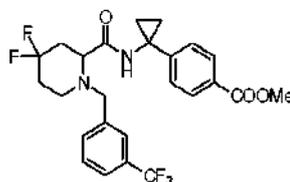
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,97 (s, 1 H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,76 - 7,66 (m, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,66 - 7,56 (m, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 3,86 - 3,74 (m, 4 H), 3,39 (d, J = 14,2 Hz, 1 H), 3,20 - 3,14 (m, 1 H), 2,82 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 2,35 - 2,16 (m, 3 H), 2,07 - 1,81 (m, 2 H), 1,34 - 1,13 (m, 4 H)

40

Descripciones 138a y 138b: 4-(1-(4,4-difluoro-1-(3-(trifluorometil)bencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo(enantiómero 1) (D138a) y 4-(1-(4,4-difluoro-1-(3-(trifluorometil)bencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (enantiómero 2) (D138b)

45

[0487]



50

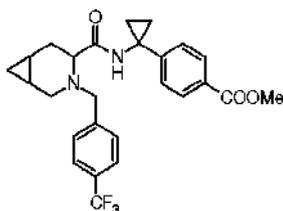
[0488] A una solución de 4-(1-(4,4-difluoropiperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D99) (50 mg, 0,15 mmol) en MeCN seco (5 ml), se añadieron Cs₂CO₃ (73 mg, 0,22 mmol) y bromuro de 3-(trifluorometil)-bencilo (42 mg, 0,18 mmol) de forma secuencial y la mezcla resultante se agitó a TA durante 12 h. El sólido se retiró por filtración y el disolvente se evaporó para proporcionar un residuo que se cargó en cartuchos de SNAP-Si de Biotage (100 g) eluyendo con una mezcla DCM/EtOAc de 100/0 a 90/10. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron 83 mg de mezcla racémica que se sometió a separación de HPLC quiral (Condiciones de cromatografía preparativa: Columna: DAICEL IC; Fase móvil: n-heptano/IPA/DEA al 60%/40%/0,1% en v/v; Caudal 10 ml/min; DAD: 248 nm). Las fracciones recogidas, después de la evaporación del disolvente de las fracciones separadas proporcionaron los dos compuestos enantioméricos **(D138a)** (35 mg) y **(D138b)** (45 mg).

(D138a) (enantiómero 1): tiempo de retención: 10,18 min

(D138b) (enantiómero 2): tiempo de retención: 15,06 min

Descripción 139: **4-(1-(3-(4-(trifluorometil)bencil)-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-4-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (mezcla racémica) (D139)**

[0489]



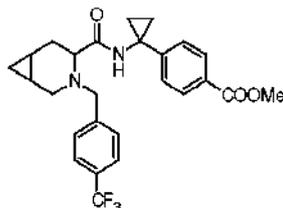
[0490] A una solución de 4-(1-(3-azabicyclo[4.1.0]heptano-4-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (mezcla racémica) (D100) (155 mg, 0,49 mmol) en MeCN seco (4 ml), se añadieron Cs₂CO₃ (241 mg, 0,74 mmol) y bromuro de 4-(trifluorometil)-bencilo (0,09 ml, 0,59 mmol) de forma secuencial y la mezcla resultante se agitó a TA durante 4 h. El residuo obtenido después de la evaporación del disolvente se cargó en una columna de SNAP-Si de Biotage (25 g) eluyendo con una mezcla cHex/EtOAc de 65/35 a 40/60. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título **(D139)** (mezcla racémica) (215 mg).

MS: (ES+) m/z: 472,7 [MH⁺] C₂₆H₂₇F₃N₂O₃ requiere 472,20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,64 (s, 1 H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,72 - 7,65 (m, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,22 - 7,15 (m, J = 8,3 Hz, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,70 (d, J = 13,7 Hz, 1 H), 3,56 (d, J = 14,2 Hz, 1 H), 3,17 (dd, J = 7,1, 12,5 Hz, 1 H), 2,99 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 2,32 (dd, J = 4,2, 12,5 Hz, 1 H), 2,18 (td, J = 6,7, 13,9 Hz, 1 H), 1,68 (td, J = 4,3, 9,0 Hz, 1 H), 1,30 - 1,20 (m, 2 H), 1,20 - 1,08 (m, 2 H), 1,08 - 0,90 (m, 2 H), 0,67 (dt, J = 4,2, 8,2 Hz, 1 H), 0,22 (c, J = 4,4 Hz, 1 H)

Descripciones 140a y 140b: **4-(1-(3-(4-(trifluorometil)bencil)-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-4-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (enantiómero 1) (D140a) y 4-(1-(3-(4-(trifluorometil)bencil)-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-4-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (enantiómero 2) (D140b)**

[0491]



[0492] El 4-(1-(3-(4-(trifluorometil)bencil)-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-4-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (mezcla racémica) (189 mg) (D139) se sometió a separación de HPLC quiral (Condiciones de cromatografía preparativa: Columna: DAICEL IC; Fase móvil: n-heptano/IPA/DEA al 60%/40%/0,1% en v/v, Caudal 10 ml/min; DAD: 248 nm). Las fracciones recogidas, después de la evaporación del disolvente de las fracciones separadas proporcionaron los dos compuestos diastereoisoméricos **(D140a)** (78 mg) y **(D140b)** (82 mg).

(D140a) (enantiómero 1 con estereoquímica relativa trans): tiempo de retención: 12,89 min.

[0493] MS: (ES/+) m/z: 472,7 [MH⁺] C₂₆H₂₇F₃N₂O₃ requiere 472,20

HPLC quirál: [DAICEL AD-H; Fase móvil A: 70 % de n-heptano (+0,1 % de DEA), B: 30 % de IPA; DAD: 248 nm]:

5 Tiempo de retención máximo: 12,9 min.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,65 (s, 1 H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,72 - 7,65 (m, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,62 - 7,56 (m, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,70 (d, J = 13,7 Hz, 1 H), 3,56 (d, J = 14,2 Hz, 1 H), 3,17 (dd, J = 7,1, 12,5 Hz, 1 H), 2,99 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 2,32 (dd, J = 4,2, 12,5 Hz, 1 H), 2,23-2,14 (m, 1 H), 1,69 (s a, 1 H), 1,30 - 1,22 (m, 2 H), 1,20-1,13 (m, 1 H), 1,11 (dd, J = 3,2, 6,1 Hz, 1 H), 1,05 - 0,93 (m, 2 H), 0,70 - 0,64 (m, 1 H), 0,22 (d, J = 4,9 Hz, 1 H).

(D140b) (enantiómero 2 con estereoquímica relativa trans): tiempo de retención: 18,26 min.

[0494] MS: (ES/+) m/z: 473,6 [MH⁺] C₂₆H₂₇F₃N₂O₃ requiere 472,20

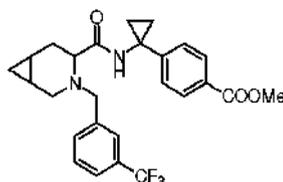
HPLC quirál: [DAICEL AD-H; Fase móvil A: 60 % de n-heptano (+0,1 % de DEA), B: 40 % de IPA; DAD: 248 nm]:

15 Tiempo de retención máximo: 18,2 min

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,65 (s, 1 H), 7,83 - 7,77 (m, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,71 - 7,64 (m, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,62 - 7,54 (m, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,22 - 7,14 (m, J = 8,8 Hz, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,70 (d, J = 13,7 Hz, 1 H), 3,56 (d, J = 14,2 Hz, 1 H), 3,17 (dd, J = 7,1, 12,5 Hz, 1 H), 2,99 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 2,32 (dd, J = 4,2, 12,5 Hz, 1 H), 2,23-2,11 (m, 1 H), 1,68 (d, J = 12,7 Hz, 1 H), 1,30-1,21 (m, 2 H), 1,16 (dd, J = 4,2, 6,1 Hz, 1 H), 1,11 (dd, J = 3,2, 6,1 Hz, 1 H), 1,05 - 0,92 (m, 2 H), 0,68 (td, J = 4,3, 8,1 Hz, 1 H), 0,22 (d, J = 4,9 Hz, 1 H).

Descripción 141: 4-(1-(3-(3-(trifluorometil)encil)-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-4-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D141)

25 **[0495]**

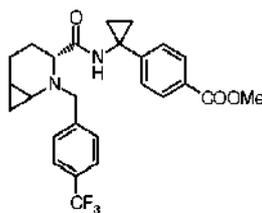


30 **[0496]** El compuesto del título (**D141**) (53 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de bencilaminas sustituidas partiendo de 4-(1-(3-azabicyclo[4.1.0]heptano-4-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (mezcla de diastereoisómeros) (D100) (48 mg, 0,15 mmol) y bromuro de 3-(trifluorometil)encilo (0,040 ml, 0,17 mmol). (CS₂CO₃: 2 equiv.; tiempo de reacción: 4 horas; temperatura de la reacción: TA).

35 MS: (ES/+) m/z: 473 [MH⁺] C₂₆H₂₇F₃N₂O₃ requiere 472,20

Descripción 142: 4-(1-((3R)-2-(4-(trifluorometil)encil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (mezcla de diastereoisómeros) (D142)

40 **[0497]**



45 **[0498]** El compuesto del título (**D142**) (6,8 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de bencilaminas sustituidas partiendo de 4-(1-((3R)-2-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (mezcla de diastereoisómeros) (D101) (17,5 mg) y bromuro de 4-(trifluorometil)encilo (0,01 ml). (CS₂CO₃: 1,5 equiv.; Tiempo de reacción: 20 horas; TA).

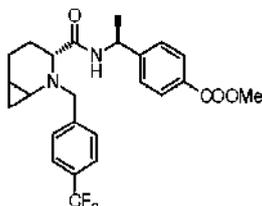
MS: (ES/+) m/z: 473,2 [MH⁺] C₂₆H₂₇F₃N₂O₃ requiere 472,20

50 RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,01 - 7,84 (m, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,66 - 7,60 (m, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 7,57 - 7,39 (m, 3 H), 7,28 - 7,09 (m, J = 8,1 Hz, 2 H), 4,03 - 3,65 (m, 5 H), 3,13 - 2,81 (m, 1 H), 2,06 (m, 2 H), 1,80 - 0,98 (8 H, con disolvente residual), 0,71 - 0,24 (m, 2 H).

Descripción 143: 4-((1S)-1-((3R)-2-(4-(trifluorometil)encil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxamido)etil)benzoato de metilo (mezcla de diastereoisómeros) (D143)

[0499]

5



[0500] El compuesto del título (D143) (10 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de bencilaminas sustituidas partiendo de 4-((1S)-1-((3R)-2-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxamido)etil)benzoato de metilo (mezcla de diastereoisómeros) (D102) (20 mg) y bromuro de 4-(trifluorometil)-bencilo (0,012 ml). (Cs₂CO₃: 1,5 equiv.; Tiempo de reacción: 20 horas; TA).

10

MS: (ES/+) m/z: 461,1 [MH⁺] C₂₅H₂₇F₃N₂O₃ requiere 460,20

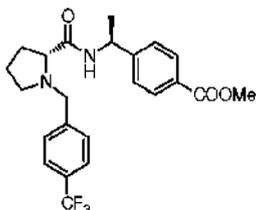
RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,02 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 7,89 - 7,06 (m, 7 H), 5,24 - 5,04 (m, 1 H), 4,19 - 3,69 (m, 5 H), 3,13 - 2,76 (m, 1 H), 2,43 - 1,81 (m, 2 H), 1,81 - 1,06 (7 H con disolvente residual), 0,66 - 0,16 (m, 2 H).

15

Descripción 144: 4-((S)-1-((R)-1-(4-(trifluorometil)encil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D144)

[0501]

20



[0502] El compuesto del título (D144) (60 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de bencilaminas sustituidas partiendo de 4-((S)-1-((R)-pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D103) (50 mg) y bromuro de 4-(trifluorometil)-bencilo (0,056 ml). (Na₂CO₃; tiempo de reacción: 5 horas; 70 °C).

25

MS: (ES/+) m/z: 434,8 [MH⁺] C₂₃H₂₅F₃N₂O₃ requiere 434,18

HPLC quiral [Phenomenex Lux Celulosa-1; Fase móvil A: 70 % de n-hexano (+0,1 % de DEA), B: 30 % de IPA; DAD: 235 nm] : Tiempo de retención máximo: 10,50 min.

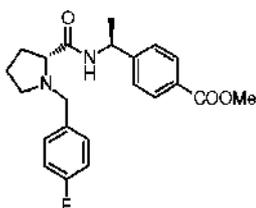
RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,04 - 7,99 (m, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,40 - 7,34 (m, J = 8,3 Hz, 2 H), 5,14 (quint., J = 7,3 Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,83 (dd, J = 5,1, 9,0 Hz, 1 H), 3,06 (td, J = 6,8, 10,3 Hz, 1 H), 2,92 (td, J = 6,1, 10,3 Hz, 1 H), 2,22 - 2,10 (m, 1 H), 1,91 (cd, J = 6,4, 12,7 Hz, 1 H), 1,77 - 1,67 (m, 2 H), 1,51 (d, J = 7,3 Hz, 3 H).

30

Descripción 145: 4-((S)-1-((R)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D145)

[0503]

35



40

[0504] El compuesto del título (D145) (22 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de bencilaminas sustituidas partiendo de 4-((S)-1-((R)-pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D103) (50 mg) y bromuro de 4-fluorobencilo (0,045 ml). (Na₂CO₃; tiempo de reacción: 5 horas; 70 °C).

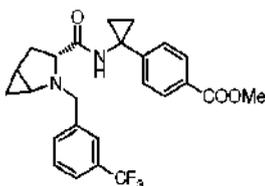
MS: (ES/+) m/z: 385 [MH⁺] C₂₂H₂₅FN₂O₃ requiere 384,18

HPLC quiral [Phenomenex Lux Celulosa-1; Fase móvil A: 80 % de n-hexano (+0,1 % de DEA), B: 20 % de IPA; DAD: 235 nm] : Tiempo de retención del pico 14,18 min.

5 RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,02 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,28 - 7,24 (m, 2 H), 7,10 - 7,02 (m, 2 H), 5,15-5,05 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,85 (d, J = 13,2 Hz, 1 H), 3,58 (d, J = 12,7 Hz, 1 H), 3,25 (dd, J = 4,6, 10,5 Hz, 1 H), 3,08 (s a, 1 H), 2,43 (d, J = 5,9 Hz, 1 H), 2,29-2,16 (m, 1 H), 1,84 (d, J = 10,8 Hz, 2 H), 1,74 - 1,61 (m, 1 H), 1,42 (d, J = 6,8 Hz, 3 H)

10 **Descripción 146: 4-(1-((3R)-2-(3-(trifluorometil)bencil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D146)**

[0505]



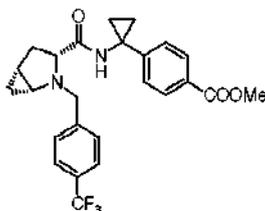
15

[0506] El compuesto del título (**D146**) (67 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de bencilaminas sustituidas partiendo de 4-(1-((3R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D104) (37 mg, 0,12 mmol) y bromuro de 3-(trifluorometil)bencilo (0,029 ml, 0,19 mmol). (Cs₂CO₃: 2 equiv.; tiempo de retención: 6 horas; temperatura de la reacción: TA.

20 MS: (ES/+) m/z: 459 [MH⁺] C₂₅H₂₅F₃N₂O₃ requiere 458,18

Descripción 147: 4-(1-((1R,3R,5R)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (diastereoisómero sin) (D147)

25 [0507]



30 [0508] A una solución de 4-(1-((1R,3R,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D104) (1,7 g, 5,7 mmol) en MeCN (80 ml) se añadieron Cs₂CO₃ (2,8 g, 8,5 mmol) y bromuro de 4-(trifluorometil)bencilo (1,6 g, 6,8 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 4 h. El disolvente se evaporó y el residuo se cargó en un cartucho de SNAP-Si (100 g), eluyendo con una mezcla de DCM/AcOEt de 10/0 a DCM/AcOEt a 9/1. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título (**D147**) (2,41 g).

