

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 353**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/401** (2006.01)

**C07D 207/10** (2006.01)

**A61P 19/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.07.2011 E 11743036 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2015 EP 2729141**

54 Título: **Derivados de aminas cíclicas como agonistas de los receptores EP<sub>4</sub>**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.03.2016**

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 2 564 353 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 aminos cíclicas como agonistas de los receptores EP<sub>4</sub>

5 **Campo de la invención**

10 [0001] La presente invención se refiere a nuevos compuestos derivados de aminos cíclicas, a procesos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso como medicamentos, entre otros para el tratamiento o alivio de enfermedades mediadas por la Prostaglandina E tales como el dolor, el glaucoma, la colitis ulcerosa y la osteoporosis.

**Antecedentes de la invención**

15 [0002] Varios artículos de revisión describen la caracterización y la relevancia terapéutica de los receptores de prostanoides así como los agonistas y antagonistas selectivos más frecuentemente utilizados; *Eicosanoids: From Biotechnology to therapeutic Applications*, Folco, Samuelson, Maclouf and Veloeds, Plenum Press, Nueva York, 1996, capítulo 14, 1137-154; "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 E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) es un miembro de la familia de los prostanoides con una diversidad de efectos fisiológicos, incluyendo la protección de la mucosa, la inducción de la secreción de ácido gástrico en el estómago, la generación de la fiebre, la hiperalgesia, la inflamación y la inmunidad. Estas acciones de la PGE<sub>2</sub> están mediadas por cuatro receptores de la PGE<sub>2</sub> acoplados a proteína G, EP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub>, EP<sub>3</sub> y EP<sub>4</sub>.

25 [0003] El receptor EP<sub>4</sub> es un receptor 7-transmembrana cuya activación normalmente se asocia a la elevación de los niveles de monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) intracelulares. La señalización del receptor EP<sub>4</sub> activado por la PGE<sub>2</sub> puede estar implicada en diversos estados patológicos, tales como el dolor (en particular el inflamatorio, el neuropático y el visceral), la inflamación, la neuroprotección, el cáncer, la dermatitis, las enfermedades de los huesos, la disfunción del sistema inmunitario, la promoción del sueño, la regulación renal, la secreción de mucosidad gástrica o entérica y la secreción de bicarbonato duodenal.

30 [0004] En *The Journal of Immunology* (2008) 181, 5082-5088, los estudios sugieren que la PGE<sub>2</sub> inhibe la síntesis de proteoglicanos y estimula la degradación de la matriz en los condrocitos osteoartríticos a través del receptor EP<sub>4</sub>. La dirección al EP<sub>4</sub>, en lugar de a la ciclooxigenasa 2, podría representar una estrategia futura para la modificación de la enfermedad osteoartritis.

35 [0005] En *European Journal of Pharmacology* (2008) 580, 116-121, los estudios sugieren que un bloqueo farmacológico del receptor EP<sub>4</sub> de prostanoides puede representar una nueva estrategia terapéutica en el alivio sintomático y de los signos de la osteoartritis y/o de la artritis reumatoide.

40 [0006] Varias publicaciones han demostrado que la PGE<sub>2</sub>, actuando a través del subtipo de receptor EP<sub>4</sub>, y los agonistas del EP<sub>4</sub> solos, pueden regular las citoquinas inflamatorias después de un estímulo inflamatorio. Takayama *et al.* en el *Journal of Biological Chemistry* (2002) 277, 46, 44147-54, demostraron que la PGE<sub>2</sub> modula la inflamación durante las enfermedades inflamatorias mediante la supresión de la producción de quimiocinas derivada de macrófagos a través del receptor EP<sub>4</sub>. En *Bioorganic & Medicinal Chemistry* (2002) 10, 7, 2103-2110, Maruyama *et al.* demuestran que el agonista selectivo del receptor EP<sub>4</sub>, ONO-AE1-437, suprime el TNF- $\alpha$  inducido por LPS en sangre completa humana, mientras que aumenta los niveles de IL-10. Un artículo de *Anesthesiology*, (2002) 97, 170-176, sugiere que un agonista selectivo del receptor EP<sub>4</sub>, ONO-AE1-329, inhibe efectivamente la hiperalgesia mecánica y térmica y las reacciones inflamatorias en la monoartritis aguda y crónica.

45 [0007] Dos artículos independientes de Sakuma *et al.* en *Journal of Bone and Mineral Research* (2000) 15, 2, 218-227 y Miyaura *et al.* en *Journal of Biological Chemistry* (2000) 275, 26, 19819-23, informan de la formación de osteoclastos alterada en las células cultivadas a partir de ratones knock out para el receptor EP<sub>4</sub>. Yoshida *et al.* en *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (2002) 99, 7, 4580-4585, mediante el uso de ratones que carecían de cada uno de los subtipos de receptores EP de PGE<sub>2</sub>, identificaron al EP<sub>4</sub> como el receptor que media la formación de hueso en respuesta a la administración de PGE<sub>2</sub>. También demostraron que un agonista selectivo del receptor EP<sub>4</sub> (ONO-4819) induce sistemáticamente la formación de hueso en ratones de tipo silvestre. Además, Terai *et al.* en *Bone* 2005, 37 (4), 555-562 han demostrado que la presencia de un agonista selectivo del receptor EP<sub>4</sub> (ONO-4819) potenció la capacidad de inducción de hueso de rhBMP-2, una citocina terapéutica que puede inducir la formación de hueso.

50 [0008] La investigación adicional por Larsen *et al.* en *Acta. Physiol. Scand.* (2005) 185, 133-140, demuestra que los efectos de la PGE<sub>2</sub> sobre la secreción en la segunda parte del duodeno humano están mediados a través del receptor EP<sub>4</sub>. Nitta *et al.* en *Scandinavian Journal of Immunology* (2002), 56, 1, 66-75 han demostrado que un agonista selectivo del receptor EP<sub>4</sub>, ONO-AE 1-329, puede proteger contra la colitis en ratas.

[0009] Dore *et al.* en *The European Journal of Neuroscience* (2005) 22, 9, 2199-206, han demostrado que la PGE<sub>2</sub> puede proteger a las neuronas contra la toxicidad del péptido beta-amiloide, actuando sobre los receptores EP<sub>2</sub> y EP<sub>4</sub>. Además, Dore ha demostrado en *Brain Research* (2005) 1066, (1-2), 71-77 de que un agonista del receptor EP<sub>4</sub>, ONO-AE1-329, protege contra la neurotoxicidad en un modelo agudo de excitotoxicidad en el cerebro.

[0010] Woodward *et al.* en *Journal of Lipid Mediators* (1993), 6, (1-3), 545-53, descubrieron que la presión intraocular podía reducirse usando agonistas selectivos de prostanoïdes. Dos artículos en *Investigative Ophthalmology & Visual Science* han demostrado que el receptor EP<sub>4</sub> de prostanoïdes se expresa en las células epiteliales del cristalino humano (Mukhopadhyay *et al.* 1999, 40 (1), 105-12), y sugieren que el receptor EP<sub>4</sub> de prostanoïdes tiene un papel fisiológico en la modulación del flujo en el marco trabecular del ojo (Hoyng *et al.* 1999, 40 (11), 2622-6).