35 MS: (ES/+) m/z: 459 [MH⁺] C₂₅H₂₅F₃N₂O₃ requiere 458,18

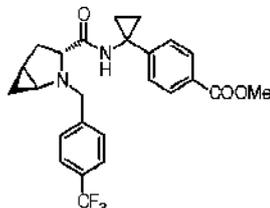
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,35 (s, 1 H), 7,81 - 7,74 (m, 4 H), 7,73 - 7,68 (m, 2 H), 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 4,04 - 3,97 (m, 1 H), 3,86 - 3,75 (m, 4 H), 3,54 (dd, J = 2,2, 10,0 Hz, 1 H), 2,77 - 2,69 (m, 1 H), 2,25 - 2,12 (m, 1 H), 2,05-1,95 (m, 1 H), 1,49 - 1,26 (m, 2 H), 1,22 - 1,04 (m, 3 H), 0,47 (c, J = 7,0 Hz, 1 H), 0,22 - 0,14 (m, 1 H).

40

Descripción 148: 4-(1-((1S,3R,5S)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (diastereoisómero anti) (D148)

[0509]

5



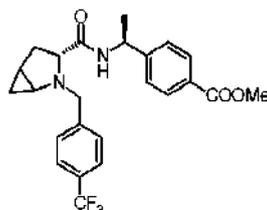
[0510] El compuesto del título (D148) (100,8 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de bencilaminas sustituidas partiendo de 4-(1-((1S,3R,5S)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (diastereoisómero trans) (D105) (71,9 mg) y bromuro de 4-(trifluorometil)-bencilo (0,047 ml). (Na₂CO₃: 3 equiv.; Tiempo de reacción: 18 horas; 68 °C)

MS: (ES/+) m/z: 459,4 [MH⁺] C₂₅H₂₅F₃N₂O₃ requiere 458,18

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,85 - 7,72 (m, 1 H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,48 (d, J = 7,5 Hz, 2 H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 3,82 - 3,71 (m, 1 H), 3,62 - 3,47 (m, 1 H), 2,98 - 2,85 (m, 1 H), 2,76-2,64 (m, 1 H), 2,59 - 2,46 (m, 1 H), 2,06 - 1,91 (m, 1 H), 1,53 - 1,44 (m, 1 H), 1,38 (s a, 1 H), 1,34 - 1,13 (m, 3 H), 0,64 (s a, 1 H), 0,32 - 0,19 (m, 1 H).

Descripción 149: 4-((1S)-1-((3R)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamido)etil)benzoato de metilo (mezcla de diastereoisómeros) (D149)

[0511]



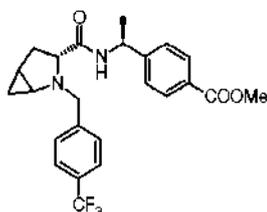
[0512] El compuesto del título (D149) (14 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de bencilaminas sustituidas partiendo de 4-((1S)-1-((3R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D106) (11 mg) y bromuro de 4-(trifluorometil)-bencilo (0,007 ml). (Na₂CO₃: 3 equiv.; Tiempo de reacción: 18 horas; 68 °C)

MS: (ES/+) m/z: 447,4 [MH⁺] C₂₄H₂₅F₃N₂O₃ requiere 446,18

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,03 (d, J = 8,1 Hz, 4 H), 7,80 - 7,70 (m, 1 H), 7,69 - 7,58 (m, 4 H), 7,56 - 7,47 (m, 4 H), 7,47 - 7,41 (m, 1 H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 4 H), 5,13 - 5,04 (m, 1 H), 5,04 - 4,95 (m, 1 H), 3,98 (d, J = 13,3 Hz, 1 H), 3,93 (s, 6 H), 3,87 - 3,79 (m, 1 H), 3,75 (d, J = 13,3 Hz, 1 H), 3,54 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,96 - 2,87 (m, 1 H), 2,73 - 2,60 (m, 2 H), 2,49 - 2,41 (m, 1 H), 2,26 - 2,20 (m, 2 H), 1,95 - 1,84 (m, 1 H), 1,49 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,40 (d, J = 6,9 Hz, 4 H), 0,68 - 0,58 (m, 1 H), 0,42 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 0,30 - 0,19 (m, 1 H), 0,05 - -0,05 (m, 1 H).

Descripción 150: 4-((1S)-1-((3R)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamido)etil)benzoato de metilo (diastereoisómero individual) (D150)

[0513]



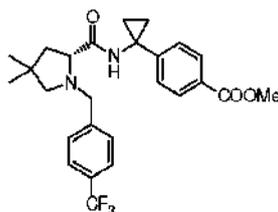
[0514] El compuesto del título (**D150**) (72 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de bencilaminas sustituidas partiendo de 4-((1*S*)-1-((3*R*)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D107) (48 mg) y bromuro de 4-(trifluorometil)-bencilo (0,031 ml) (Na₂CO₃: 3 equiv.; Tiempo de reacción: 18 horas; 68 °C)

MS: (ES/+) m/z: 447,4 [MH⁺] C₂₄H₂₅F₃N₂O₃ requiere 446,18

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,04 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 2 H), 7,51 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 7,46 - 7,41 (m, 1 H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 5,14 - 5,03 (m, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,88 - 3,78 (m, 1 H), 3,64 - 3,51 (m, 1 H), 2,97 - 2,88 (m, 1 H), 2,74 - 2,65 (m, 1 H), 2,51 - 2,37 (m, 1 H), 1,97 - 1,84 (m, 1 H), 1,56 - 1,51 (m, 1 H), 1,45 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 0,68 - 0,59 (m, 1 H), 0,31 - 0,20 (m, 1 H).

Descripción 151: 4-(1-(4,4-dimetil-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de (R)-metilo (D151)

[0515]



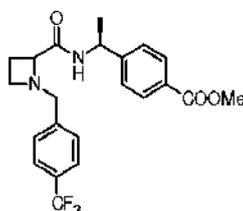
[0516] El compuesto del título (**D151**) (100 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de bencilaminas sustituidas partiendo de 4-(1-(4,4-dimetilpirrolidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de (R)-metilo (D108) (70 mg) y bromuro de 4-(trifluorometil)-bencilo (0,041 ml). (Cs₂CO₃: 1,5 equiv.; tiempo de reacción: 20 horas, TA)

MS: (ES/+) m/z: 475,4 [MH⁺] C₂₆H₂₉F₃N₂O₃ requiere 474,21

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,95 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,88 (s a, 1 H), 7,63 (d, J = 7,7 Hz, 2 H), 7,41 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 3,91 (s, 4 H), 3,57 (d, J = 13,5 Hz, 1 H), 3,37 (dd, J = 6,5, 9,7 Hz, 1 H), 2,84 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 2,29 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 2,23 - 2,12 (m, 1 H), 1,73 (dd, J = 6,2, 13,1 Hz, 1 H), 1,43 - 1,35 (m, 1 H), 1,34 - 1,28 (m, 2 H), 1,25 - 1,19 (m, 1 H), 1,11 (d, J = 19,4 Hz, 6 H)

Descripción 152a y 152b: 4-((1*S*)-1-(1-(4-(trifluorometil)bencil)azetidín-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (mezcla de diastereoisómeros) (D152a) y 4-((1*S*)-1-(1-(4-(trifluorometil)bencil)azetidín-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (diastereoisómero individual) (D152b)

[0517]



[0518] A una solución de 4-((1*S*)-1-(azetidín-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (mezcla de diastereoisómeros) (D109) (60 mg, 0,23 mmol) en MeCN seco (5 ml), se añadieron Cs₂CO₃ (223,6 mg, 0,68 mmol) y el bromuro de 4-(trifluorometil)-bencilo (0,042 ml, 0,27 mmol) de forma secuencial y la mezcla resultante se agitó a TA durante 18 h. El sólido se retiró por filtración, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante columna de SNAP HP-Si de Biotage (10 g) eluyendo con un gradiente de DCM/EtOAc de 100/0 a 90/10. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron 23 mg de mezcla diastereoisomérica que se sometió a separación de HPLC quiral (Condiciones de cromatografía preparativa: Columna: DAICEL AD-H; Fase móvil: n-heptano/EtOH/DEA al 70 %/30 %/0,1 % en v/v, Caudal 10 ml/min; DAD: 235 nm). Las fracciones recogidas, después de la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título (**D152a**) (mezcla de diastereoisómeros) (6 mg) y (**D152b**) (diastereoisómero 2) (7 mg)

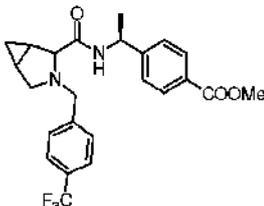
(D152b) (diastereoisómero individual): tiempo de retención: 15,8 min

[0519] RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,03 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,20 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 5,04 - 4,92 (m, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,82 - 3,65 (m, 3 H), 3,44 (t, J = 6,6 Hz, 1 H), 3,11 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 2,45 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 2,14 - 1,99 (m, 1 H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 3 H).

Descripción 153: 4-((1S)-1-(3-(4-(trifluorometil)bencil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (mezcla de diastereoisómeros sin) (D153)

[0520]

5



[0521] El compuesto del título (D153) (85 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas (Método A) partiendo de ácido 3-(4-(trifluorometil)bencil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (D110) (55 mg) y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo (43,3 mg). (EDC.HCl: 1,05 equiv.; tiempo de reacción: 18 horas; TA)

10

MS: (ES/+) m/z: 447,3 [MH⁺] C₂₄H₂₅F₃N₂O₃ requiere 446,18

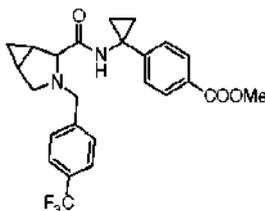
RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,63 (d, J = 7,7 Hz, 2 H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,44 - 7,31 (m, 6 H), 7,27 - 7,05 (m, 4 H), 5,30 - 5,09 (m, 2 H), 3,93 (d, J = 6,0 Hz, 7 H), 3,77 (d, J = 13,8 Hz, 1 H), 3,55 - 3,39 (m, 3 H), 3,34 (d, J = 13,6 Hz, 1 H), 3,05 (dd, J = 9,5, 13,1 Hz, 2 H), 2,56 (t, J = 9,4 Hz, 2 H), 1,86 (d, J = 17,4 Hz, 2 H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,53 (d, J = 3,1 Hz, 2 H), 1,44 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 0,76 - 0,59 (m, 2H), 0,58-0,40 (m, 2 H).

15

Descripciones 154a y 154b: 4-(1-(3-(4-(trifluorometil)bencil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (enantiómero 1) (D154a) y 4-(1-(3-(4-(trifluorometil)bencil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (enantiómero 2) (D154b)

20

[0522]



25

[0523] A una solución de ácido 3-(4-(trifluorometil)bencil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (D110) (55 mg, 0,19 mmol) en DCM (5 ml), se añadieron HOBt.H₂O (39 mg, 0,19 mmol), EDC HCl (35 mg, 0,20 mmol) y la mezcla se agitó 30 min a TA. Se añadió clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (43,3 mg, 0,19 mmol) y la mezcla resultante se agitó 18 horas a TA. Después, la mezcla se diluyó con DCM, y se lavó con sol. sat. de NaHCO₃ (2 x 10 ml) y a continuación con agua (10 ml). Las fases orgánicas recogidas después de secar sobre Na₂SO₄ y evaporación del disolvente proporcionaron un residuo que se purificó mediante cartucho de SPE-Si (5 g9 eluyendo con una mezcla DCM/EtOAc a 80/20). Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron 50 mg de mezcla racémica del compuesto del título que se sometió a separación de HPLC quiral (Condiciones de cromatografía preparativa: Columna: DAICEL AD-H; Fase móvil: n-heptano/EtOH/DEA al 60%/40%/0,1% en v/v, Caudal 10 ml/min; DAD: 249 nm). Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron los dos enantiómeros (D154a) (10 mg) y (D154b) (15 mg).

30

35

(D154a) (enantiómero 1 con estereoquímica relativa sin): tiempo de retención: 10,1 min

40

[0524] MS: (ES/+) m/z: 459 [MH⁺] C₂₅H₂₅F₃N₂O₃ requiere 458,18

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,48 - 7,32 (m, 2 H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 3,91 (s, 4 H), 3,55 - 3,35 (m, 2 H), 3,19 - 3,00 (m, 1 H), 2,69 - 2,47 (m, 1 H), 2,03 - 1,83 (m, 1 H), 1,49-1,37 (m, 1 H), 1,36 - 1,24 (m, 2 H), 1,21 - 1,14 (m, 1 H), 0,88 - 0,72 (m, 1 H), 0,68 - 0,50 (m, 1 H)

45

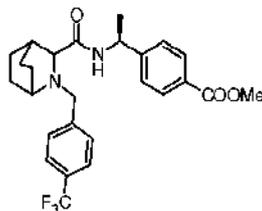
(D154b) (enantiómero 2 con estereoquímica relativa sin): tiempo de retención: 18,1 min

[0525] MS: (ES/+) m/z: 459 [MH⁺] C₂₅H₂₅F₃N₂O₃ requiere 458,18

Descripción 155: 4-((1S)-1-(2-(4-(trifluorometil)bencil)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D155)

[0526]

5



[0527] El compuesto del título (**D155**) (12 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas (Método C) partiendo de ácido 2-(4-(trifluorometil)bencil)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxílico (D111) (22,5 mg) y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo (17 mg). (Tiempo de reacción: 2 horas; 60 °C)

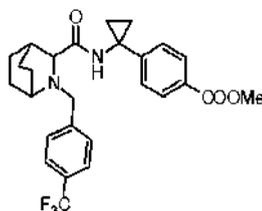
10

MS: (ES/+) m/z: 475,1 [MH⁺] C₂₆H₂₉F₃N₂O₃ requiere 474,21

Descripción 156: 4-(1-(2-(4-(trifluorometil)bencil)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D156)

15

[0528]



20

[0529] El compuesto del título (**D156**) (12 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas (Método C) partiendo de ácido 2-(4-(trifluorometil)bencil)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxílico (D111) (22,5 mg) y clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (18 mg). (Tiempo de reacción: 2 horas; 60 °C)

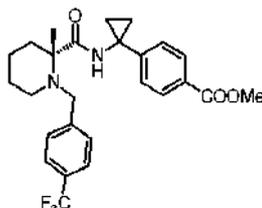
25

MS: (ES/+) m/z: 487,4 [MH⁺] C₂₇H₂₉F₃N₂O₃ requiere 486,21

Descripción 157: 4-(1-(2-metil-1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de (R)-metilo (D157)

30

[0530]



35

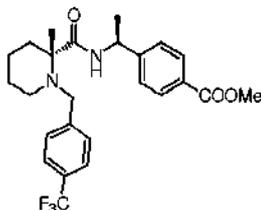
[0531] El compuesto del título (**D157**) (5 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas (Método B) partiendo de (R)-2-metil-1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-2-carboxilato de litio (D112) (20 mg) y clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (17,2 mg).

MS: (ES/+) m/z: 475,4 [MH⁺] C₂₆H₂₉F₃N₂O₃ requiere 474,21

Descripción 158: 4-((*S*)-1-((*R*)-2-metil-1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D158)

[0532]

5



[0533] El compuesto del título (D158) (10 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas (Método B) partiendo de (*R*)-2-metil-1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxilato de litio (D112) (20 mg) y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (*S*)-metilo (16,32 mg).

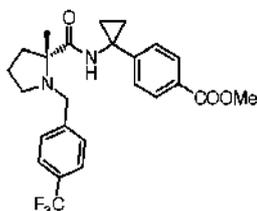
10

MS: (ES/+) m/z: 463,4 [MH⁺] C₂₅H₂₉F₃N₂O₃ requiere 462,21

Descripción 159: 4-(1-(2-metil-1-(4-(trifluorometil)encil)pirrolidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de (*R*)-metilo (D159)

15

[0534]



20

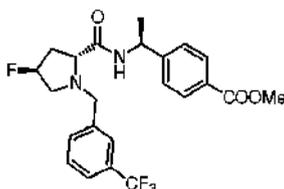
[0535] El compuesto del título (D159) (13 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas (Método A) partiendo de (*R*)-2-metil-1-(4-(trifluorometil)encil)pirrolidin-2-carboxilato de litio (D113) (21 mg) y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (*S*)-metilo (16,3 mg).

MS: (ES/+) m/z: 461,4 [MH⁺] C₂₅H₂₇F₃N₂O₃ requiere 460,20

25

Descripción 160: 4-((*S*)-1-((2*R*,4*S*)-4-fluoro-1-(3-(trifluorometil)encil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D160)

[0536]



30

[0537] El compuesto del título (D160) (67,3 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas (Método A) partiendo de (2*R*,4*S*)-4-fluoro-1-(3-(trifluorometil)encil)pirrolidin-2-carboxilato de litio (D114) (60 mg) y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (*S*)-metilo (43,5 mg). (Tiempo de reacción: 18 horas; TA)

35

MS: (ES/+) m/z: 475,2 [MH+Na⁺] C₂₃H₂₄F₄N₂O₃ requiere 452,17

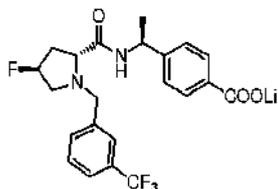
RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,75 - 7,46 (m, 5 H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 5,32 - 5,00 (m, 2 H), 4,01 (d, J = 13,2 Hz, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,70 (d, J = 13,2 Hz, 1 H), 3,54 - 3,33 (m, 2 H), 2,73 - 2,41 (m, 2 H), 2,31-2,11 (m, 1 H), 1,42 (d, J = 6,8 Hz, 3 H)

40

Descripción 161: 4-((S)-1-((2R,4S)-4-fluoro-1-(3-(trifluorometil)encil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio (D161)

[0538]

5



[0539] El compuesto del título (D161) (50 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de ésteres (Método A) partiendo de 4-((S)-1-((2R,4S)-4-fluoro-1-(3-(trifluorometil)encil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D160) (67,3 mg). (LiOH H₂O: 4 equiv.; tiempo de reacción: 18 horas).

10

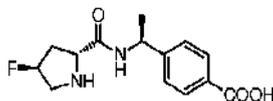
MS: (ES/+) m/z: 439,2 [M-Li+2H⁺] C₂₂H₂₁F₄LiN₂O₃ requiere 444,16

RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm): 7,90 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 7,71 (s, 4 H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 5,28 - 5,07 (m, 1 H), 4,95 - 4,88 (1 H con disolvente), 4,00 - 3,90 (m, 1 H), 3,83 (s, 1 H), 3,43 - 3,35 (m, 2 H), 2,83 - 2,50 (m, 2 H), 2,16 - 1,98 (m, 1 H), 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 3 H)

15

Descripción 162: ácido 4-((S)-1-((2R,4S)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoico (D162)

[0540]



20

[0541] Una suspensión de 4-((S)-1-((2R,4S)-4-fluoro-1-(3-(trifluorometil)encil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio (D161) (47 mg) y Pd/C al 10 % en peso (5 mg) en MeOH (5 ml) y HCl 1 M (0,5 ml) se agitó con una corriente constante de H₂ durante 3 h. El catalizador se retiró por filtración y el disolvente se evaporó para proporcionar un residuo que se trituró con cHex y se filtró para proporcionar el compuesto del título (D162) (22 mg).

25

MS: (ES/+) m/z: 281,2 [MH⁺] C₁₄H₁₇FN₂O₃ requiere 280,12

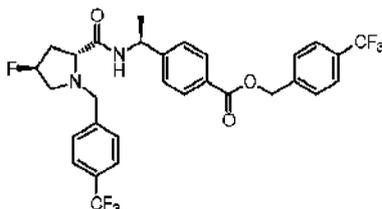
RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm): 8,99 - 8,87 (m, 1 H), 8,09 - 7,98 (m, 2 H), 7,52 - 7,46 (m, 2 H), 5,60 - 5,36 (m, 1 H), 5,20 - 5,06 (m, 1 H), 4,55 - 4,44 (m, 1 H), 3,86 - 3,72 (m, 1 H), 3,66 - 3,47 (m, 1 H), 2,94 - 2,72 (m, 1 H), 2,65 - 2,45 (m, 1 H), 1,54 (d, J = 7,0 Hz, 3 H).

30

Descripción 163: 4-((S)-1-((2R,4S)-4-fluoro-1-(4-(trifluorometil)encil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de 4-(trifluorometil)encilo (D163)

[0542]

35



[0543] El compuesto del título (D163) (31 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de bencilaminas sustituidas partiendo de ácido 4-((S)-1-((2R,4S)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoico (D162) (22 mg). (Na₂CO₃: 4 equiv.; tiempo de reacción: 18 horas; 68 °C)

40

MS: (ES/+) m/z: 597,4 [MH⁺] C₃₀H₂₇F₇N₂O₃ requiere 596,54

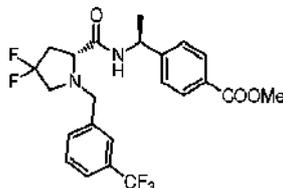
RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,05 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,72 - 7,52 (m, 7 H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 5,42 (s, 2 H), 5,27 - 4,99 (m, 2 H), 4,01 (d, J = 13,3 Hz, 1 H), 3,71 (d, J = 13,3 Hz, 1 H), 3,47 - 3,32 (m, 2 H), 2,72 - 2,45 (m, 2 H), 2,29 - 2,09 (m, 1 H), 1,40 (d, J = 7,0 Hz, 3 H).

45

Descripción 164: 4-((S)-1-((R)-4,4-difluoro-1-(3-(trifluorometil)encil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D164)

[0544]

5



[0545] El compuesto del título (**D164**) (37 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas (Método A) partiendo de (*R*)-4,4-difluoro-1-(3-(trifluorometil)encil)pirrolidin-2-carboxilato de litio (D115) (51 mg) y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (*S*)-metilo (35 mg). (Tiempo de reacción: 48 horas; TA).

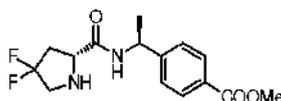
10

MS: (ES/+) m/z: 471,2 [MH⁺] C₂₃H₂₃F₅N₂O₃ requiere 470,16

Descripción 165: 4-((S)-1-((R)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D165)

15

[0546]



[0547] Una suspensión de 4-((S)-1-((R)-4,4-difluoro-1-(3-(trifluorometil)encil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato dimetilo (D164) (33 mg) y Pd/C al 10 % en peso (5 mg) en MeOH (5 ml) y HCl 1 M (0,5 ml) se agitó con una corriente constante de H₂ durante 3 h. El catalizador se retiró por filtración y el disolvente se evaporó para proporcionar un residuo que se trituró con cHex y se filtró para proporcionar el compuesto del título (**D165**) (30 mg).

20

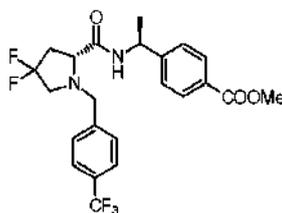
MS: (ES/+) m/z: 313,2 [MH⁺] C₂₃H₂₃F₅N₂O₃ requiere 312,13

25

Descripción 166: 4-((S)-1-((R)-4,4-difluoro-1-(4-(trifluorometil)encil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D166)

[0548]

30



[0549] El compuesto del título (**D166**) (16,5 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación deencilaminas sustituidas partiendo de 4-((S)-1-((R)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D165) (30 mg) y bromuro de 4-(trifluorometil)encilo (33 mg). (Na₂CO₃: 2,5 equiv.; tiempo de reacción: 18 horas; 68 °C)

35

MS: (ES/+) m/z: 471 [MH⁺] C₂₃H₂₃F₅N₂O₃ requiere 470,16

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,04 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 3 H), 5,10 (t, J = 7,1 Hz, 1 H), 4,01 (d, J = 13,7 Hz, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,68 (d, J = 13,2 Hz, 1 H), 3,61 - 3,54 (m, 1 H), 3,36 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 2,87 (d, J = 17,1 Hz, 2 H), 2,29 (s a, 1 H), 1,45 (d, J = 6,8 Hz, 3 H)

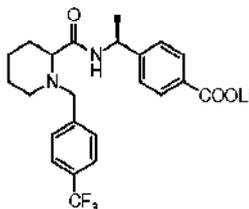
40

Ejemplos

Ejemplo 1: 4-((1S)-1-(1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio (mezcla de diastereoisómeros) (E1)

5

[0550]



10 **[0551]** El compuesto del título (**E1**) (70 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de ésteres (Método A) partiendo de 4-((1S)-1-(1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D116) (75 mg).

(LiOH: 1,2 equiv.; tiempo de reacción: 3 horas; TA)

MS: (ES/+) m/z: 435 [M-Li+2H⁺] C₂₃H₂₄F₃LiN₂O₃ requiere 440,19

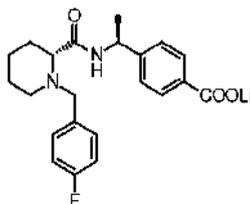
15 HPLC quiral: [Phenomenex Lux Celulosa-1; Fase móvil A: 70 % de n-hexano (+0,5 % de TFA), B: 30 % de EtOH; DAD: 230 nm]: Tiempo de retención del pico 1: 7,51 min; tiempo de retención del pico 2: 38,92 min.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,20 (s a, 2 H) 7,81 (d, 2 H) 7,75 (d, 2 H) 7,66 (d, 4 H) 7,50 - 7,61 (m, 4 H) 7,10 - 7,31 (m, 4 H) 4,98 (s a, 2 H) 3,73 (t, 2 H) 3,20 (d, 2 H) 2,83 (d, 2 H) 2,74 (d, 2 H) 1,93 (s a, 2 H) 1,56 - 1,82 (m, 6 H) 1,46 (d, 3 H) 1,41 (s a, 1 H) 1,35 (dd, 6 H) 1,25 (s a, 2 H).

20

Ejemplo 2: 4-((S)-1-((R)-1-(4-fluorobencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio (E2)

[0552]



25

[0553] El compuesto del título (**E2**) (8 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de ésteres (Método A) partiendo de 4-((S)-1-((R)-1-(4-fluorobencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D117) (10 mg).

(LiOH: 1,5 equiv.; Tiempo de reacción: 3 horas; TA)

30 MS: (ES/+) m/z: 385,3 [M-Li+2H⁺] C₂₂H₂₄FLiN₂O₃ requiere 390,19

HPLC quiral: [DAICEL OD-H; Fase móvil A: 60 % de n-hexano (+0,5 % de TFA), B: 40 % de EtOH; DAD: 235 nm]: Tiempo de retención máximo: 5,68 min.

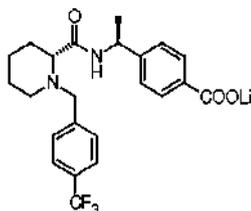
RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm): 7,94 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 7,45 - 7,27 (m, 4 H), 7,03 (t, J = 8,5 Hz, 2 H), 5,11 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 3,75 (d, J = 13,1 Hz, 1 H), 3,17 (d, J = 13,2 Hz, 1 H), 2,81 (s a, 2 H), 2,05 - 1,94 (m, 1 H), 1,91 - 1,64 (m, 3 H), 1,58 (s a, 2 H), 1,48 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,40 - 1,25 (m, 1 H)

35

Ejemplo 3: 4-((S)-1-((R)-1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio (E3)

[0554]

40



[0555] El compuesto del título (**E3**) (21,3 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de ésteres (Método A) partiendo de 4-((S)-1-((R)-1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D118) (24 mg). (LiOH: 1,5 equiv.; Tiempo de reacción: 3 horas; TA)

MS: (ES/+) m/z: 435,2 [M-Li+2H⁺] C₂₃H₂₄F₃LiN₂O₃ requiere 440,19

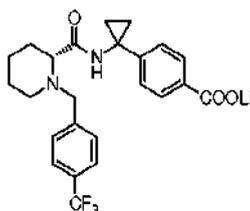
5 HPLC quiral [DAICEL OD-H; Fase móvil A: 60 % de n-hexano (+0,5 % de TFA), B: 40 % de EtOH; DAD: 235 nm]:
Tiempo de retención máximo: 6,09 min.

RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm): 7,93 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 7,65 - 7,57 (m, 2 H), 7,57 - 7,49 (m, 2 H), 7,36 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 5,16 - 5,04 (m, 1 H), 3,88 - 3,78 (m, 1 H), 3,27 (s, 1 H), 2,86 (d, J = 10,3 Hz, 2 H), 2,09 - 1,95 (m, 1 H), 1,94 - 1,65 (m, 3 H), 1,59 (s a, 2 H), 1,46 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,41 - 1,26 (m, 1 H).

10

Ejemplo 4: (R)-4-(1-(1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de litio (E4)

[0556]



15

[0557] El compuesto del título (**E4**) (50 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de ésteres (Método A) partiendo de 4-(1-(1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de (R)-metilo (D119) (74 mg). (LiOH: 3 equiv.; Tiempo de reacción: 3 horas; TA)

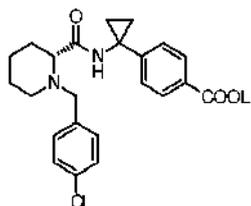
20 MS: (ES/+) m/z: 447,2 [M-Li+2H⁺] C₂₄H₂₄F₃LiN₂O₃ requiere 452,19

HPLC quiral: [DAICEL OD-H; Fase móvil A: 80 % de n-hexano (+0,2 % de TFA), B: 20 % de EtOH; DAD: 243 nm]:
Tiempo de retención máximo: 22,92 min.

25

Ejemplo 5: (R)-4-(1-(1-(4-clorobencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de litio (E5)

[0558]



30

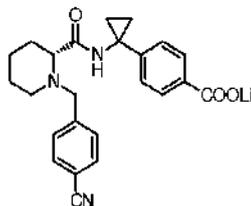
[0559] El compuesto del título (**E5**) (31 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de ésteres (Método A) partiendo de 4-(1-(1-(4-clorobencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de (R)-metilo (D120) (45 mg). (Li-OH: 3 equiv.; Tiempo de reacción: 3 horas; TA)

MS: (ES/+) m/z: 413 [M-Li+2H⁺] C₂₃H₂₄ClLiN₂O₃ requiere 418,16

35 RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm): 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,33 (d, J = 4,9 Hz, 4 H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 4,90 - 4,82 (1 H con pico de disolvente), 3,79-3,65 (m, 1 H), 3,21 - 3,07 (m, 1 H), 2,93 - 2,75 (m, 2 H), 2,06 - 1,86 (m, 2 H), 1,86 - 1,68 (m, 2 H), 1,66 - 1,50 (m, 2 H), 1,41 - 1,15 (m, 4 H).

Ejemplo 6: (R)-4-(1-(1-(4-cianobencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de litio (E6)

40 **[0560]**



[0561] El compuesto del título (**E6**) (34 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de ésteres (Método A) partiendo de 4-(1-(1-(4-cianobencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de (R)-metilo

45

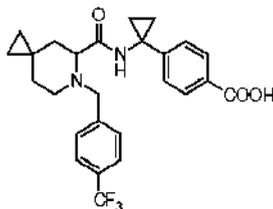
(D121) (35 mg). (Li-OH: 3 equiv.; Tiempo de reacción: 3 horas; TA)

MS: (ES/+) m/z: 404 [M-Li+2H⁺] C₂₄H₂₄LiN₃O₃ requiere 409,20

RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm): 7,90 - 7,79 (m, 2 H), 7,74 - 7,65 (m, 2 H), 7,62 - 7,54 (m, 2 H), 7,28 - 7,17 (m, 2 H), 4,90-4,82 (1 H con pico de disolvente), 3,84 - 3,72 (m, 1 H), 3,28-3,19 (m, 1 H), 2,92 - 2,77 (m, 2 H), 2,07 - 1,89 (m, 2H), 1,87 - 1,68 (m, 2 H), 1,65 - 1,53 (m, 2 H), 1,43 - 1,10 (m, 4 H).

Ejemplo 7: ácido 4-(1-(6-(4-(trifluorometil)encil)-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero individual desconocido) (E7)

10 [0562]



Procedimiento A:

15

[0563] El compuesto del título (**E7**) (54 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de ésteres (Método B) partiendo de 4-(1-(6-(4-(trifluorometil)encil)-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D122b) (100 mg). (LiOH: 4 equiv.; Tiempo de reacción: 18 horas; TA)

MS: (ES/+) m/z: 473,4 [MH⁺] C₂₆H₂₇F₃N₂O₃ requiere 472,20

20 HPLC quiral: [DAICEL AD-H; Fase móvil A: 90 % de n-heptano (+0,2 % de TFA), B: 10 % de EtOH; DAD: 245 nm]:

Tiempo de retención máximo: 18,97 min.