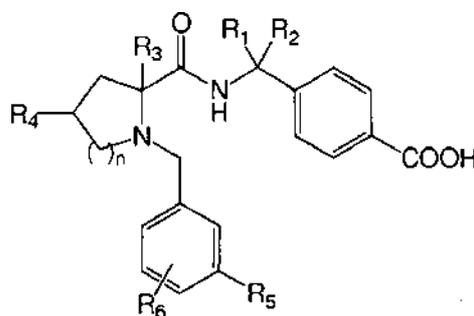
[0011] Se han descrito compuestos que presentan actividad de unión al receptor EP<sub>4</sub> y sus usos como agonistas en, por ejemplo, el documento W02009150118, el documento WO2008136519, el documento W02008092860, el documento W02008092861, el documento WO2008092862, el documento WO2006137472, el documento JP2006321737, el documento W02006052630, el documento W02006052893, el documento W02006016689.

### Sumario de la invención

[0012] Uno de los objetos de la presente invención es la provisión de compuestos que tienen una actividad agonista del receptor EP<sub>4</sub> y, específicamente, compuestos farmacéuticos que son útiles para el tratamiento o alivio de enfermedades mediadas por la Prostaglandina E.

[0013] Los inventores de la presente solicitud han descubierto nuevos compuestos que son agonistas selectivos del subtipo EP<sub>4</sub> de los receptores de la PGE<sub>2</sub>. Específicamente, los compuestos de acuerdo con la invención están provistos de actividad analgésica, antiinflamatoria, antiglaucoma y también con actividad antiosteoporótica y antiulcerosa.

[0014] De acuerdo con un aspecto general, la presente invención proporciona el compuesto de amina cíclica de Fórmula (I):



(I)

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

- R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> lineal o ramificado o unidos juntos forman un anillo de ciclopropilo; n es 1 o 2,
- R<sub>3</sub> es hidrógeno o un alquilo (C<sub>1-3</sub>) lineal o ramificado,
- R<sub>4</sub> es hidrógeno, flúor o un grupo hidroxilo,
- R<sub>5</sub> es halógeno, ciano, alquilo (C<sub>1-3</sub>) lineal o ramificado, trifluorometilo o trifluorometoxi,
- R<sub>6</sub> es hidrógeno o halógeno.

[0015] 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 flúor.

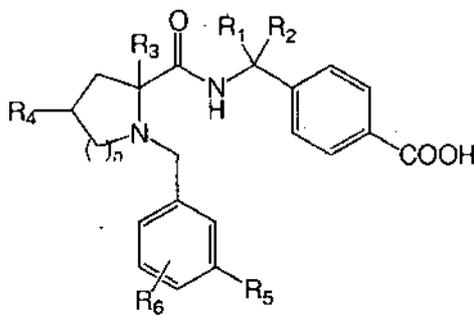
[0016] La expresión "alquilo C<sub>1-3</sub>", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo. En ciertas realizaciones el alquilo C<sub>1-3</sub> es CH<sub>3</sub>.

[0017] 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 de protección todos los isómeros y mezclas racémicas posibles. Dondequiera que deba haber centros de simetría adicionales presentes, la presente invención incluye asimismo todos los diastereoisómeros y las mezclas relacionadas posibles.

[0018] 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 donde se necesita un agonista del receptor EP<sub>4</sub>, tal como el tratamiento del dolor, el glaucoma, la colitis ulcerosa, la osteoporosis.

## 5 Descripción detallada de la invención

[0019] La invención por tanto se refiere, en un aspecto general, a derivados de aminas cíclicas de Fórmula (I):



(I)

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

15 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> lineal o ramificado o unidos juntos forman un anillo de ciclopropilo; n es 1 o 2,  
 R<sub>3</sub> es hidrógeno o un alquilo C<sub>1-3</sub> lineal o ramificado,  
 R<sub>4</sub> es hidrógeno, flúor o un grupo hidroxilo,  
 R<sub>5</sub> es halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-3</sub> lineal o ramificado, trifluorometilo o trifluorometoxi,  
 R<sub>6</sub> es hidrógeno o halógeno.

20 [0020] En ciertas realizaciones R<sub>6</sub> está en posición 4 (posición *para*).

[0021] El término "halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. En ciertas realizaciones preferidas el halógeno es flúor. En ciertas realizaciones tanto R<sub>5</sub> como R<sub>6</sub> son flúor.

25 [0022] La expresión "alquilo C<sub>1-3</sub>", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo.

30 [0023] En ciertas realizaciones el alquilo C<sub>1-3</sub> es metilo.

[0024] En ciertas realizaciones de la invención se proporciona un subconjunto (A) de compuestos de fórmula (I) en la que n = 1,  
 35 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> lineal o ramificado o unidos juntos forman un anillo de ciclopropilo;  
 n es 1 o 2,  
 R<sub>3</sub> es hidrógeno o un alquilo C<sub>1-3</sub> lineal o ramificado,  
 R<sub>4</sub> es hidrógeno, flúor o un grupo hidroxilo,  
 R<sub>5</sub> es halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-3</sub> lineal o ramificado, trifluorometilo o trifluorometoxi,  
 40 R<sub>6</sub> es hidrógeno o halógeno.

[0025] En ciertas realizaciones R<sub>6</sub> está en posición 4 (posición *para*).

45 [0026] En el subconjunto (A) de compuestos de fórmula (I) los términos halógeno y alquilo C<sub>1-3</sub> son como se han definido en el presente documento anteriormente.

[0027] En ciertas realizaciones el halógeno es flúor.

50 [0028] En ciertas realizaciones el sustituyente R<sub>6</sub> es halógeno, preferentemente flúor.

[0029] En ciertas realizaciones el sustituyente R<sub>6</sub> está en la posición 4.

[0030] En ciertas realizaciones el alquilo C<sub>1-3</sub> es metilo.

**[0031]** En ciertas realizaciones R<sub>5</sub> es flúor, trifluorometilo o metilo.

**[0032]** En ciertas realizaciones R<sub>6</sub> es hidrógeno o flúor.

5 **[0033]** En ciertas realizaciones del subconjunto (A), R<sub>1</sub> es hidrógeno; R<sub>2</sub> es metilo; R<sub>3</sub> es hidrógeno; R<sub>4</sub> es hidrógeno, flúor o hidroxilo; R<sub>5</sub> es flúor, trifluorometilo o metilo; R<sub>6</sub> es hidrógeno.

**[0034]** En ciertas realizaciones de la invención se proporciona un subconjunto (B) de compuestos de fórmula (I) en la que n = 2,

10 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> lineal o ramificado o unidos juntos forman un anillo de ciclopropilo;

n es 1 o 2,

R<sub>3</sub> es hidrógeno o un alquilo C<sub>1-3</sub> lineal o ramificado,

R<sub>4</sub> es hidrógeno, flúor, o un grupo hidroxilo,

15 R<sub>5</sub> es halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-3</sub> lineal o ramificado, trifluorometilo o trifluorometoxi,

R<sub>6</sub> es hidrógeno o halógeno.

**[0035]** Los términos halógeno y alquilo C<sub>1-3</sub> son como se han definido en el presente documento anteriormente.

20 **[0036]** En ciertas realizaciones el sustituyente R<sub>6</sub> es halógeno, preferentemente flúor.