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,74 - 7,35 (m, 5 H), 7,26 (s a, 1 H), 3,86 (d, J = 14,1 Hz, 1 H), 3,38 (d, J = 14,1 Hz, 1 H), 3,08 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 2,91 (d, J = 9,8 Hz, 1 H), 2,27 (s a, 1 H), 2,05 (t, J = 11,2 Hz, 1 H), 1,84 (s a, 1 H), 1,50 - 1,24 (m, 4 H), 1,14 (s a, 1 H), 0,98 (d, J = 12,7 Hz, 1 H), 0,53 - 0,23 (m, 4 H)

25

Procedimiento B:

[0564] El 4-(1-(6-(4-(trifluorometil)encil)-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D123) (17,7 g, 36,38 mmol) se repartió entre dioxano (485 ml) y agua (242 ml) antes de la adición de LiOH H₂O (6,1 g, 145,5 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 10 h. Se añadió agua (200 ml) seguido de la adición de ácido acético (5,27 ml). El dioxano se retiró por evaporación y se añadió ácido acético hasta que el pH de la solución acuosa alcanzó el valor de ~ 4. El sólido de color blanco se filtró a partir de la reacción y se secó al vacío durante una noche y a continuación 24 horas al vacío a 40 °C proporcionando el compuesto del título (**E7**) (16,7 g).

30

MS: (ES/+) m/z: 473,3 [MH⁺] C₂₆H₂₇F₃N₂O₃ requiere 472,20

35 HPLC quiral: [DAICEL AD-H; Fase móvil A: 90 % de n-heptano (+0,2 % de TFA), B: 10 % de EtOH; DAD: 245 nm]:

Tiempo de retención máximo: 19,07 min.

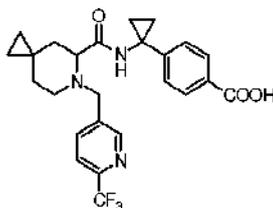
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,92 - 12,51 (m, 1 H), 8,83 - 8,62 (m, 1 H), 7,85 - 7,75 (m, 2 H), 7,74 - 7,57 (m, 4 H), 7,26 - 7,14 (m, 2 H), 3,87 - 3,72 (m, 1 H), 3,27 - 3,20 (m, 1 H), 2,99 - 2,86 (m, 1 H), 2,79 - 2,69 (m, 1 H), 2,19 - 1,98 (m, 2 H), 1,86 - 1,70 (m, 1 H), 1,32 - 1,07 (m, 5 H), 0,94 - 0,82 (m, 1 H), 0,46-0,17 (m, 4 H).

40

Ejemplo 8: ácido 4-(1-(6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero individual desconocido) (E8)

[0565]

45



[0566] El compuesto del título (**E8**) (35 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de ésteres (Método D) partiendo de 4-(1-(6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D124) (47 mg). (LiOH: 4 equiv.; Tiempo de reacción: 5 horas; TA)

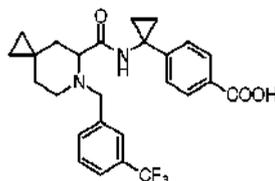
50

MS: (ES/+) m/z: 474,2 [MH⁺] C₂₅H₂₆F₃N₃O₃ requiere 473,19

RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm): 8,74 (s, 1 H), 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 3,88 (d, J = 14,2 Hz, 1 H), 3,39 (d, J = 14,2 Hz, 2 H), 3,06 (dd, J = 2,7, 10,5 Hz, 1 H), 2,84 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 2,37 - 2,12 (m, 2 H), 2,04 - 1,88 (m, 1 H), 1,45 - 1,14 (m, 6 H), 0,94 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 0,51 - 0,28 (m, 4H).

Ejemplo 9: ácido 4-(1-(6-(3-(trifluorometil)encil)-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero individual desconocido) (E9)

[0567]



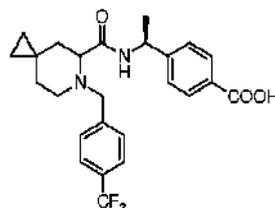
[0568] El compuesto del título (E9) (39 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de ésteres (Método D) partiendo de 4-(1-(6-(3-(trifluorometil)encil)-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (enantiómero individual desconocido) (D125) (60,7 mg). (LiOH H₂O: 4 equiv.; tiempo de reacción: 18 horas)

MS: (ES/+) m/z: 473,2 [MH⁺] C₂₆H₂₇F₃N₂O₃ requiere 472,20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,90 - 12,63 (m, 1 H), 8,71 - 8,64 (m, 1 H), 7,81 - 7,74 (m, 2 H), 7,72 - 7,66 (m, 2 H), 7,64 - 7,55 (m, 2 H), 7,22 - 7,11 (m, 2 H), 3,77 - 3,66 (m, 1 H), 3,60 - 3,47 (m, 1 H), 3,22 - 3,11 (m, 1 H), 3,03 - 2,95 (m, 1 H), 2,39 - 2,29 (m, 1 H), 2,25 - 2,11 (m, 1 H), 1,76 - 1,64 (m, 1 H), 1,31 - 1,19 (m, 3 H), 1,19 - 1,07 (m, 3 H), 1,07 - 0,91 (m, 2 H), 0,73 - 0,59 (m, 1 H), 0,26 - 0,17 (m, 1 H).

Ejemplo 10: ácido 4-((1S)-1-(6-(4-(trifluorometil)encil)-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)etil)benzoico (diastereoisómero individual desconocido) (E10)

[0569]



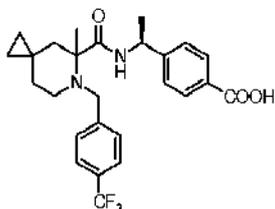
[0570] El compuesto del título (E10) (6,4 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de ésteres (Método B) partiendo de 4-((1S)-1-(6-(4-(trifluorometil)encil)-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)etil)benzoato de 4-(trifluorometil)encilo (D129) (15 mg). (LiOH H₂O: 4 equiv.; Tiempo de reacción: 18 horas)

MS: (ES/+) m/z: 461 [MH⁺] C₂₅H₂₇F₃N₂O₃ requiere 460,20

RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm): 7,98 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,71 - 7,51 (m, 4 H), 7,44 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 5,21 - 5,02 (m, 1 H), 4,00 - 3,79 (m, 1 H), 3,11 - 2,96 (m, 1 H), 2,95 - 2,79 (m, 1 H), 2,34 - 2,06 (m, 2 H), 2,04 - 1,87 (m, 1 H), 1,47 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,38 - 1,23 (m, 1 H), 1,23 - 1,08 (m, 1 H), 1,00 - 0,81 (m, 2 H), 0,48 - 0,24 (m, 4 H)

Ejemplo 11: ácido 4-((1S)-1-(5-metil-6-(4-(trifluorometil)encil)-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)etil)benzoico (mezcla de diastereoisómeros) (E11)

[0571]



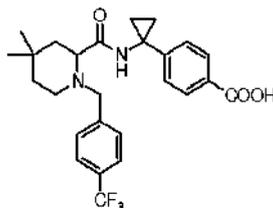
[0572] El compuesto del título (**E11**) (4,5 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de ésteres (Método B) partiendo de 4-((1S)-1-(5-metil-6-(4-(trifluorometil)bencil)-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D130) (19 mg). (LiOH H₂O: 4 equiv.; tiempo de reacción: 18 horas)

MS: (ES/+) m/z: 475,4 [MH⁺] C₂₆H₂₉F₃N₂O₃ requiere 474,21

- 5 RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm): 7,96 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,68 (s, 2 H), 7,56 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,47 - 7,31 (m, 2 H), 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 5,11 - 4,94 (m, 1 H), 3,51 (t, J = 13,4 Hz, 1 H), 2,73 (dd, J = 12,0, 19,8 Hz, 1 H), 2,65 - 2,46 (m, 1 H), 2,37 - 2,18 (m, 1 H), 2,05 (t, J = 12,0 Hz, 1 H), 1,58 - 1,24 (m, 7 H), 1,18 - 1,00 (m, 1 H), 0,94 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 0,49 (s a, 2 H), 0,27 (d, J = 6,8 Hz, 2 H).

- 10 **Ejemplo 12: ácido 4-(1-(4,4-dimetil-1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero individual desconocido) (E12)**

[0573]



15

[0574] El compuesto del título (**E12**) (88,4 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de ésteres (Método C) partiendo de 4-(1-(4,4-dimetil-1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (enantiómero 2) (D131b) (141 mg). (LiOH H₂O: 4 equiv.; tiempo de reacción: 18 horas)

MS: (ES/+) m/z: 475,4 [MH⁺] C₂₆H₂₉F₃N₂O₃ requiere 474,21

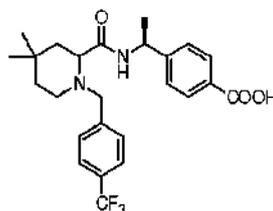
HPLC quiral: [DAICEL AD-H; Fase móvil A: 70 % de n-heptano (+0,1 % de AcOH), B: 30 % de EtOH; DAD: 245 nm];

Tiempo de retención máximo: 11,4 min.

- 20 RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,97 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,41 (d, J = 7,4 Hz, 3 H), 7,27 (s a, 2 H), 3,82 (d, J = 14,0 Hz, 1 H), 3,29 (d, J = 13,5 Hz, 1 H), 3,10 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 2,73 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 2,23 (s a, 1 H), 1,81 (d, J = 13,1 Hz, 1 H), 1,49 (t, J = 12,1 Hz, 2 H), 1,42-1,27 (m, 4 H), 1,13 (s a, 1 H), 1,05 - 0,92 (m, 6 H)

- 30 **Ejemplo 13: ácido 4-((1S)-1-(4,4-dimetil-1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoico (diastereoisómero individual desconocido) (E13)**

[0575]



35

[0576] El compuesto del título (**E13**) (54,6 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de ésteres (Método C) partiendo de 4-((1S)-1-(4,4-dimetil-1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (diastereoisómero 2) (D132b) (69 mg). (LiOH H₂O: 4 equiv.; tiempo de reacción: 18 horas)

MS: (ES/+) m/z: 463,4 [MH⁺] C₂₅H₂₉F₃N₂O₃ requiere 462,21

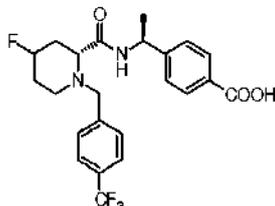
HPLC quiral: [DAICEL AD-H; Fase móvil A: 70 % de n-heptano (+0,1 % de DEA), B: 30 % de EtOH; DAD: 235 nm];

Tiempo de retención máximo: 10,4 min.

40

Ejemplo 14: ácido 4-((1S)-1-((2R)-4-fluoro-1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoico (mezcla de diastereoisómeros) (E14)**[0577]**

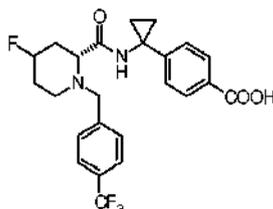
5



[0578] El compuesto del título (**E14**) (42 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de ésteres (Método D) partiendo de 4-((1S)-1-((2R)-4-fluoro-1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D133) (62 mg). (LiOH H₂O:4 equiv.; tiempo de retención: 5 horas) MS: (ES/+) m/z: 471,3 [MH⁺] C₂₃H₂₄F₄N₂O₃ requiere 452,17 RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm): 7,99 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,66 - 7,36 (m, 6 H), 5,18 - 5,04 (m, 1 H), 3,88 - 3,76 (m, 1 H), 2,80 - 2,67 (m, 1 H), 2,55 - 2,35 (m, 1 H), 2,19 - 1,75 (m, 4 H), 1,49 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,14 (d, J = 6,1 Hz, 3 H).

Ejemplo 15: ácido 4-((1R)-1-((2R)-4-fluoro-1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoico (mezcla de diastereoisómeros) (E15)**[0579]**

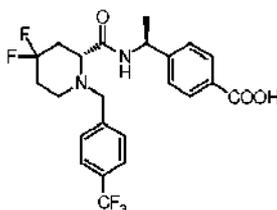
20



[0580] El compuesto del título (**E15**) (15,8 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de ésteres (Método D) partiendo de 4-((1R)-1-((2R)-4-fluoro-1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D134) (25 mg). (LiOH H₂O: 4 equiv.; tiempo de retención: 5 horas) MS: (ES/+) m/z: 471,3 [MH⁺] C₂₃H₂₄F₄N₂O₃ requiere 452,17 RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm): 7,91 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,69 - 7,53 (m, 4 H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 5,06 - 4,91 (m, 1 H), 3,84 (d, J = 13,7 Hz, 1 H), 3,24 (s a, 1 H), 2,72 (d, J = 11,8 Hz, 1 H), 2,42 (s a, 1 H), 2,22 - 1,77 (m, 3H), 1,47 - 1,16 (m, 6 H).

Ejemplo 16: ácido 4-((S)-1-((R)-4,4-difluoro-1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoico (E16)**[0581]**

35

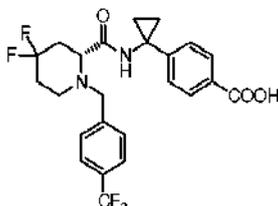


[0582] El compuesto del título (**E16**) (15 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de ésteres (Método D) partiendo de 4-((S)-1-((R)-4,4-difluoro-1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D135) (20 mg). (LiOH H₂O: 4 equiv.; tiempo de reacción: 18 horas) MS: (ES/+) m/z: 471,3 [MH⁺] C₂₃H₂₃F₅N₂O₃ requiere 470,16 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,63 - 8,54 (m, 1 H), 7,87 - 7,77 (m, 2 H), 7,74 - 7,63 (m, 2 H), 7,60 - 7,51 (m, 2H), 7,40 - 7,27 (m, 2 H), 5,06 - 4,92 (m, 1 H), 3,76 (d, J = 13,8 Hz, 1 H), 3,37 - 3,32 (1 H con disolvente residual),

3,23 - 3,10 (m, J = 7,1 Hz, 1 H), 2,85 - 2,74 (m, J = 11,7 Hz, 1 H), 2,32 - 2,04 (m, 3 H), 2,05 - 1,83 (m, 2 H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3 H).

5 **Ejemplo 17: ácido (R)-4-(1-(4,4-difluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoico (E17)**

[0583]



10

Procedimiento A:

15 **[0584]** El 4-(1-(4,4-difluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de (R)-metilo (D136) (30 mg, 60,4 mmol) se repartió entre dioxano (2 ml) y agua (2 ml) antes de la adición de LiOH H₂O (10 mg, 242 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 18 horas y a continuación el dioxano se retiró por evaporación. La solución acuosa se cargó en un cartucho Porapak de fase inversa (5 g) eluyendo con H₂O (con CH₃CO₂H al 0,1 %) y a continuación con MeCN (con CH₃CO₂H al 0,1 %). Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron a 19 mg de mezcla racémica que se sometió a separación de HPLC quiral (Condiciones de cromatografía preparativa: Columna: DAICEL AD-H; Fase móvil: n-heptano/EtOH/TFA al 60%/40%/0,1 % en v/v, Caudal 10 ml/min; DAD: 245 nm). Las fracciones recogidas, después de la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título (**E17**) (11 mg).

MS: (ES/+) m/z: 483,3 [MH⁺] C₂₄H₂₃F₅N₂O₃ requiere 482,16

HPLC quiral [DAICEL AD-H; Fase móvil A: 60 % de n-heptano (+0,2 % de TFA), B: 40 % de IPA; DAD: 245 nm]:

Tiempo de retención máximo: 15,6 min.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13,00 - 12,49 (m, 1 H), 9,18 - 8,93 (m, 1 H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,72 (s a, 2 H), 7,64 (s a, 2 H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 3,99 - 3,84 (m, 1 H), 3,38 - 3,23 (m, 2 H), 2,97 - 2,80 (m, 1 H), 2,44 - 2,12 (m, 3 H), 2,10 - 1,89 (m, 2 H), 1,38 - 1,13 (m, 4 H)

Procedimiento B:

30

35 **[0585]** A una solución de 4-(1-(4,4-difluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (enantiómero 2) (D137b) (127 mg, 0,25 mmol) en dioxano (3 ml) y agua (3 ml) se añadió LiOH H₂O (43 mg, 1,02 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a TA durante 16 h. El dioxano se retiró por evaporación y a continuación se añadió ácido acético a la fase acuosa hasta que la solución alcanzó el valor de pH~4. El sólido se retiró por filtración y se disolvió en DMF/DMSO. La mezcla se cargó en un cartucho de SNAP-C₁₈ gold (15 g) y se eluyó con una mezcla H₂O que contenía AcOH (0,1 %)/CH₃CN que contenía AcOH (0,1 %) de 10/90 a 0/100. Las fracciones recogidas se evaporaron al vacío para proporcionar un residuo que se recogió en una mezcla sol. sat. de NH₄Cl/EtOAc (15/15 ml) y se extrajo con AcOEt (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (**E17**) (85 mg).

40 MS: (ES/+) m/z: 483 [MH⁺] C₂₄H₂₃F₅N₂O₃ requiere 482,16

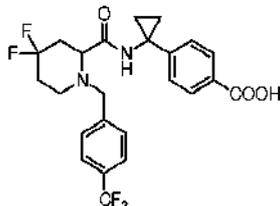
HPLC quiral [DAICEL AD-H; Fase móvil A: 60 % de n-heptano (+0,2 % de TFA), B: 40 % de IPA; DAD: 245 nm]:

Tiempo de retención máximo: 15,6 min.

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,74 (s a, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 7,82 - 7,75 (m, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,74 - 7,66 (m, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,66 - 7,58 (m, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,26 - 7,15 (m, J = 8,8 Hz, 2 H), 3,82 (d, J = 14,2 Hz, 1 H), 3,39 (d, J = 14,2 Hz, 1 H), 3,20 - 3,09 (m, 1 H), 2,82 (m, 1 H), 2,36 - 2,15 (m, 3 H), 1,96 (m, 2 H), 1,30 - 1,11 (m, 4 H).

Ejemplo 18: ácido 4-(1-(4,4-difluoro-1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero individual) (E18)**[0586]**

5



[0587] A una solución de 4-(1-(4,4-difluoro-1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (enantiómero 1) (D137a) (140 mg, 0,28 mmol) en dioxano (3 ml) y agua (3 ml) se añadió LiOH H₂O (47 mg, 1,12 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a TA durante 16 h. El dioxano se retiró por evaporación y a continuación se añadió a la fase acuosa hasta que la solución alcanzó el valor de pH~4. El sólido se retiró por filtración y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (**E18**) (90 mg)

10

MS: (ES/+) m/z: 482,8 [MH⁺] C₂₄H₂₃F₅N₂O₃ requiere 482,16

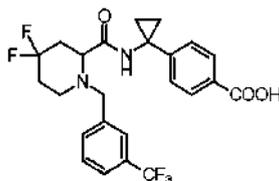
HPLC quiral [DAICEL AD-H; Fase móvil A: 60 % de n-heptano (+0,2 % de TFA), B: 40 % de IPA; DAD: 245 nm]:

15

Tiempo de retención máximo: 9,1 min.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,95 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,74 - 7,67 (m, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,67 - 7,58 (m, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,17 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 3,82 (d, J = 13,7 Hz, 1 H), 3,38 (d, J = 14,2 Hz, 1 H), 3,16 (dd, J = 5,4, 8,8 Hz, 1 H), 2,82 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 2,36 - 2,14 (m, 3 H), 2,03 - 1,88 (m, 2 H), 1,30 - 1,21 (m, 2 H), 1,21 - 1,07 (m, 2 H)

20

Ejemplo 19: ácido 4-(1-(4,4-difluoro-1-(3-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero individual) (E19)**[0588]**

25

[0589] A una solución de 4-(1-(4,4-difluoro-1-(3-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (enantiómero 1) (D138a) (35 mg, 0,07 mmol) en dioxano (3 ml) y agua (1 ml) se añadió LiOH H₂O (12 mg, 0,28 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a TA durante 4 h. El dioxano se retiró por evaporación y a continuación se añadió HCl 2 M a la fase acuosa hasta que la solución alcanzó el valor de pH~4. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (40 ml), los extractos orgánicos se lavaron con agua (10 ml), se secaron Na₂SO₄ y se evaporaron hasta obtener el compuesto del título (**E19**) (34 mg)

30

MS: (ES/+) m/z: 483 [MH⁺] C₂₄H₂₃F₅N₂O₃ requiere 482,16

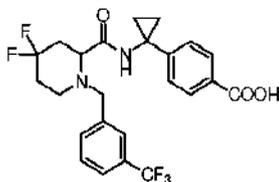
HPLC quiral [DAICEL AD-H; Fase móvil A: 60 % de n-heptano (+0,2 % de TFA), B: 40 % de IPA; DAD: 245 nm]:

35

Tiempo de retención máximo: 9,0 min.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,60 (s, 1 H), 7,57 - 7,44 (m, 3 H), 7,36 (s, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 3,83 (s, 1 H), 3,43 (s, 1 H), 3,32 - 3,24 (m, 1 H), 3,04 - 2,95 (m, 1 H), 2,52 (t, J = 10,3 Hz, 1 H), 2,45 - 2,33 (m, 1 H), 2,31 - 2,14 (m, 1 H), 2,06 - 1,90 (m, 2 H), 1,41 - 1,35 (m, 2 H), 1,33 - 1,21 (m, 3 H)

40

Ejemplo 20: ácido 4-(1-(4,4-difluoro-1-(3-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero individual) (E20)**[0590]**

45

[0591] El compuesto del título (**E20**) (37 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento informado en el Ejemplo 19 partiendo de 4-(1-(4,4-difluoro-1-(3-(trifluorometil)bencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (enantiómero 2) (D138b) (45 mg).

MS: (ES/+) m/z: 483 [MH⁺] C₂₄H₂₃F₅N₂O₃ requiere 482,16

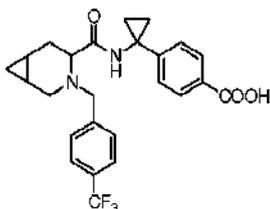
5 HPLC quiral [DAICEL AD-H; Fase móvil A: 70 % de n-heptano (+0,2 % de TFA), B: 30 % de IPA; DAD: 245 nm]: Tiempo de retención máximo: 10,2 min.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,98 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,63 - 7,58 (m, 1 H), 7,56 - 7,44 (m, 3 H), 7,36 (s, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 3,88 - 3,80 (m, 1 H), 3,45 - 3,37 (m, 1 H), 3,31 - 3,22 (m, 1 H), 3,04 - 2,93 (m, 1 H), 2,57 - 2,47 (m, 1 H), 2,44 - 2,32 (m, 1 H), 2,31 - 2,17 (m, 1 H), 2,05 - 1,90 (m, 2 H), 1,42 - 1,34 (m, 2 H), 1,33 - 1,20 (m, 4 H)

10 **Ejemplo 21: ácido 4-(1-(3-(4-(trifluorometil)bencil)-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-4-carboxamido)ciclopropil)benzoico (mezcla racémica) (E21)**

[0592]

15



[0593] El compuesto del título (**E21**) (19 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de ésteres (Método D) partiendo de 4-(1-(3-(4-(trifluorometil)bencil)-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-4-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D139) (25 mg). (LiOH H₂O: 4 equiv.; tiempo de reacción: 10 horas)

20

MS: (ES/+) m/z: 457,1 [MH⁺] C₂₅H₂₅F₃N₂O₃ requiere 458,18

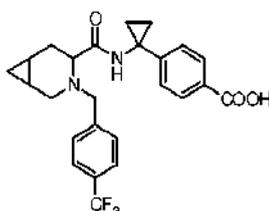
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,74 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 7,78 (dd, J = 1,5, 8,3 Hz, 2 H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,20 - 7,04 (m, 2 H), 3,70 (d, J = 13,7 Hz, 1 H), 3,56 (d, J = 13,7 Hz, 1 H), 3,16 (dd, J = 5,6, 12,5 Hz, 1 H), 2,98 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 2,35-2,29 (m, 1 H), 2,18 (td, J = 6,8, 13,3 Hz, 1 H), 1,68 (d, J = 14,2 Hz, 1 H), 1,27 - 1,22 (m, 2 H), 1,19 - 1,06 (m, 2 H), 0,98 (d, J = 18,6 Hz, 2 H), 0,67 (dt, J = 4,4, 7,6 Hz, 1 H), 0,22 (d, J = 4,4 Hz, 1 H).

25

Ejemplo 22: ácido 4-(1-(3-(4-(trifluorometil)bencil)-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-4-carboxamido)ciclopropil)benzoico (diastereoisómero individual desconocido con estereoquímica relativa anti) (E22)

30

[0594]



[0595] El compuesto del título (**E22**) (65 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de ésteres (Método D) partiendo de 4-(1-(3-(4-(trifluorometil)bencil)-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-4-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D140a) (72 mg). (LiOH H₂O: 4 equiv.; tiempo de reacción: 10 horas)

35

MS: (ES/+) m/z: 457,1 [MH⁺] C₂₅H₂₅F₃N₂O₃ requiere 458,18

HPLC quiral: [Regis Welk 01 (SS); Fase móvil A: 70 % de n-heptano (+0,1 % de AcOH), B: 30 % de IPA; DAD: 254 nm]: Tiempo de retención máximo: 30 min

40

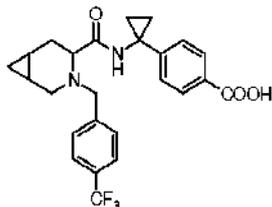
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13,31 - 12,10 (m, 1 H), 8,69 - 8,59 (m, 1 H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,74 - 7,65 (m, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,65 - 7,55 (m, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 3,70 (d, J = 14,2 Hz, 1 H), 3,56 (d, J = 14,2 Hz, 1 H), 3,16 (dd, J = 6,8, 12,2 Hz, 1 H), 2,98 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 2,31 (dd, J = 3,9, 12,2 Hz, 1 H), 2,18 (td, J = 6,7, 13,9 Hz, 1 H), 1,73 - 1,64 (m, 1 H), 1,28 - 1,20 (m, 2 H), 1,19 - 1,12 (m, 1 H), 1,09 (dt, J = 3,2, 6,2 Hz, 1 H), 1,06 - 0,92 (m, 2 H), 0,67 (dt, J = 4,4, 8,3 Hz, 1 H), 0,22 (c, J = 4,4 Hz, 1 H)

45

Ejemplo 23: ácido 4-(1-(3-(4-(trifluorometil)encil)-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-4-carboxamido)ciclopropil)benzoico (diastereoisómero individual desconocido con estereoquímica relativa anti) (E23)

[0596]

5



[0597] El compuesto del título (**E23**) (56 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de ésteres (Método D) partiendo de 4-(1-(3-(4-(trifluorometil)encil)-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-4-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D140b) (74 mg). (LiOH H₂O: 4 equiv.; tiempo de reacción: 10 horas)

10

MS: (ES/+) m/z: 457,1 [MH⁺] C₂₅H₂₅F₃N₂O₃ requiere 458,18

HPLC quiral: [Regis Welk 01 (SS); Fase móvil A: 70 % de n-heptano (+0,1 % de AcOH), B: 30 % de IPA; DAD: 254 nm]: Tiempo de retención máximo: 30,3 min

15

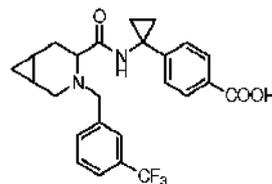
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,64 (s a, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,72 - 7,65 (m, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,63 - 7,55 (m, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 3,74 - 3,66 (m, 1 H), 3,61 - 3,53 (m, 1 H), 3,16 (dd, J = 6,8,12,2 Hz, 1 H), 2,98 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 2,31 (dd, J = 4,2, 12,5 Hz, 1 H), 2,18 (td, J = 6,7,13,9 Hz, 1 H), 1,73 - 1,64 (m, 1 H), 1,28 - 1,21 (m, 2 H), 1,19 - 1,13 (m, 1 H), 1,12 - 1,06 (m, 1 H), 1,06 - 0,92 (m, 2 H), 0,67 (dt, J = 4,2, 8,2 Hz, 1 H), 0,22 (c, J = 4,6 Hz, 1 H).

20

Ejemplo 24: ácido 4-(1-(3-(3-(trifluorometil)encil)-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-4-carboxamido)ciclopropil)benzoico (mezcla racémica) (E24)

[0598]

25



[0599] El compuesto del título (**E24**) (32 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de ésteres (Método D) partiendo de 4-(1-(3-(3-(trifluorometil)encil)-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-4-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D141) (53 mg). (LiOH H₂O: 4 equiv.; tiempo de reacción: 18 horas)

30

MS: (ES/+) m/z: 459,2 [MH⁺] C₂₅H₂₅F₃N₂O₃ requiere 458,18

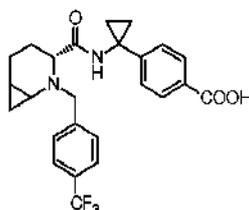
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,81 - 12,62 (m, 1 H), 8,77 - 8,56 (m, 1 H), 7,99 - 7,45 (m, 5 H), 7,27 - 7,08 (m, 2 H), 3,80 - 3,66 (m, 1 H), 3,61 - 3,49 (m, 1 H), 3,24 - 3,11 (m, 1 H), 3,03 - 2,94 (m, 1 H), 2,39 - 2,29 (m, 1 H), 2,26 - 2,10 (m, 1 H), 1,75 - 1,58 (m, 1 H), 1,33 - 1,21 (m, 2 H), 1,19 - 1,07 (m, 2 H), 1,05 - 0,90 (m, 2 H), 0,73 - 0,61 (m, 1 H), 0,26-0,17 (m, 1 H).

35

Ejemplo 25: ácido 4-(1-((3R)-2-(4-(trifluorometil)encil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxamido)ciclopropil)benzoico (mezcla de diastereoisómeros) (E25)

[0600]

40



[0601] El compuesto del título (**E25**) (4,9 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de ésteres (Método D) partiendo de 4-(1-((3R)-2-(4-(trifluorometil)encil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-

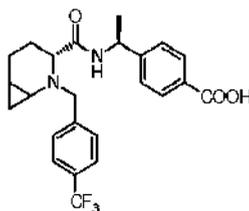
carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (mezcla de diastereoisómeros) (D142) (6,8 mg). (LiOH H₂O: 4 equiv.; tiempo de reacción: 10 horas)

MS: (ES/+) m/z: 459,1 [MH⁺] C₂₅H₂₅F₃N₂O₃ requiere 458,18

5 RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm): 8,02 - 7,84 (m, 2 H), 7,67 (m, 5 H), 7,31 - 7,16 (m, 2 H), 3,92 (s, 1 H), 3,85 (s, 1 H), 3,15 - 2,91 (m, 1 H), 2,66 - 0,82 (m, 10 H con disolvente residual), 0,64 - 0,39 (m, 2 H).

Ejemplo 26: ácido 4-((1S)-1-((3R)-2-(4-(trifluorometil)encil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxamido)etil)benzoico (mezcla de diastereoisómeros) (E26)

10 [0602]



15 [0603] Del compuesto del título (E26) (7,2 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de ésteres (Método D) partiendo de 4-((1S)-1-((3R)-2-(4-(trifluorometil)encil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxamido)etil)benzoato de metilo (mezcla de diastereoisómeros) (D143) (10 mg). (LiOH H₂O: 4 equiv.; tiempo de reacción: 10 horas)

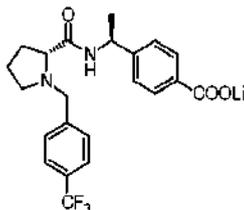
MS: (ES/+) m/z: 447,2 [MH⁺] C₂₄H₂₅F₃N₂O₃ requiere 446,18

20 RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm): 7,99 (t, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,74 - 7,29 (m, 7 H), 5,06 (m, 1 H), 4,03 - 3,69 (m, 2 H), 3,11 - 2,93 (m, 1 H), 2,58 - 0,77 (9 H con disolvente residual), 0,52 (m, 2 H).