**[0037]** En ciertas realizaciones el sustituyente R<sub>6</sub> puede estar en la posición 4.

**[0038]** En ciertas realizaciones el halógeno es flúor.

25

**[0039]** En ciertas realizaciones el alquilo es metilo.

**[0040]** En ciertas realizaciones R<sub>5</sub> es flúor, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxi.

30 **[0041]** En ciertas realizaciones R<sub>6</sub> es flúor o hidrógeno.

**[0042]** En ciertas realizaciones tanto R<sub>5</sub> como R<sub>6</sub> son flúor.

**[0043]** En ciertas realizaciones R<sub>5</sub> es metilo y R<sub>6</sub> es hidrógeno.

35

**[0044]** En ciertas realizaciones del subconjunto (B) R<sub>1</sub> es hidrógeno; R<sub>2</sub> es metilo; R<sub>3</sub> es hidrógeno; R<sub>4</sub> es hidrógeno; R<sub>5</sub> es flúor, trifluorometilo, metilo o trifluorometoxi, R<sub>6</sub> es hidrógeno.

40 **[0045]** En realizaciones adicionales R<sub>1</sub> es hidrógeno; R<sub>2</sub> es metilo; R<sub>3</sub> es hidrógeno; R<sub>4</sub> es hidrógeno; R<sub>5</sub> es flúor, metilo, trifluorometilo, o trifluorometoxi; R<sub>6</sub> es hidrógeno.

**[0046]** La expresión "sales farmacéuticamente aceptables", como se usa en el presente documento, se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos atóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo las bases inorgánicas u orgánicas y los ácidos inorgánicos u orgánicos, las sales de amonio cuaternario y las sales formadas internamente.

45

**[0047]** Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, sales de manganeso, manganeso, potasio, sodio, cinc, y similares. Son particularmente preferidas las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio, y sodio. Las sales derivadas de bases orgánicas atóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, las aminas sustituidas incluyendo las aminas cíclicas de origen natural, las aminas cíclicas y las resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietil-aminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metil-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares.

55

**[0048]** Cuando el compuesto de la presente invención es básico, las sales pueden prepararse a partir de ácidos atóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo los ácidos inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos incluyen el ácido acético, benzenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Son particularmente preferidos los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, y tartárico.

60

**[0049]** Se entenderá que, como se usan en el presente documento, las referencias a los compuestos de Fórmula (I) pretenden incluir también las sales farmacéuticamente aceptables.

65

**[0050]** Además, el compuesto de 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 que sean sales farmacéuticamente aceptables.

5 **[0051]** Los compuestos (I) de la invención pueden estar en formas cristalinas. En ciertas realizaciones, las formas cristalinas de los compuestos (I) son polimorfos.

10 **[0052]** Las expresiones "el compuesto de la invención" y "los compuestos de la presente invención" se refieren a cada uno de los compuestos de fórmula (I) y pretenden incluir sus sales, hidratos, solvatos, y formas cristalinas farmacéuticamente aceptables y también cualesquier formas adecuadas como se ilustran en lo sucesivo en el presente documento.

15 **[0053]** 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 puede describirse en solo una forma de dichos isómeros, pero la presente invención incluye dichos isómeros, las formas aisladas de los isómeros o una mezcla de los mismos.

20 **[0054]** Además, el compuesto de Fórmula (I) puede tener átomos de carbono asimétricos o asimetrías axiales en algunos casos, y correspondientemente, 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.

25 **[0055]** Dentro del alcance de la presente invención se incluyen por tanto todas las formas estereoisoméricas, incluyendo los enantiómeros, los diastereoisómeros y las mezclas de los mismos, incluyendo los racematos, y la referencia general a los compuestos de fórmula (I) incluyen todas las formas estereoisoméricas, a menos que se indique otra cosa.

30 **[0056]** Además, la presente invención en ciertas realizaciones también incluye diversos hidratos o solvatos y el polimorfismo del compuesto de 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.

**[0057]** Los compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen los ejemplos 1-20 como se muestran en el presente documento a continuación o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 **[0058]** En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

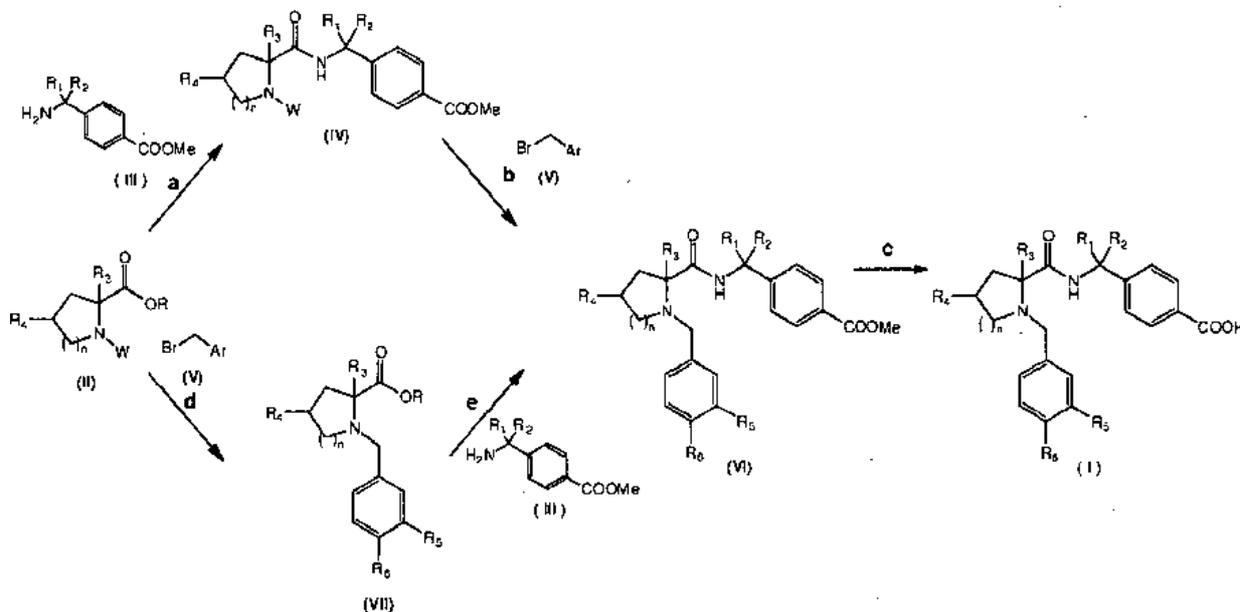
40 4-((1S)-1-(1-(3,4-difluorobencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio  
 4-((1S)-1-(1-(3-metilbencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio  
 4-((1S)-1-(1-(3-fluorobencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio  
 4-((1S)-1-(1-(3-(trifluorometil)bencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio  
 4-((S)-1-((R)-1-(3-(trifluorometil)bencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio  
 4-((S)-1-((R)-1-(3-fluorobencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio  
 4-((S)-1-((R)-1-(3-metilbencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio  
 45 4-((S)-1-((R)-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio  
 (R)-4-(1-(1-(3-(trifluorometil)bencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de litio  
 (R)-4-(1-(1-(3-metilbencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de litio  
 (R)-4-(1-(1-(3-fluorobencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de litio  
 50 Ácido (R)-4-(1-(1-(4-fluoro-3-metilbencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoico  
 (R)-4-(1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de litio  
 4-((S)-1-((R)-1-(3-fluorobencil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio  
 4-((S)-1-((R)-1-(3-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio  
 4-((S)-1-((R)-1-(3-metilbencil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio  
 4-((S)-1-((R)-1-(3,4-difluorobencil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio  
 55 4-((S)-1-((R)-2-metil-1-(3-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio  
 4-((S)-1-((2R,4R)-4-hidroxi-1-(3-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio  
 4-((S)-1-((2R,4S)-4-fluoro-1-(3-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio

60 **[0059]** Se seleccionan compuestos preferidos de la invención entre el grupo que consiste en:

65 4-((S)-1-((R)-1-(3-(trifluorometil)bencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio  
 (R)-4-(1-(1-(3-(trifluorometil)bencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de litio  
 Ácido (R)-4-(1-(1-(4-fluoro-3-metilbencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoico  
 (R)-4-(1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de litio  
 4-((S)-1-((R)-1-(3-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio  
 4-((S)-1-((2R,4R)-4-hidroxi-1-(3-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio

[0060] Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (I) que comprende las siguientes etapas representadas en el esquema general a continuación:

**ESQUEMA GENERAL**



- 5 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en presencia de un reactivo de acoplamiento y de una base obteniéndose de este modo un compuesto de Fórmula (IV);
- b) hacer reaccionar un compuesto (IV) con un compuesto de fórmula (V) en presencia de una base adecuada obteniéndose de este modo un compuesto de Fórmula (VI);
- 10 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/H<sub>2</sub>O, obteniéndose de este modo un compuesto de Fórmula (I);
- d) hacer reaccionar un compuesto (II) con un compuesto de fórmula (V) en presencia de una base adecuada obteniéndose de este modo un compuesto de Fórmula (VII);
- 15 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 obteniéndose de este modo un compuesto de Fórmula (VI).

[0061] En el esquema general anterior, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y n son como se han definido en la fórmula (I), n es 1 o 2

R se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> lineal o ramificado y grupos bencilo, W se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, grupo bencilo y grupo carbamato de *t*-Butilo.

[0062] Se apreciará que pueden convertirse compuestos de fórmula (II), (IV) y (VII), en otros compuestos de fórmula (II), (IV) y (VII), mediante métodos de síntesis conocidos por el experto en la técnica.

[0063] Son ejemplos de dichas reacciones de conversión:

- 25 i) Pueden prepararse compuestos de fórmula (II) en la que R es alquilo C<sub>1-3</sub>, haciendo reaccionar los compuestos correspondientes en los que R es hidrógeno con alcoholes, por ejemplo etanol, en presencia de un reactivo adecuado tal como cloruro de tionilo.
- 30 ii) Pueden prepararse compuestos de fórmula (VII), cuando R es hidrógeno, mediante la hidrólisis de los compuestos correspondientes de fórmula (VII), en la que R es alquilo C<sub>1-3</sub>. La hidrólisis se realiza en presencia de una base, por ejemplo hidróxido de litio en 1,4-dioxano acuoso.
- 35 iii) Pueden prepararse compuestos de fórmula (VII), cuando R es un grupo bencilo sustituido, mediante la fluoración de los compuestos correspondientes de fórmula (VII), en la que R es un grupo hidroxilo. La hidrólisis se realiza en presencia de trifluoruro de dietilaminoazufre a baja temperatura, típicamente a -20 °C.

**MÉTODO DE SÍNTESIS**

[0064] Como se ha mostrado anteriormente, de acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un proceso para la preparación del compuesto de fórmula (I).

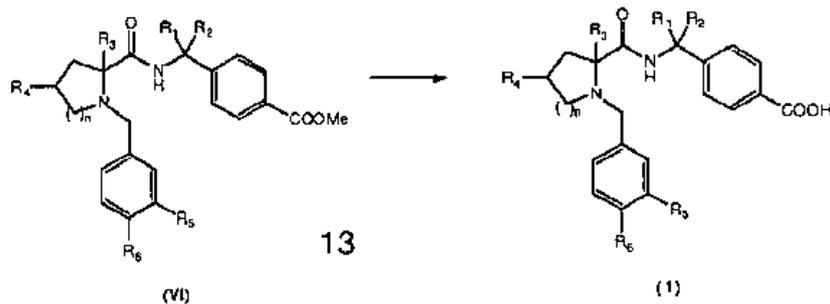
[0065] De forma más detallada, los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los siguientes esquemas.

[0066] A menos que se indique otra cosa  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $n$ , en los esquemas de reacción y en el análisis a continuación, son como se han definido anteriormente, en la fórmula (I).

[0067] La expresión "grupo protector", como se usa en lo sucesivo en el presente documento, significa un grupo protector amino que se selecciona entre grupos protectores amino típicos como se describen en *Protective Groups in Organic Synthesis* editado por T. W. Greene *et al.* (John Wiley & Sons, 1999);

[0068] Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) mediante la reacción de hidrólisis de compuestos de éster de fórmula (VI) de acuerdo con el esquema de reacción 1.

ESQUEMA 1

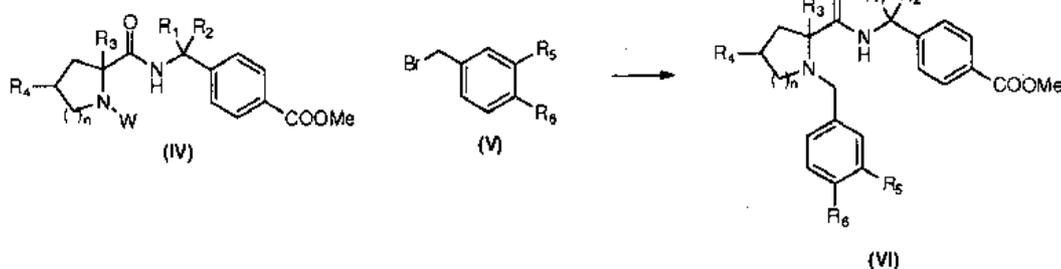


[0069] La hidrólisis puede realizarse en presencia de una base, por ejemplo hidróxido de litio en un disolvente adecuado tal como en 1,4-dioxano acuoso.

[0070] En ciertas realizaciones, esta reacción puede realizarse a temperatura ambiente.

[0071] Pueden prepararse compuestos de fórmula (VI) de acuerdo con el esquema de reacción 2.

ESQUEMA 2



[0072] Pueden hacerse reaccionar compuestos de fórmula (IV), en la que W es hidrógeno, con compuestos de fórmula (V) en presencia de una base adecuada tal como carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, por ejemplo acetonitrilo. En ciertas realizaciones la reacción se realiza a temperatura ambiente o en otras con calentamiento, por ejemplo a aproximadamente 60 °C.