Ejemplo 27: 4-((S)-1-((R)-1-(4-(trifluorometil)encil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio (E27)

[0604]

25



30 [0605] El compuesto del título (E27) (47 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de ésteres (Método A) partiendo de 4-((S)-1-((R)-1-(4-(trifluorometil)encil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D144) (50 mg). (LiOH H₂O: 1,2 equiv.; tiempo de reacción: 5 horas; 70 °C)

MS: (ES/+) m/z: 421,2 [M-Li+2H⁺] C₂₂H₂₂F₃LiN₂O₃ requiere 426,17

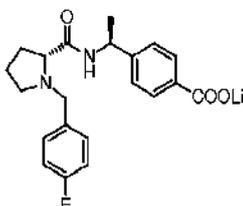
HPLC quiral [Phenomenex Lux Celulosa-1; Fase móvil A: 70 % de n-hexano (+0,5 % de TFA), B: 30 % de EtOH; DAD: 230 nm] : Tiempo de retención máximo: 8,15 min.

35 RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm): 7,95 - 7,90 (m, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,69 - 7,63 (m, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,60 - 7,55 (m, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,33 - 7,27 (m, J = 7,8 Hz, 2 H), 4,97 - 4,90 (m, 1 H), 3,88 (d, J = 13,2 Hz, 1 H), 3,74 (d, J = 12,7 Hz, 1 H), 3,22 (dd, J = 4,4, 9,8 Hz, 1 H), 3,18 - 3,11 (m, 1 H), 2,49 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 2,21 (s a, 1 H), 1,87 - 1,76 (m, 3 H), 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 3 H)

Ejemplo 28: 4-((S)-1-((R)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio (E28)

[0606]

40



[0607] El compuesto del título (**E28**) (13 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de ésteres (Método A) partiendo de 4-((S)-1-((R)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D145) (22 mg). (LiOH H₂O: 1,2 equiv.; tiempo de reacción: 5 horas; 70 °C)

MS: (ES/+) m/z: 370,9 [M-Li+2H⁺] C₂₁H₂₂FLiN₂O₃ requiere 376,18

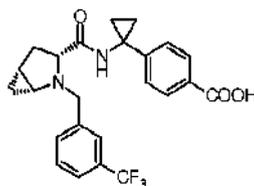
5 HPLC quiral [DAICEL OD-H; Fase móvil A: 70 % de n-hexano (+0,5 % de TFA), B: 30 % de EtOH; DAD: 230 nm]:
Tiempo de retención máximo: 8,7 min.

RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm): 7,97 - 7,89 (m, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,37 (dd, J = 5,9, 8,3 Hz, 2 H), 7,32 - 7,26 (m, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,07 (t, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,96 - 4,90 (m, 1 H), 3,77 (d, J = 12,7 Hz, 1 H), 3,66 (d, J = 12,7 Hz, 1 H), 3,23 - 3,06 (m, 2 H), 2,57 - 2,37 (m, 1 H), 2,27-2,10 (m, 1 H), 1,89 - 1,68 (m, 3 H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 3 H)

10 **Ejemplo 29: ácido 4-(1-((1R,3R,5R)-2-(3-(trifluorometil)bencil)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamido)ciclopropil)benzoico (diastereoisómero sin) (E29)**

[0608]

15



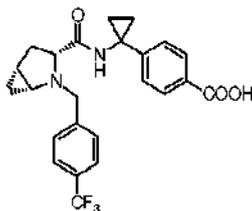
[0609] El compuesto del título (**E29**) (52 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de ésteres (Método D) partiendo de 4-(1-((3R)-2-(3-(trifluorometil)bencil)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D146) (60 mg). (LiOH H₂O: 4 equiv.; tiempo de reacción: 18 horas)

MS: (ES/+) m/z: 445,2 [MH⁺] C₂₄H₂₃F₃N₂O₃ requiere 444,17

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,85 - 12,69 (m, 1 H), 8,41 - 8,32 (m, 1 H), 7,91 - 7,81 (m, 2 H), 7,80 - 7,71 (m, 2 H), 7,70 - 7,54 (m, 2 H), 7,06 - 6,96 (m, 2 H), 4,08 - 3,95 (m, 1 H), 3,87 - 3,75 (m, 1 H), 3,59 - 3,48 (m, 1 H), 2,80 - 2,70 (m, 1 H), 2,20 - 2,08 (m, 1 H), 2,04 - 1,94 (m, 1 H), 1,48 - 1,38 (m, 1 H), 1,32 - 1,23 (m, 1 H), 1,22 - 1,13 (m, 1 H), 1,12 - 1,01 (m, 2 H), 0,53 - 0,41 (m, 1 H), 0,25 - 0,12 (m, 1 H).

Ejemplo 30: ácido 4-(1-((1R,3R,5R)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamido)ciclopropil)benzoico (E30)

30 **[0610]**



[0611] El compuesto del título (**E30**) (2,25 g) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de ésteres (Método D) partiendo de 4-(1-((1 R,3R,5R)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D147) (2,4 g) MS: (ES/+) m/z: 445 [MH⁺] C₂₃H₂₃F₃N₂O₃ requiere 444,17

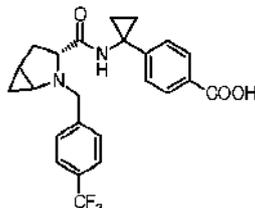
HPLC quiral [Regis Welk 01 (SS); Fase móvil A: 70 % de n-heptano (+0,1 % de AcOH), B: 30 % de IPA; DAD: 245 nm]: Tiempo de retención máximo: 32,8 min.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,73 (s a, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,92 - 7,62 (m, 6 H), 7,01 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 4,01 (d, J = 13,8 Hz, 1 H), 3,79 (d, J = 13,3 Hz, 1 H), 3,54 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 2,82 - 2,65 (m, 1 H), 2,28 - 2,11 (m, 1 H), 2,09 - 1,92 (m, 1 H), 1,50 - 1,37 (m, J = 3,5 Hz, 1 H), 1,35 - 1,24 (m, J = 5,9 Hz, 1 H), 1,23 - 0,99 (m, 3 H), 0,55 - 0,38 (m, J = 7,0 Hz, 1 H), 0,28 - 0,09 (m, 1 H)

Ejemplo 31: ácido 4-(1-((3*R*)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamido)ciclopropil)benzoico (diastereoisómero individual desconocido) (E31)

[0612]

5



[0613] El compuesto del título (**E31**) (46 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de ésteres (Método C) partiendo de 4-(1-((3*R*)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (diastereoisómero 2) (D148) (100 mg). (LiOH H₂O: 4 equiv.; tiempo de reacción: 18 horas)

10

MS: (ES/+) m/z: 445,3 [MH⁺] C₂₄H₂₃F₃N₂O₃ requiere 444,17

HPLC quiral [DAICEL AD-H; Fase móvil A: 60 % de n-heptano (+0,1 % TFA), B: 40 % de IPA; DAD: 245 nm]: Tiempo de retención máximo: 12,91 min.

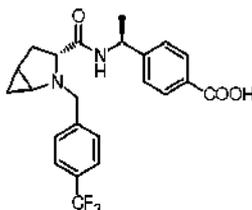
15

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,50 - 8,09 (s a, 1 H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,91 - 7,78 (m, 1 H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 2 H), 7,31 - 7,14 (m, 2 H), 3,77 (d, J = 13,0 Hz, 1 H), 3,66 - 3,41 (m, 1 H), 2,97 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 2,70 (s a, 1 H), 2,54 (dd, J = 8,1, 12,5 Hz, 1 H), 2,09 - 1,93 (m, 1 H), 1,54-1,35 (m, 2 H), 1,36 - 1,21 (m, 2 H), 1,21 - 1,11 (m, 1 H), 0,63 (s a, 1 H), 0,36-0,20 (m, 1 H)

20

Ejemplo 32: ácido 4-((1*S*)-1-((3*R*)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamido)etil)benzoico (mezcla de diastereoisómeros) (E32)

[0614]



25

[0615] El compuesto del título (**E32**) (12,3 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de ésteres (Método C) partiendo de 4-((1*S*)-1-((3*R*)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D149) (14 mg). (LiOH H₂O: 4 equiv.; tiempo de reacción: 18 horas)

30

MS: (ES/+) m/z: 433,4 [MH⁺] C₂₃H₂₃F₃N₂O₃ requiere 432,17

HPLC quiral [DAICEL AD-H; Fase móvil A: 70 % de n-heptano, 0,2 % (+TFA), B: 30 % de EtOH; DAD: 245 nm]: Tiempo de retención del pico 1: 10,28 min; tiempo de retención del pico 2: 11,35 min.

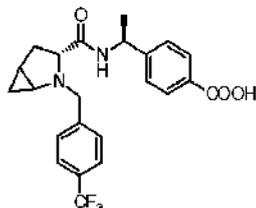
35

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,09 (d, J = 7,8 Hz, 4 H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,71 - 7,61 (m, 4 H), 7,57 - 7,46 (m, 5 H), 7,44 - 7,36 (m, 4 H), 5,17-4,93 (m, 2 H), 3,99 (d, J = 13,3 Hz, 1 H), 3,83 (d, J = 13,0 Hz, 1 H), 3,76 (d, J = 13,3 Hz, 1 H), 3,64 - 3,47 (m, 2 H), 2,97 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 2,75 - 2,60 (m, 2 H), 2,48 (dd, J = 8,0, 12,6 Hz, 1 H), 2,33 - 2,15 (m, 2 H), 1,99 - 1,85 (m, 1 H), 1,54-1,48 (m, J = 4,3 Hz, 1 H), 1,45 (d, J = 6,7 Hz, 4 H), 1,41 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 0,64 (s a, 1 H), 0,44 (c, J = 7,3 Hz, 1 H), 0,33 - 0,16 (m, 1 H), 0,02 (s a, 1 H).

Ejemplo 33: ácido 4-((1S)-1-((3R)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamido)etil)benzoico (diastereoisómero individual desconocido) (E33)

[0616]

5



[0617] El compuesto del título (**E33**) (62 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de ésteres (Método C) partiendo de 4-((1S)-1-((3R)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamido)etil)benzoato de metilo (diastereoisómero individual 1) (D150) (72 mg). (LiOH H₂O: 4 equiv.; tiempo de reacción: 18 horas)

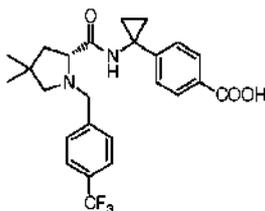
MS: (ES/+) m/z: 433,4 [MH⁺] C₂₃H₂₃F₃N₂O₃ requiere 432,17

HPLC quiral [DAICEL AD-H; Fase móvil A: 70 % de n-heptano (+0,2 % de TFA), B: 30 % de EtOH; DAD: 245 nm]: Tiempo de retención máximo: 10,77 min.

RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 2 H), 7,57 - 7,34 (m, 5 H), 5,18 - (m, 1 H), 3,95 - 3,74 (m, 1 H), 3,70-3,46 (m, 1 H), 3,04 - 2,87 (m, 1 H), 2,83 - 2,61 (m, 1 H), 2,58 - 2,37 (m, 1 H), 1,98 - 1,87 (m, 1 H), 1,66 - 1,60 (m, 1 H), 1,46 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 0,73 - 0,54 (m, 1 H), 0,34 - 0,18 (m, 1 H)

Ejemplo 34: ácido (R)-4-(1-(4,4-dimetil-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoico (E34)

[0618]



[0619] El 4-(1-(4,4-dimetil-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de (R)-metilo (D151) (100 mg, 0,21 mmol) se repartió entre dioxano (2 ml) y agua (2 ml) antes de la adición de LiOH H₂O (35 mg, 0,84 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 18 h. El dioxano se retiró por evaporación y la solución acuosa se acidificó con ácido acético a pH~4 - 5. Precipitó un sólido de color blanco que se filtró, se secó al vacío, a continuación se volvió a disolver en dioxano (2 ml) y agua (2 ml) y se hidrolizó durante un periodo adicional de 5 horas después de la adición de LiOH H₂O (18 mg, 0,42 mmol). El dioxano se retiró por evaporación y la solución acuosa se acidificó con ácido acético a pH~4 - 5. Precipitó un sólido de color blanco que se filtró y se secó al vacío, para proporcionar el compuesto del título (**E34**) (35,5 mg).

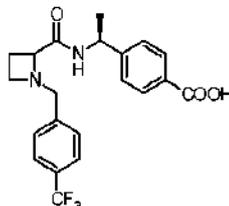
MS: (ES/+) m/z: 461,3 [MH⁺] C₂₅H₂₇F₃N₂O₃ requiere 460,20

RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm): 7,91 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,70 - 7,54 (m, 4 H), 7,22 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 4,92 - 4,74 (m, 1 H), 3,97 - 3,84 (m, 1 H), 3,83 - 3,71 (m, 1 H), 3,00 - 2,89 (m, 1 H), 2,48 - 2,37 (m, 1 H), 2,22 - 2,06 (m, 1 H), 1,82-1,66 (m, 1 H), 1,38 - 1,24 (m, 2 H), 1,19 (s, 3 H), 1,11 (s, 5 H)

Ejemplo 35: ácido 4-((1S)-1-(1-(4-(trifluorometil)bencil)azetidín-2-carboxamido)etil)benzoico (mezcla de diastereoisómeros) (E35)

[0620]

5



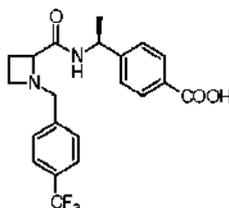
[0621] El compuesto del título (**E35**) (1,6 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de ésteres (Método C) partiendo de 4-((1S)-1-(1-(4-(trifluorometil)bencil)azetidín-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D152a) (6 mg). (LiOH H₂O: 4 equiv.; tiempo de reacción: 18 horas)
MS: (ES/+) m/z: 407,3 [MH⁺] C₂₁H₂₁F₃N₂O₃ requiere 406,15

10

Ejemplo 36: ácido 4-((1S)-1-(1-(4-(trifluorometil)bencil)azetidín-2-carboxamido)etil)benzoico (diastereoisómero individual desconocido) (E36)

15

[0622]



[0623] El compuesto del título (**E36**) (2 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de ésteres (Método C) partiendo de 4-((1S)-1-(1-(4-(trifluorometil)bencil)azetidín-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (diastereoisómero 2) (D152b) (7 mg). (LiOH H₂O: 4 equiv.; tiempo de reacción: 18 horas)
MS: (ES/+) m/z: 407,3 [MH⁺] C₂₁H₂₁F₃N₂O₃ requiere 406,15

20

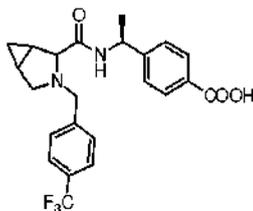
RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 8,02 (s a, 2 H), 7,61 (s a, 2 H), 7,41 (d, J = 5,4 Hz, 3 H), 7,21 (s a, 2 H), 4,96 (s a, 1 H), 3,86 - 3,71 (m, 3 H), 3,43 (s a, 1 H), 3,11 (s a, 1 H), 2,43 (s a, 1 H), 2,07 (s a, 1 H), 1,16 (s a, 3 H)

25

Ejemplo 37: ácido 4-((1S)-1-(3-(4-(trifluorometil)bencil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamido)etil)benzoico (diastereoisómero 2 con estereoquímica relativa sin)

[0624]

30



[0625] A una mezcla de 4-((1S)-1-(3-(4-(trifluorometil)bencil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D153) (84 mg, 0,19 mmol) en una mezcla de dioxano/agua a 1:1, se añadió LiOH H₂O (12 mg, 0,28 mmol) y la reacción se calentó a 150 °C con radiación de microondas durante 5 min. El dioxano se retiró por evaporación y la fase acuosa se acidificó con CH₃CO₂H. El precipitado (58 mg) se retiró por filtración y se sometió a separación con HPLC quiral (Condiciones de cromatografía preparativa: Columna: DAICEL AD-H; Fase móvil: n-heptano/EtOH/TFA al 60%/40%/0,2% en v/v; DAD: 235 nm). La do de evaporación del disolvente del segundo pico eludido a partir de columna quiral, proporcionó el compuesto del título (**E37**) (30 mg) (**E37**) (diastereoisómero 2 con estereoquímica relativa sin): tiempo de retención: 9,28 min

35

40

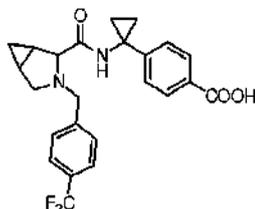
MS: (ES/+) m/z: 433 [MH⁺] C₂₃H₂₃F₃N₂O₃ requiere 432,17

RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm): 8,03 (s, 2 H), 7,66 - 7,55 (m, 4 H), 7,38 (s, 2 H), 5,00 - 4,92 (m, 1 H), 4,55 -

4,47 (m, 1 H), 4,45 - 4,38 (m, 1 H), 4,37 - 4,30 (m, 1 H), 3,68 (s a, 2 H), 2,31 - 2,21 (m, 1 H), 2,02 - 1,90 (m, 1 H), 1,47 (d, $J = 6,9$ Hz, 3 H), 0,96 - 0,88 (m, 1 H), 0,88 - 0,79 (m, 1 H).