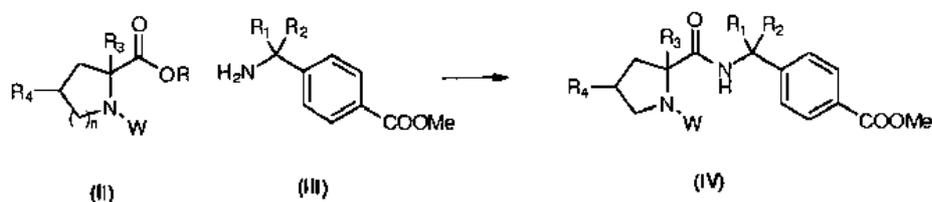
[0073] Pueden prepararse compuestos de fórmula (IV), en la que W es hidrógeno, a partir de los compuestos correspondientes de fórmula (IV) en la que W es un grupo bencilo o un grupo carbamato de *t*-butilo.

[0074] En ciertas realizaciones en las que W es carbamato de *t*-butilo, la etapa de desprotección puede realizarse en presencia de ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado tal como diclorometano.

[0075] En otras realizaciones en las que W es un grupo bencilo, la etapa de desprotección puede realizarse mediante la hidrogenólisis normalmente en un disolvente adecuado tal como etanol.

[0076] Pueden prepararse compuestos de fórmula (IV) de acuerdo con el esquema de reacción 3.

## ESQUEMA 3

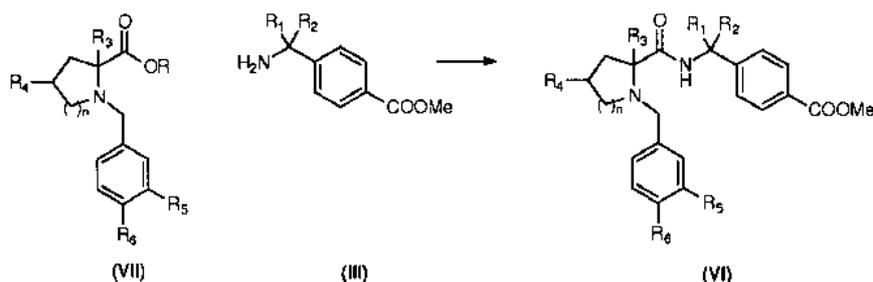


5 **[0077]** En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (II), en la que R es hidrógeno y W es un grupo bencilo o carbamato de *t*-butilo, se hacen reaccionar con compuestos de fórmula (III) en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado, por ejemplo seleccionado entre (hexafluorofosfato 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. Normalmente, la reacción se realiza en un disolvente aprótico, por ejemplo un halohidrocarburo, tal como diclorometano, N,N-dimetilformamida, o acetonitrilo o una mezcla de los mismos, normalmente a temperatura ambiente, en presencia de una base adecuada tal como N,N-diisopropilamina.

15 **[0078]** Se conocen compuestos de fórmula (III), por ejemplo de las solicitudes de Patente Internacional WO 2005105733 y WO2008104055.

15 **[0079]** Como alternativa pueden prepararse compuestos de fórmula (VI) de acuerdo con el esquema de reacción 4.

## ESQUEMA 4

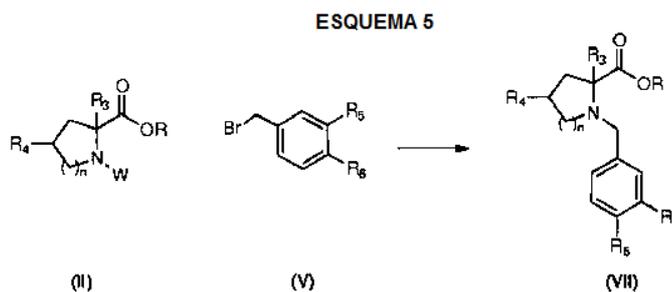


20 **[0080]** En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (VII), en la que R es hidrógeno, se hacen reaccionar con compuestos de fórmula (III) en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado, por ejemplo seleccionado entre (hexafluorofosfato de 2-(6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio) (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.

25 **[0081]** En ciertas realizaciones la reacción se realiza en un disolvente aprótico, por ejemplo un halohidrocarburo, tal como diclorometano, N,N-dimetilformamida o acetonitrilo o mezclas de los mismos, normalmente a temperatura ambiente, en presencia de una base adecuada.

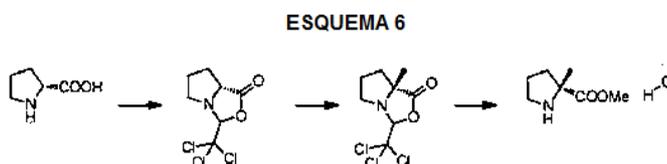
30 **[0082]** En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (VII), en la que R es hidrógeno, pueden prepararse mediante la hidrólisis de los correspondientes compuestos de fórmula (VII), en la que R es alquilo (C<sub>1-3</sub>). En ciertas realizaciones, la hidrólisis se realiza en presencia de una base por ejemplo hidróxido de litio, normalmente en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano acuoso.

35 **[0083]** En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse de acuerdo con el esquema de reacción 5.



[0084] En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (II), en la que R es alquilo C<sub>1-3</sub> o hidrógeno y W es hidrógeno, pueden hacerse reaccionar con compuestos de fórmula (V) en presencia de una base adecuada por ejemplo carbonato de cesio, en 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.

[0085] De acuerdo con ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (II) en la que W y R<sub>4</sub> son hidrógeno, n es 1 y R<sub>3</sub> es metilo, pueden prepararse de acuerdo con la vía de síntesis que se describe en el esquema 6.



[0086] De acuerdo con ciertas realizaciones de la invención, los compuestos (I) se obtienen usando un proceso simple, fácil de aumentar a escala y evitando etapas de preparación largas y caras, obteniendo un alto rendimiento de un compuesto de fórmula (I) estable de calidad farmacéutica.

[0087] Normalmente, los diversos métodos descritos anteriormente pueden ser útiles para la introducción del grupo deseado en cualquier etapa de la formación por etapas del compuesto requerido y se apreciará que estos métodos generales pueden combinarse de diferente manera en dichos procesos de etapas múltiples. Normalmente, la secuencia de las reacciones en los procesos de etapas múltiples se elige de modo que las condiciones de reacción utilizadas no afecten a los grupos de la molécula que están en el producto final.

[0088] En ciertas realizaciones donde se requiere un enantiómero de un compuesto de fórmula general (I), éste puede obtenerse mediante la resolución de una mezcla enantiomérica correspondiente de dicho compuesto de fórmula (I) mediante el uso de métodos convencionales, tales como mediante el procedimiento de HPLC quiral.

[0089] En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula general (I) están en forma de sales, específicamente de sales farmacéuticamente aceptables. Estas sales pueden obtenerse usando métodos convencionales, por ejemplo haciendo reaccionar el compuesto de 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 etilo.

[0090] En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula general (I) pueden aislarse en asociación con moléculas de disolvente, por ejemplo, mediante evaporación o cristalización en un disolvente adecuado para proporcionar los solvatos correspondientes.

[0091] Los inventores han descubierto que la familia general de los compuestos de fórmula (I) tienen afinidad por, y son agonistas específicos de, receptores de la PGE<sub>2</sub>, en particular del subtipo EP<sub>4</sub> de receptores de la PGE<sub>2</sub>.

[0092] Los compuestos de fórmula general (I) son útiles en el tratamiento de afecciones o enfermedades mediadas por la Prostaglandina E.

[0093] Por tanto, de acuerdo con un aspecto adicional la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) para su uso como un medicamento para el tratamiento de patologías o trastornos en los que se necesita un agonista del receptor EP<sub>4</sub>.

[0094] Los compuestos de fórmula (I) son agonistas del receptor EP<sub>4</sub> y pueden por tanto ser útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor EP<sub>4</sub>.

**[0095]** Más particularmente, se cree que los compuestos de la presente invención son de uso potencial en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades o trastornos en los que se requiere un agonista del receptor EP<sub>4</sub> tales como el dolor, por ejemplo, el dolor articular crónico (por ejemplo, la artritis reumatoide, la osteoartritis, la espondilitis reumatoide, la artritis gotosa y la artritis juvenil) incluyendo la propiedad de la modificación de la enfermedad y la preservación de la estructura de la articulación; el dolor musculoesquelético; el dolor lumbar y de cuello; las torceduras y los esguinces; el dolor neuropático; el dolor mantenido simpáticamente; la miositis; el dolor asociado al cáncer y la fibromialgia; el dolor asociado a la migraña; el dolor asociado a la gripe u otras infecciones virales, tales como el resfriado común; la fiebre reumática; el dolor asociado a trastornos del intestino funcionales tales como la dispepsia no ulcerosa, el dolor torácico no cardíaco y el síndrome del intestino irritable; el dolor asociado a la isquemia miocárdica; el dolor postoperatorio; el dolor de cabeza; el dolor de muelas y la dismenorrea.

**[0096]** Los compuestos pueden ser particularmente útiles en el tratamiento del dolor neuropático y de los síntomas asociados al mismo. Los síndromes de dolor neuropático incluyen: la neuropatía diabética; la ciática; la lumbalgia inespecífica; el dolor de la esclerosis múltiple; la fibromialgia; la neuropatía relacionada con el VIH; la neuralgia postherpética; la neuralgia del trigémino; y el dolor resultante del traumatismo físico, la amputación, el cáncer, las toxinas o las afecciones inflamatorias crónicas. Los síntomas del dolor neuropático incluyen el dolor espontáneo fulgurante y lancinante o el dolor persistente, urente. Además, se incluye el dolor asociado a sensaciones normalmente no dolorosas tales como "hormigueos" (parestias y disestesias), la sensibilidad aumentada al tacto (hiperestesia), la sensación dolorosa después de la estimulación inocua (alodinia dinámica, estática o térmica), la sensibilidad aumentada a los estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, fría, mecánica), la sensación de dolor continuada después de la retirada de la estimulación (hiperpatía) o una ausencia de, o déficit en, vías sensoriales selectivas (hipoalgesia).

**[0097]** Los compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento de la inflamación, por ejemplo en el tratamiento de afecciones cutáneas (por ejemplo, la quemadura solar, las quemaduras, el eccema, la dermatitis, la psoriasis); enfermedades oftálmicas tales como el glaucoma, la retinitis, las retinopatías, la uveítis y de lesiones agudas del tejido ocular (por ejemplo, la conjuntivitis); trastornos pulmonares (por ejemplo, el asma, la bronquitis, el enfisema, la rinitis alérgica, el síndrome de dificultad respiratoria, la enfermedad de los avicultores, el pulmón de granjero, la EPOC; trastornos del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la úlcera aftosa, la enfermedad de Crohn, la gastritis atópica, la gastritis varioliforme, la colitis ulcerosa, la enfermedad celíaca, la ileítis regional, el síndrome del intestino irritable, la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad del reflujo gastrointestinal, la diarrea, el estreñimiento); trasplantes de órganos; otras afecciones con un componente inflamatorio tales como la enfermedad vascular, la migraña, la periarteritis nodosa, la tiroiditis, la anemia aplásica, la enfermedad de Hodgkin, la esclerodermia, la miastenia gravis, la esclerosis múltiple, la sarcoidosis, el síndrome nefrótico, el síndrome de Bechet, la polimiositis, la gingivitis, la isquemia miocárdica, la pirexia, el lupus eritematoso sistémico, la polimiositis, la tendinitis, la bursitis y el síndrome de Sjogren.

**[0098]** Los compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades inmunológica tales como las enfermedades autoinmunes, las enfermedades de deficiencia inmunitaria o el trasplante de órganos.

**[0099]** Los compuestos también pueden ser eficaces para aumentar la latencia de la infección por VIH.

**[0100]** Los compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento de las enfermedades de activación plaquetaria excesiva o no deseada tales como la claudicación intermitente, la angina de pecho inestable, el ictus y el síndrome coronario agudo (por ejemplo, las enfermedades vasculares oclusivas).

**[0101]** Los compuestos también pueden ser útiles como un fármaco con acción diurética o pueden ser útiles para tratar el síndrome de vejiga hiperactiva.

**[0102]** Los compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento de la impotencia o disfunción eréctil.

**[0103]** Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser útiles en el tratamiento de diversos trastornos óseos como sea definen en el presente documento a continuación, que incluye el tratamiento de fracturas óseas, lesiones óseas o defectos óseos. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser útiles en la potenciación de la formación ósea, es decir, la osteogénesis, tal como el aumento de la masa ósea, el volumen óseo, el número de osteoblastos o la supervivencia de los osteoblastos.

**[0104]** Los compuestos de fórmula (I) pueden, por tanto, ser útiles en el tratamiento de la enfermedad ósea, incluyendo los trastornos genéticos que se caracterizan por el metabolismo o la resorción óseos anormales tales como la osteoporosis (especialmente la osteoporosis posmenopáusica, la osteoporosis inducida por glucocorticoides, la osteoporosis inducida por hipertiroidismo, la osteoporosis inducida por la inmovilización, la osteoporosis inducida por heparina y la osteoporosis inducida por inmunosupresores, así como las complicaciones a largo plazo de la osteoporosis tales como la curvatura de la columna vertebral, la pérdida de altura y la cirugía protésica), el aumento anormal del recambio óseo, la hipercalcemia (incluyendo la hipercalcemia humoral), el hiperparatiroidismo, las enfermedades de los huesos de Paget, la osteólisis (incluyendo la osteólisis periprotésica), la hipercalcemia de malignidad con o sin metástasis óseas, la hipercalcemia de consolidación de fracturas, la artritis reumatoide, la osteoartritis (incluyendo la modificación de la enfermedad en la osteoartritis tal como la reparación del cartílago/hueso), la ostealgia, la osteopenia, la calculosis, la litiasis (especialmente la urolitiasis), la gota y la

espondilitis anquilosante, la tendinitis, la bursitis, el tumor óseo maligno, por ejemplo, el osteosarcoma, la osteogénesis imperfecta, la enfermedad ósea metastásica, la pérdida de hueso alveolar, la pérdida ósea postosteomía y la idiopática de la infancia.