5 **Ejemplo 38:** ácido 4-(1-(3-(4-(trifluorometil)encil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero individual desconocido con estereoquímica relativa sin)

[0626]



10

[0627] El compuesto del título (**E38**) (4,8 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de ésteres (Método C) partiendo de 4-(1-(3-(4-(trifluorometil)encil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (diastereoisómero 1) (D154a) (5 mg). (LiOH H₂O: 4 equiv.; tiempo de reacción: 18 horas)

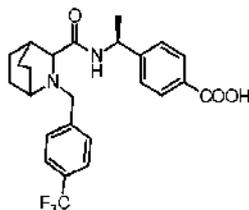
15 MS: (ES/+) m/z: 445 [MH⁺] C₂₄H₂₃F₃N₂O₃ requiere 444,17

HPLC quiral: [ADH- Fase móvil A: 70 % de n-heptano (+0,2 % de TFA), B: 30 % de IPA; DAD: 235 nm]: Tiempo de retención máximo: 10,5 min

20 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm): 7,88 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,64 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,53 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 7,24 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 3,82 (d, $J = 13,2$ Hz, 1 H), 3,51 (d, $J = 13,7$ Hz, 1 H), 3,09 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 2,59 (dd, $J = 4,4, 8,8$ Hz, 1 H), 1,82 (tt, $J = 3,9, 7,4$ Hz, 1 H), 1,62 - 1,53 (m, 1 H), 1,41 - 1,22 (m, 4 H), 1,20 - 1,12 (m, 2 H), 1,10 - 1,04 (m, 1 H), 0,55 (dt, $J = 4,9, 7,8$ Hz, 1 H)

25 **Ejemplo 39:** ácido 4-((1S)-1-(2-(4-(trifluorometil)encil)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxamido)etil)benzoico (mezcla de diastereoisómeros) (**E39**)

[0628]



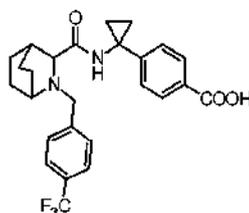
30 [0629] El compuesto del título (**E39**) (11,04 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de ésteres (Método C) partiendo de 4-((1S)-1-(2-(4-(trifluorometil)encil)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D155) (11,3 mg). (LiOH H₂O: 4 equiv.; tiempo de reacción: 18 horas)

35 MS: (ES/+) m/z: 461,4 [MH⁺] C₂₅H₂₇F₃N₂O₃ requiere 460,20

RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm): 7,98 (d, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 7,69 (d, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 7,64 - 7,58 (m, 2 H), 7,37 (d, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 4,89 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 3,96 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H), 3,73 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H), 3,13 (s a, 1 H), 2,83 (s a, 1 H), 2,24 - 2,09 (m, 1 H), 1,89 - 1,56 (m, 5 H), 1,54 - 1,34 (m, 3 H), 1,27 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H).

40 **Ejemplo 40:** ácido 4-(1-(2-(4-(trifluorometil)encil)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxamido)ciclopropil)benzoico (mezcla de diastereoisómeros) (**E40**)

[0630]



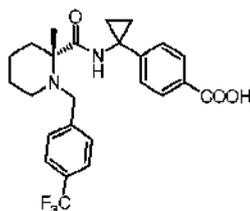
[0631] El compuesto del título (**E40**) (8,03 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de ésteres (Método C) partiendo de 4-(1-(2-(4-(trifluorometil)bencil)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D156) (7,6 mg). (LiOH H₂O: 4 equiv.; tiempo de reacción: 18 horas)

MS: (ES/+) m/z: 473,4 [MH⁺] C₂₆H₂₇F₃N₂O₃ requiere 472,20

5 RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm): 7,91 - 7,82 (m, J = 1,0 Hz, 2 H), 7,71 - 7,57 (m, 4 H), 7,19 - 7,10 (m, 2 H), 3,94 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 3,73 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 3,13 - 3,08 (m, 1 H), 2,90-2,82 (m, 1 H), 2,24-2,13 (m, 1 H), 2,02 - 1,91 (m, 1 H), 1,90 - 1,56 (m, 4 H), 1,55 - 1,45 (m, 3 H), 1,23-1,11 (m, 2 H), 1,06-0,97 (m, 1 H), 0,96 - 0,91 (m, 1 H).

10 **Ejemplo 41: ácido (R)-4-(1-(2-metil-1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoico (E41)**

[0632]



15

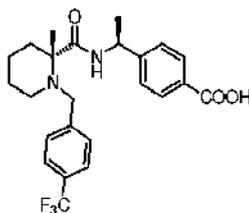
[0633] El compuesto del título (**E41**) (3,9 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de ésteres (Método C) partiendo de 4-(1-(2-metil-1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de (R)-metilo (D157) (5 mg). (LiOH H₂O: 4 equiv.; tiempo de reacción: 18 horas).

MS: (ES/+) m/z: 461 [MH⁺] C₂₅H₂₇F₃N₂O₃ requiere 460,20

20 RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm): 7,87 - 7,78 (m, 2 H), 7,64 (s, 4 H), 7,22 - 7,07 (m, 2 H), 3,62 - 3,55 (m, 1 H), 3,43 - 3,37 (m, 1 H), 2,75 - 2,63 (m, 1 H), 2,43 - 2,31 (m, 1 H), 2,08 - 1,91 (m, 1 H), 1,80 - 1,54 (m, 5 H), 1,31 (s, 3 H), 1,25 - 0,85 (m, 4 H).

25 **Ejemplo 42: ácido 4-((S)-1-((R)-2-metil-1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoico (E42)**

[0634]



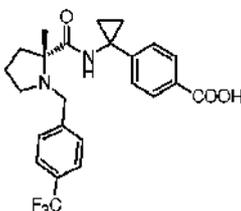
30 **[0635]** El compuesto del título (**E42**) (4 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de ésteres (Método B) partiendo de 4-((S)-1-((R)-2-metil-1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D158) (10 mg). (LiOH H₂O: 4 equiv.; tiempo de reacción: 18 horas).

MS: (ES/+) m/z: 449,4 [MH⁺] C₂₄H₂₇F₃N₂O₃ requiere 448,20

35 RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm): 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,54 (s a, 2 H), 7,40 (s a, 2 H), 7,16 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 5,11 - 5,00 (m, 1 H), 3,55 - 3,42 (m, 1 H), 2,77-2,62 (m, 1 H), 2,40-2,26 (m, 1 H), 1,95 - 1,83 (m, 1 H), 1,78 - 1,70 (m, 1 H), 1,65 (s a, 4 H), 1,50 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 0,97 - 0,85 (m, 1 H)

40 **Ejemplo 43: ácido (R)-4-(1-(2-metil-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoico (E43)**

[0636]



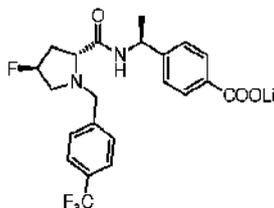
[0637] El compuesto del título (**E43**) (11,2 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de ésteres (Método D) partiendo de 4-(1-(2-metil-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de (*R*)-metilo (D159) (13 mg). (LiOH H₂O: 4 equiv.; tiempo de reacción: 18 horas).

MS: (ES/+) m/z: 449,4 [MH⁺] C₂₄H₂₇F₃N₂O₃ requiere 448,20

5 RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm): 7,90 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,71 - 7,63 (m, 2 H), 7,62 - 7,57 (m, 2 H), 7,25 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 3,90 (d, J = 14,2 Hz, 1 H), 3,58 (d, J = 13,7 Hz, 1 H), 3,05 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 2,54 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 2,27- 2,14 (m, 1 H), 1,96 - 1,82 (m, 3 H), 1,45 - 1,17 (m, 8 H)

10 **Ejemplo 44: 4-((*S*)-1-((2*R*,4*S*)-4-fluoro-1-(3-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio (**E44**)**

[0638]



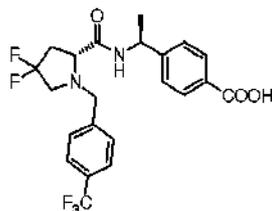
15 **[0639]** El compuesto del título (**E44**) (50 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de ésteres (Método A) partiendo de 4-((*S*)-1-((2*R*,4*S*)-4-fluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de 4-(trifluorometil)bencilo (D163) (67,3 mg). (LiOH H₂O: 3 equiv.; tiempo de reacción: 18 horas).

MS: (ES/+) m/z: 439,3 [M-Li+2H⁺] C₂₂H₂₁F₄LiN₂O₃ requiere 444,16

20 RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm): 7,91 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,67 (s, 2 H), 7,60 (s, 2 H), 7,29 (s, 2 H), 5,27 - 5,06 (m, 1 H), 4,93 - 4,89 (m, 1 H), 3,99 - 3,89 (m, 1 H), 3,87 - 3,77 (m, 1 H), 3,40 - 3,36 (m, 1 H), 2,84 - 2,50 (m, 2 H), 2,16 - 1,98 (m, 1 H), 1,33 (d, J = 7,0 Hz, 3 H).

25 **Ejemplo 45: ácido 4-((*S*)-1-((*R*)-4,4-difluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoico (**E45**)**

[0640]



30 **[0641]** El compuesto del título (**E45**) (12 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de ésteres (Método D) partiendo de 4-((*S*)-1-((*R*)-4,4-difluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D166) (16,8 mg). (LiOH H₂O: 3 equiv.; tiempo de reacción: 18 horas)

35 MS: (ES/+) m/z: 457,3 [MH⁺] C₂₂H₂₁F₅N₂O₃ requiere 456,15 RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm): 8,00 - 7,88 (m, 2 H), 7,71 - 7,48 (m, 6 H), 7,40 - 7,25 (m, 2 H), 5,07 - 4,92 (s a, 1 H), 3,97 - 3,47 (m, 4 H), 2,98 - 2,58 (m, 2 H), 2,42 - 2,18 (m, 1 H), 1,49 - 1,25 (m, 3 H).

Ejemplo 46: Determinación de efectos *in vitro* de los compuestos de la invención

40 *Expresión estable de receptores EP₄ humanos en la línea celular de riñón embrionario humano (HEK293)*

[0642] El clon de ADNc del receptor EP₄ humano (NM_000958,2) se obtuvo en Invitrogen™: Colección de Clones de ORF Ultimate™ - ID del Clon IOH46525. La secuencia de codificación se subclonó en vector de expresión pcDNATM6,2/V5-DEST con tecnología Gateway (Invitrogen™).

45 Las células de riñón embrionario humano (HEK-293) se transfectaron de forma estable con vector de expresión para el receptor EP₄ humano de acuerdo con el método que se describe en el manual de Reactivos para Transfección FuGENE®6 (Roche Applied Science®).

Preparación de la fracción de membrana:

[0643] Las células transfectadas con EP₄ se cultivaron en medio de Eagle modificado con Dulbecco que contenía suero bovino fetal al 10 % y 10 µg/ml de Blastidina S HCl (medio de selección) a 37 °C en una atmósfera humidificada con un 5 % de CO₂ en aire.

Para la preparación de la membrana, las células en matraz se cosecharon mediante lisis hipotónica/mecánica con tampón de TE (4 °C) frío (TRIS 5 mM, ácido etilendiamin tetra-acético 5 mM (EDTA), pH 7,4).

Las células se separaron y se lisaron con 10 ml de tampón de lisis hipotónico y mediante raspado. El lisado celular se sometió a agitación vorticial durante 30 segundos y se centrifugó a 40000x g a 4 °C durante 22 min.

a) Ensayo de unión a membrana de [³H]-Prostaglandina E2

[0644] El sedimento de la membrana se volvió a suspender en el mismo tampón (TRIS 5 mM, ácido etilendiamin tetra-acético 5 mM (EDTA), pH 7,4), y la concentración de proteínas se determinó con el método de Bradford (ensayo de Bio-Bad®).

Esta preparación de membrana se almacenó en un congelador a -80 °C hasta su uso para el ensayo de unión.

Se realizaron ensayos de unión a membranas de ([³H]-PGE₂) con respecto a receptores hEP₄ (transfectante de EP₄/HEK293 humano, véase anteriormente) y receptores hEP₂ (transfectante de EP₂/HEK293 humano, adquirido en PerkinElmer Inc) en tampón de MES-KOH 10 mM a pH 6, que contenía MgCl₂ 10 mM y CaCl₂ 1 mM para ensayo de unión a EP₄ o Tris-Cl 50 mM, BSA al 0,5 % para ensayos de unión a EP₂ (de acuerdo con la indicación del proveedor).

Diez microgramos de proteína de fracciones de membrana se incubaron en un volumen total de 0,1 ml (EP₄) o 0,2 ml (EP₂) con [³H]-PGE₂ 1 nM (EP₄) o 3 nM (EP₂) (PerkinElmer Inc, 171 Ci/mmol). En ambos ensayos, para determinar la unión total o la unión no específica, se añadieron DMSO al 1 % o prostaglandina E₂ 1 µM (EP₄) o 100 µM (EP₂) a las mezclas de reacción, respectivamente. La incubación se realizó en una placa de 96 pocillos de polipropileno durante 90 min (EP₄) o 60 min (EP₂) a temperatura ambiente antes de la separación del radioligando unido y libre mediante filtración rápida con colector de distribución al vacío en filtros de fibra de vidrio (Unifilter GFB96, PerkinElmer Inc) empapados previamente con polietilenimina al 0,3 %. Los filtros se lavaron con tampón enfriado con hielo a pH 7,4 (HEPES 50 mM, NaCl 500mM, BSA al 0,1 % para el ensayo de unión a EP₄ o Tris-Cl 50 mM para los ensayos de unión a EP₂) y la unión a [³H]-PGE₂ residual se determinó mediante contador de centelleo sólido (TopCount, PerkinElmer Inc).

[0645] En experimentos de competición convencionales, los compuestos se sometieron a ensayo en un intervalo de concentración de 1 nM a 1 µM, y se determinó la CI₅₀. La afinidad (K_i) de cada compuesto se calculó de acuerdo con la ecuación de Cheng-Prousoff: $K_i = CI_{50}/(1+(C)/K_d)$. Los resultados se expresaron como pK_i (- log₁₀ K_i (M)).

[0646] Los compuestos de los ejemplos 1 a 45 se sometieron a ensayo de acuerdo con el método del ejemplo 41 en un intervalo de concentración final de 1 nM a 1 µM. todos los compuestos presentaban afinidades hacia EP₄ de buena a excelente con valores de pK_i de 6 a 8,9 para el receptor EP₄.

b) Ensayo de cAMP en membrana de EP₄ humana de células transfectadas.

[0647] El ensayo se basa en la competición entre cAMP endógeno y cAMP biotinilado añadido de forma exógena. La captura de cAMP se consigue usando un anticuerpo específico conjugado con perlas de Donante.

Las membranas celulares preparadas como se ha descrito anteriormente, se volvieron a suspender en 1 ml de tampón de estimulación (HBSS 1X + BSA al 0,1 % + IBMX 0,5 mM + HEPES 5 mM + MgCl₂ 10 mM + GTP 1 nM + GDP 10 µM + ATP 100 µM - pH 7,4). Las membranas celulares se distribuyeron en microplacas de 384 pocillos de color blanco hasta una concentración final de 1 µg/pocillo y se usaron para la determinación de cAMP con el ensayo funcional de cAMP AlfaScreen (EnVision - PerkinElmer). Las perlas de membrana celular/Aceptor anti-cAMP (5 µl) y una mezcla de los compuestos analizados (disueltos en DMSO al 100 % hasta una concentra máxima final de al DMSO 0,01 %)/PGE₂ (5 µl) se incubaron a temperatura ambiente (22 - 23 °C) durante 30 min en la oscuridad. El cAMP biotinilado y las perlas de donante (15 µl) se distribuyeron en cada pocillo para comenzar la reacción de competición. Después de 1 h de incubación a TA (22 - 23 °C) en la oscuridad, la placa se leyó usando la plataforma EnVision para determinar el nivel de cAMP (excitación: 680 nm; emisión: 520, 620 nm).

En cada experimento:

curva patrón de cAMP (intervalo de concentración de 1x10⁻⁶ a 1x10⁻¹¹ M en intervalos logarítmicos) con un control negativo (sin cAMP)

un control positivo: forskolina 10 µM

[0648] Se realizaron estudios de antagonismo estimulando la membrana de células HEK293 con PGE₂ 3 nM. La señal de AlphaScreen se representa como una función de la concentración logarítmica de cAMP y se determina la CI₅₀ funcional. El valor de CI₅₀ se calcula mediante regresión lineal.

[0649] Algunos compuestos se sometieron a ensayo de acuerdo con el método del ejemplo 41 b. Todos los compuestos presentaban antagonismo a EP₄ de bueno a excelente que tiene valores de Cl₅₀ funcional de 3 µM a 4 nM en el receptor EP₄.

5 **[0650]** Los resultados del ensayo de unión a membrana y del ensayo de cAMP en membrana de EP₄ humana de selección de células transfectadas de compuestos preferentes se resumen en la tabla 1.

Tabla 1:

Ejemplo	pKi de unión	Cl ₅₀ funcional (nM)
E4	7,4	32
E7	7,5	22
E9	8,2	4
E10	7,4	29
E13	7,9	8
E16	7,7	9
E17	7,9	28
E18	8,2	11
E19	8,9	15
E20	9,2	23
E23	8	11,5
E25	8,5	43
E26	8,8	42
E27	7,3	50
E29	8,6	16
E30	8,3	21

10 **Ejemplo 47: Determinación del PK de los compuestos de la invención**

[0651] La farmacocinética de los compuestos E7, E17 y E18, se estudió en ratas Han Wistar macho. Las ratas se trataron por vía intravenosa y por vía oral (n = 3 para cada ruta de dosis) con compuestos formulados como soluciones. Se ajustó una cánula en la yugular de las ratas para la toma de muestras en serie. Se tomó un perfil completo de cada rata. Los extractos de plasma se analizaron de forma cuantitativa usando un método bioanalítico de LC-MS/MS específico y sensible. Las variaciones inter-individuos entre las tres ratas de cada grupo se limitaron (CV para parámetros farmacocinéticos era inferior a un 50 %).

Después de inyección intravenosa, todos los compuestos presentaban un volumen de distribución moderado (V_{ss}) que variaba entre 400 ml y 2000 ml. Una serie de valores de eliminación se obtuvieron para la diferente estructura, que variaban desde valores bajos a moderados (de 43 ml/h a 250 ml/h).

Después de administración oral, la absorción era bastante rápida con una concentración máxima evidente clara alcanzada con el primer punto temporal de toma de muestras de 15 minutos para todos los compuestos. La biodisponibilidad oral absoluta era buena para todos los compuestos con un % de F de aproximadamente o superior a un 80 %.

Ej	Vía	Dosis (mg/kg)	CLp* (ml/h)	V _{ss} * (ml)	t _{1/2} * (h)	AUC 0-t (ng.h/ml)	AUC inf* (ng.h/ml)	F %	C _{máx} (ng/ml)	T _{máx} (h)	T _{final} (h)
E7	iv	5	43	395	7,4	29200	31800				24
	po	5			6,7	22900	24900	78	5330	0,5	24
E17	iv	1	253	1790	7,3	966	1040				
	po	1			14,1	823	1080	85	318	0,5	24

ES 2 559 513 T3

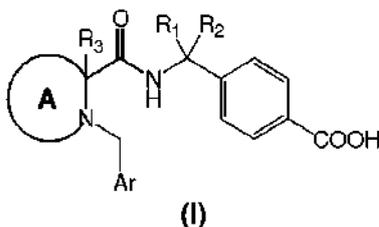
Ej	Vía	Dosis (mg/kg)	CLp* (ml/h)	Vss* (ml)	t1/2* (h)	AUC 0-t (ng.h/ml)	AUC inf* (ng.h/ml)	F %	C _{máx} (ng/ml)	T _{máx} (h)	T _{final} (h)
E18	iv	1	190	1700	9,3	1260	1390				24
	po	1			5,1	1170	1200	93	556	0,5	24

* Las expresiones de eliminación, volumen, vida media y AUC inf se pueden tomar automáticamente a partir de cálculos extrapolados al infinito a partir de regresión sin revisar, solamente indicativos; normalmente los valores de eliminación y AUC nunca se verán muy influidos por el error, los volúmenes de distribución y vida media se pueden calcular o no de forma precisa a partir de los datos recogidos.

En las tablas de resumen para comunicaciones preliminares, los valores se pueden tomar a partir de datos hasta t_{final}, en cuyo caso se aproximarán por defecto debido a la falta de datos en la fase terminal.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de amina cíclica de Fórmula (I):

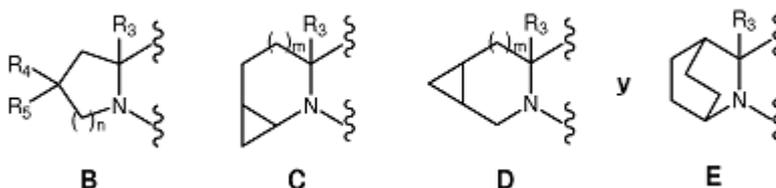


5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

A se selecciona entre el grupo que consiste en

10



en los que:

15

$n = 0, 1$ o 2

$m = 0$ o 1

R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-3} lineal o ramificado o unidos en conjunto forman un anillo de ciclopropilo;

R_3 es H o alquilo C_{1-3} lineal o ramificado

20

R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno, flúor, alquilo C_{1-3} lineal o ramificado o unidos en conjunto forman un anillo de ciclopropilo,

Ar es

- fenilo que tiene:

25

i. en la posición 4 un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, trifluorometilo,

o

30

ii. en la posición 3 un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, trifluorometilo, con la condición de que

ii.a. cuando A es B, tanto R_4 como R_5 son flúor, alquilo C_{1-3} lineal o ramificado o unidos en conjunto forman un anillo de ciclopropilo,

ii.b. A es C y m es 0

35

ii.c. A es D y m es 1.

- un anillo heteroaromático de 5 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos, en el que dichos heteroátomos, independientemente entre sí los unos de los otros, son S, O o N; o

- un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene de 1 a 3 N.

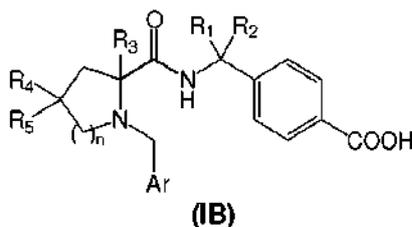
40

2. Un compuesto de amina cíclica de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que Ar es fenilo que tiene en la posición 4 un sustituyente seleccionado entre flúor, ciano o trifluorometilo.

45

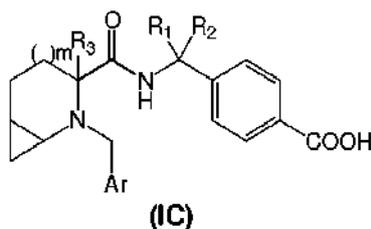
3. Un compuesto de amina cíclica de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 2, en la que R_1 es hidrógeno y R_2 es metilo o tanto R_1 como R_2 se fusionan en conjunto para formar un anillo de ciclopropilo.

4. Un compuesto de amina cíclica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que A es B y tiene la fórmula IB



y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

- 5 n = 0, 1 o 2
 R₁ y R₂ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado, o unidos en conjunto forman un anillo de ciclopropilo,
 R₃ es H o alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado,
 R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno, flúor, alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado o unidos en conjunto forman un
 10 anillo de ciclopropilo,
 Ar es
- fenilo que tiene:
- 15 i. en la posición 4 un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, trifluorometilo, o
 ii. en la posición 3 un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, trifluorometilo, con la condición de que tanto R₄ como R₅ sean independientemente flúor, alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado o unidos en conjunto formen un anillo de ciclopropilo,
- 20 - un anillo heteroaromático de 5 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos, en el que dichos heteroátomos, independientemente entre sí los unos de los otros, son S, O o N; o
 - un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene de 1 a 3 N.
- 25 **5.** Un compuesto de amina cíclica de fórmula (IB) de acuerdo con la reivindicación 4 en la que Ar es fenilo que tiene en la posición 4 un sustituyente seleccionado entre flúor, ciano y trifluorometilo.
- 30 **6.** Un compuesto de amina cíclica de fórmula (IB) de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, en la que R₁ y R₂ son metilo o se unen en conjunto para formar un anillo de ciclopropilo.
- 35 **7.** Un compuesto de amina cíclica de fórmula (IB) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 - 6 en la que R₃ es hidrógeno.
- 40 **8.** Un compuesto de amina cíclica de fórmula (IB) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 - 7 en la que R₄ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, flúor, metilo o se fusionan en conjunto para formar un anillo de ciclopropilo.
- 45 **9.** Un compuesto de amina cíclica de fórmula (IB) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 - 8, en la que n es 1 y R₄ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, flúor, metilo.
- 10.** Un compuesto de amina cíclica de fórmula (IB) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 - 8, en la que n es 2 y Ar es fenilo sustituido en la posición 4 con un sustituyente seleccionado entre flúor, ciano o trifluorometilo.
- 11.** Un compuesto de amina cíclica de fórmula (IB) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 - 8 o 10 en la que n es 2, tanto R₄ como R₅ son flúor o se fusionan en conjunto para formar un anillo de ciclopropilo.
- 12.** Un compuesto de amina cíclica de acuerdo con la reivindicación 1 en el que A es C y tiene la fórmula IC



y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

- 5 $m = 0$ o 1
 R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-3} lineal o ramificado, o unidos en conjunto forman un anillo de ciclopropilo,
 R_3 es H o alquilo (C_{1-3}) lineal o ramificado,
 Ar es

- 10 - fenilo que tiene:
- i) en la posición 4 halógeno, ciano, trifluorometilo, o
 ii) en la posición 3 halógeno, ciano, trifluorometilo, con la condición de que m sea 0,
- 15 - un anillo heteroaromático de 5 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos, en el que dichos heteroátomos, independientemente entre sí los unos de los otros, son S, O o N; o
 - un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene de 1 a 3 N.

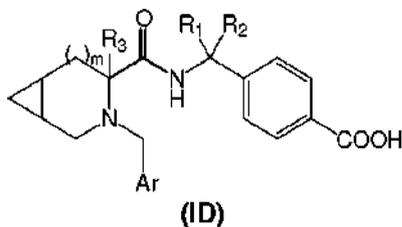
20 **13.** Un compuesto de amina cíclica de fórmula (IC) de acuerdo con la reivindicación 12, en la que Ar es fenilo que tiene en la posición 4 un sustituyente seleccionado entre flúor, ciano o trifluorometilo.

25 **14.** Un compuesto de amina cíclica de fórmula (IC) de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, en la que R_1 y R_2 se unen en conjunto para formar un anillo de ciclopropilo.

30 **15.** Un compuesto de amina cíclica de fórmula (IC) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 - 14 en la que R_3 es hidrógeno o metilo.

35 **16.** Un compuesto de amina cíclica de fórmula (IC) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 - 15, en la que m es 0 y Ar es fenilo sustituido en la posición 4 con un sustituyente seleccionado entre flúor, ciano o trifluorometilo.

17. Un compuesto de amina cíclica de acuerdo con la reivindicación 1 en el que A es D y tiene la fórmula (ID)



35 y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

- 40 $m = 0$ o 1
 R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-3} lineal o ramificado, o unidos en conjunto forman un anillo de ciclopropilo,
 R_3 es H o alquilo C_{1-3} lineal o ramificado,
 Ar es

- 45 - fenilo que tiene:
- i) en la posición 4 halógeno, ciano, trifluorometilo, o
 ii) en la posición 3 halógeno, ciano, trifluorometilo, con la condición de que m sea 1,

- un anillo heteroaromático de 5 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos, en el que dichos heteroátomos, independientemente entre sí los unos de los otros, son S, O o N; o
- un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene de 1 a 3 N.

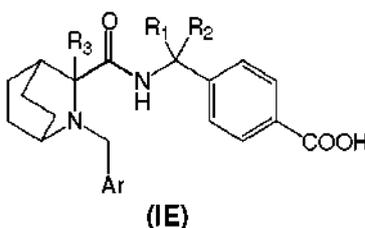
5 **18.** Un compuesto de amina cíclica de fórmula (ID) de acuerdo con la reivindicación 17 en la que Ar es fenilo que tiene, en la posición 4, flúor, ciano o trifluorometilo.

19. Un compuesto de amina cíclica de fórmula (ID) de acuerdo con la reivindicación 17 o 18, en la que R₁ y R₂ se unen en conjunto para formar un anillo de ciclopropilo.

10 **20.** Un compuesto de amina cíclica de fórmula (ID) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 - 19, en la que R₃ es hidrógeno o metilo.

15 **21.** Un compuesto de amina cíclica de fórmula (ID) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 - 19, en la que m es 1 y Ar es fenilo sustituido en la posición 4 con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en flúor, cloro, ciano o trifluorometilo.

22. Un compuesto de amina cíclica de acuerdo con la reivindicación 1 en el que A es E y tiene la fórmula (IE)



20

y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

25 R₁ y R₂ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado, o unidos en conjunto forman un anillo de ciclopropilo,
R₃ es H o alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado,
Ar es

- 30 - fenilo que tiene, en la posición 3 o 4, halógeno, ciano o trifluorometilo,
- un anillo heteroaromático de 5 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos, en el que dichos heteroátomos, independientemente entre sí los unos de los otros, son S, O o N; o
- un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene de 1 a 3 N.

35 **23.** Un compuesto de amina cíclica de fórmula (IE) de acuerdo con la reivindicación 22, en la que Ar es fenilo que tiene en la posición 4 un sustituyente seleccionado entre flúor, ciano o trifluorometilo.

24. Un compuesto de amina cíclica de fórmula (IE) de acuerdo con la reivindicación 22 o 23, en la que R₁ es hidrógeno y R₂ es metilo o tanto R₁ como R₂ se unen en conjunto para formar un anillo de ciclopropilo.

40 **25.** Un compuesto de amina cíclica de fórmula (IE) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 22 - 24, en la que R₃ es hidrógeno o metilo.

26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en

- 45 (*R*)-4-(1-(1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de litio
ácido 4-(1-(6-(4-(trifluorometil)encil)-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)ciclopropil)benzoico
ácido carboxamido)ciclopropil)benzoico
ácido 4-((1*S*)-1-(6-(4-(trifluorometil)encil)-6-azaespiro[2,5]octano-5-carboxamido)etil)benzoico
ácido 4-((1*S*)-1-(4,4-dimetil-1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoico
50 ácido 4-((1*S*)-1-((*R*)-4,4-difluoro-1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoico
ácido (*R*)-4-(1-(4,4-difluoro-1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoico
ácido 4-(1-(4,4-difluoro-1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoico
ácido 4-(1-(4,4-difluoro-1-(3-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoico
ácido 4-(1-(4,4-difluoro-1-(3-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoico
55 ácido 4-(1-(3-(4-(trifluorometil)encil)-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-4-carboxamido)ciclopropil)benzoico
ácido 4-(1-((3*R*)-2-(4-(trifluorometil)encil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxamido)ciclopropil)benzoico
ácido 4-((1*S*)-1-((3*R*)-2-(4-(trifluorometil)encil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxamido)etil)benzoico
4-((*S*)-1-((*R*)-1-(4-(trifluorometil)encil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio

ácido 4-(1-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(3-(trifluorometil)bencil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamido)ciclopropil)benzoico
ácido 4-(1-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamido)ciclopropil)benzoico.

5 **27.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-26 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 **28.** Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-26, para uso como un medicamento.

29. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-26, para uso en el tratamiento de trastornos seleccionados entre dolor agudo y crónico, dolor inflamatorio, trastornos asociados con inflamación, osteoartritis y artritis reumatoide.