5 **[0105]** Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser útiles en la remodelación ósea y/o la promoción de la generación ósea y/o la promoción de la consolidación de fracturas. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en la consolidación de fracturas, por ejemplo, fracturas de huesos largos y fracturas de otros huesos. Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en la consolidación de fracturas de la cabeza, la cara y el cuello causadas, por ejemplo, por lesiones. Los compuestos de la presente invención también  
10 pueden ser útiles en el injerto óseo incluyendo el reemplazo de la cirugía de injerto óseo en su totalidad, la potenciación de la tasa de injertos óseos exitosos, la consolidación ósea después de la reconstrucción facial, la reconstrucción maxilar, la reconstrucción mandibular, la reconstrucción craneofacial, por ejemplo, de los defectos craneofaciales, tales como los defectos orofaciales de nacimiento (incluyendo las hendiduras orofaciales tales como el paladar hendido), la increscencia protésica, la sinostosis vertebral, la extensión de huesos largos, la fusión vertebral y  
15 la esternotomía. Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de los defectos óseos que podrían evolucionar alrededor de los defectos que se producen durante una guerra.

**[0106]** Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en indicaciones periodontales tales como la enfermedad periodontal (periodontitis), la pérdida dentaria y, por ejemplo, el aumento periodontal en la preparación  
20 para los implantes dentales.

**[0107]** Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para facilitar la fusión articular, facilitar la reparación de tendones y ligamentos, reducir la aparición de una fractura secundaria, tratar la necrosis avascular, facilitar la reparación de cartílagos, facilitar la consolidación ósea después del trasplante de una extremidad y reparar  
25 los daños causados por la enfermedad ósea metastásica.

**[0108]** Los compuestos también pueden ser útiles para atenuar los efectos secundarios hemodinámicos de los AINE y de los inhibidores de la COX-2.

30 **[0109]** Los compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como la hipertensión o la isquemia miocárdica; la insuficiencia venosa funcional u orgánica; la terapia varicosa; las hemorroides y los estados de shock asociados a un marcado descenso de la presión arterial (por ejemplo, el shock séptico).

35 **[0110]** Los compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y de la neurodegeneración tales como la demencia, en particular la demencia degenerativa (incluyendo la demencia senil, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Pick, la corea de Huntington, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de las motoneuronas); la demencia vascular (incluyendo la demencia multiinfarto); así como la demencia asociada a las lesiones que ocupan el espacio  
40 intracraneal; los traumatismos; las infecciones y las afecciones relacionadas (incluyendo la infección por VIH); el metabolismo; las toxinas; la anoxia y la deficiencia de vitaminas y el deterioro cognitivo leve asociado al envejecimiento, en particular el deterioro de la memoria asociada a la edad.

45 **[0111]** Los compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos neurológicos y pueden ser útiles como agentes neuroprotectores. Los compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento de la neurodegeneración que sigue al ictus, el paro cardíaco, la derivación pulmonar, el traumatismo craneoencefálico, la lesión medular o similares.

50 **[0112]** Los compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento de las complicaciones de la diabetes de tipo 1 (por ejemplo, la microangiopatía diabética, la retinopatía diabética, la nefropatía diabética, la degeneración macular, el glaucoma), el síndrome nefrótico, la anemia aplásica, la uveítis, la enfermedad de Kawasaki y la sarcoidosis.

55 **[0113]** Los compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento de la disfunción renal (nefritis, en particular glomerulonefritis mesangial proliferativa, síndrome nefrítico), la disfunción hepática (hepatitis, cirrosis) y la disfunción gastrointestinal (diarrea).

**[0114]** Debe apreciarse que como se usa en el presente documento cualquier referencia a un tratamiento incluye tanto el tratamiento de los síntomas establecidos como el tratamiento profiláctico.

60 **[0115]** Debe apreciarse que la referencia a un tratamiento incluye tanto el tratamiento de los síntomas establecidos como el tratamiento profiláctico, a menos que se indique expresamente otra cosa. En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), para su uso como un medicamento.

65 **[0116]** En otro aspecto la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

**[0117]** El Compuesto de Fórmula (I) puede usarse en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, con excipientes adecuados, para obtener composiciones farmacéuticas.

5 **[0118]** La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa disolventes, vehículos, agentes de dilución y similares que se usan en la administración de compuestos de la invención.

**[0119]** En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma sólida o líquida.

10 **[0120]** Las composiciones farmacéuticas en forma sólida pueden contener excipientes adecuados tales como cargas, lubricantes, agentes aglutinantes, agentes humectantes, disgregantes, colorantes y agentes aromatizantes y mezclas de los mismos. Por ejemplo, los comprimidos pueden contener almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, almidón de glicolato de sodio, talco, lactosa, estearato de magnesio, sacarosa, ácido esteárico, manitol.

15 **[0121]** Las composiciones farmacéuticas en forma líquida, normalmente pueden proporcionarse como soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixir. Normalmente, las composiciones en forma líquida pueden contener agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos, conservantes y colorantes, agentes aromatizantes.

20 **[0122]** Normalmente, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse mediante administración parenteral, oral, bucal, sublingual, nasal, rectal, transdérmica o tópica. En general se prefieren composiciones farmacéuticas para la administración oral.

25 **[0123]** Las composiciones farmacéuticas de la invención adecuadas para la administración oral normalmente, serán unidades aisladas en forma sólida tal como en forma de comprimidos, cápsulas, obleas, polvos, gránulos, pastillas para chupar, parches, supositorios, microgránulos, o en forma líquida tal como preparaciones líquidas, soluciones o suspensiones inyectables o infusibles.

30 **[0124]** Las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral normalmente incluyen preparaciones estériles en formas de soluciones o suspensiones. En ciertas realizaciones las composiciones para la administración parenteral son soluciones de base acuosa adecuadas para la inyección o la infusión. En ciertas realizaciones dichas composiciones para la administración parenteral incluyen uno o más adyuvantes tales como agentes tamponantes, conservantes, agentes antibacterianos, tensioactivos y mezclas de los mismos.

35 **[0125]** Las composiciones farmacéuticas para la administración tópica pueden formularse como cremas, pastas, aceites, ungüentos, emulsiones, espumas, geles, gotas, soluciones de pulverización y parches transdérmicos.

40 **[0126]** En ciertas realizaciones la composición farmacéutica de la invención incluye del 0,1 al 99 % en peso del compuesto de fórmula (I) como principio activo. En ciertas realizaciones la cantidad del compuesto de fórmula (I) es del 1 al 30 % en peso.

**[0127]** La dosificación del compuesto de fórmula (I) que se administra depende de la gravedad de la enfermedad, del peso, de la edad y del estado general del paciente que necesita el tratamiento.

45 **[0128]** Por ejemplo una dosis unitaria adecuada puede variar de 0,01 a 1000 mg o normalmente de 1,0 a 300 mg para administrarse una o más veces en un día, por ejemplo dos veces un día por lo general a intervalos regulares. La duración de la terapia depende de la gravedad de la enfermedad y del estado general de los pacientes y puede ser variada por el médico y extendida durante ciertas semanas o meses.

50 **[0129]** De acuerdo con otro aspecto, el uso de un compuesto de fórmula general (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de patologías o enfermedades que requieren la administración de un agonista del receptor EP<sub>4</sub>, tal como el tratamiento del dolor inflamatorio, la osteoartritis, la artritis.

55 **[0130]** De acuerdo con ciertas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) en asociación con un principio activo adicional y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

**[0131]** Dichos principios activos adicionales pueden ser un compuesto de fórmula (I) adicional o una entidad química diferente que tiene una actividad parecida o diferente.

60 **[0132]** En ciertas realizaciones dichos principios activos adicionales se seleccionan entre los compuestos antiinflamatorios, tales como los AINE o compuestos de cortisona.

**[0133]** La Invención se detallará ahora por medio de los siguientes ejemplos relativos a la preparación de algunas realizaciones de los compuestos de la invención y a la evaluación de su actividad contra el receptor EP<sub>4</sub>.

65

**[0134]** Las siguientes Descripciones relativas 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 intermedios que se usan para hacer compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos.

5 **[0135]** En los procedimientos que siguen, después de cada material de partida, se proporciona una referencia a una descripción. Esto se proporciona solamente como ayuda para el químico experto. El material de partida puede no haber sido preparado necesariamente a partir de la Descripción que se refiere. La estereoquímica de las Descripciones y los Ejemplos se ha asignado suponiendo que los centros de configuración absoluta se conservan.

10 **[0136]** Los rendimientos se calculan suponiendo que los productos eran puros al 100 % si no se indica lo contrario.

**[0137]** Los compuestos se nombran usando ChemBioDraw Ultra 12.0 (CambridgeSoft Corp., 100 CambridgePark Drive, Cambridge, MA 02140).

15 **[0138]** Los reactivos que se usan en los siguientes ejemplos estaban disponibles en el mercado de diversos proveedores (por ejemplo Sigma-Aldrich, Acros, Matrix científica, Manchester o Apolo) y se usaron sin purificación adicional.

20 **[0139]** Las reacciones en entorno anhidro se realizaron a presión positiva de N<sub>2</sub> seco y los disolventes se usaron en forma seca.

**[0140]** Para las reacciones que implican la irradiación de microondas, se usó un Initiator 2.5 System.

25 **[0141]** La purificación se realizó usando sistemas de cromatografía ultrarrápida automática Biotage (sistemas Sp1 e Isolera), cromatografía ultrarrápida automática Companion CombiFlash (ISCO), sistemas Flash Master o Vac Master.

**[0142]** La cromatografía ultrarrápida se realizó sobre gel de sílice de retícula de 230-400 (suministrado por Merck AG Darmstadt, Alemania), cartuchos rellenos previamente Varian Mega Be-Si, cartuchos de sílice Biotage rellenos previamente (por ejemplo, cartuchos Biotage SNAP-Si), cartuchos Waters PoraPak RXN RP, Biotage SNAP-C18.

30 **[0143]** Los cartuchos SPE-Si son columnas de extracción en fase sólida de sílice. Los cartuchos PoraPakRXN RP son resinas de fase inversa a base de polímero.

35 **[0144]** Los cartuchos Biotage SNAP C18 Gold son columnas de fase inversa a base de sílice.

**[0145]** Los cartuchos SPE-SCX son columnas de extracción en fase sólida de intercambio iónico suministradas por Varian. El eluyente utilizado con los cartuchos SPE-SCX es diclorometano y metanol o metanol solamente seguido de solución de amoníaco 2 N en metanol. Las fracciones recogidas son las eluidas con solución de amoníaco en metanol.

40 **[0146]** La cromatografía en capa fina se realizó usando placas de TLC de Merck Kieselgel 60F-254, se visualizó con luz UV, solución acuosa de permanganato, vapores de yodo.

45 **[0147]** Los espectros de resonancia magnética nuclear de protones (RMN 1H) se registraron en un instrumento Bruker Avance 400 MHz y en un Bruker Avance III plus 400MHz. Se usó TMS como patrón interno. Los desplazamientos químicos se presentan en ppm ( $\delta$ ) usando la línea de disolvente residual como patrón interno. Los patrones de desdoblamiento se indican como: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuarteto; m, multiplete; a, señal ancha. Los espectros de RMN se registraron a una temperatura que varía de 25 °C a 90 °C. Cuando se detectó más de un conformero, por lo general se presentaron los desplazamientos químicos del más abundante.

50 **[0148]** En la caracterización analítica de los compuestos descritos "EM" se refiere a espectros de masas tomados por cromatografía de masas de infusión directa o a espectros de masas asociados a picos tomados por análisis por UPLC/EM o HPLC/EM, donde el espectrómetro de masas utilizado es el que se menciona a continuación.

55 **[0149]** Los espectros de masas de infusión directa (EM) se realizaron en un espectrómetro clásico Trap Thermo LCQ, que funciona en modo de ionización por EN positiva (+) y EN negativa (-) usando diferentes columnas y procedimientos de funcionamiento que se enumeran a continuación:

Columna Phenomenex Gemini-NX C18 (100 × 2 mm, tamaño de partícula de 3  $\mu$ 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;

Columna Acquity™ UPLC-BEH C18 (50 × 21 mm, tamaño de partícula de 1,7  $\mu$ 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 % en t = 0 min hasta B al 100 % en t = 4,5 min, usando diferentes curvas de gradiente, caudal: 0,5 ml/min;

Columna Zorbax SB C18 (2,1 × 50 mm, tamaño de partícula de 3,5  $\mu$ 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.

Los espectros de HPLC se realizaron en un instrumento Waters Alliance 2965 equipado con un detector de UV-Vis Waters 2996 usando una columna Phenomenex Luna C18 (150 × 4,6 mm, tamaño de partícula de 5 µM). [Fase Móvil: diferentes mezclas de acetonitrilo/metanol/KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (20 mM, 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 hasta 300 nm].

5 [0150] La corriente total de iones (CTI) y los rastros cromatográficos DAD UV junto con los espectros de UV y de EM se tomaron en un sistema Acquity™ de UPLC/EM equipado con un detector de PDA 2996 y acoplado a un espectrómetro de masas Waters Micromass ZQ™ que funciona en modo de ionización por electronebulización positiva o negativa. Los análisis por UPLC se realizaron usando una columna Acquity™ UPLC-BEH C18 (50 × 21 mm, tamaño de partícula de 1,7 µM), 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 % en t = 0 min hasta B al 100 % en t = 2 min o 4,5 min usando diferentes curvas de gradiente, caudal: 0,5 ml/min.

15 [0151] Los espectro de CLEM se tomaron en un espectrómetro de Masas de cuadrupolo Agilent LC/MSD 1200 Series usando una columna: Welchrom XB-C18 (50 × 4,6 mm, 5 µM) que funciona en modo de ionización por EN (+) o (-) a T = 30 °C y con un caudal = 1,5 ml/min.

20 [0152] Los espectros de HPLC para las determinaciones de pureza quiral se realizaron en un instrumento Agilent 1200 y un detector de UV DAD G1315D usando una columna Daicel Chiralpack IC (250 × 4,6 mm, tamaño de partícula de 5 µM) o una columna Daicel Chiralpack AD-H (250 × 4,6 mm, tamaño de partícula de 5 µM). [Fases Móviles: mezclas isocráticas A (n-heptano al 70 % etanol al 30 % + ácido trifluoroacético al 0,1 %) o B (n-hexano al 80 % isopropanol al 20 % + ácido trifluoroacético al 0,2 %), hasta 60 min de elución a 30 °C, caudal de 0,5 ml/min].

25 [0153] Las purificaciones por medio de HPLC quiral preparativa se realizaron en un aparato Shimadzu Preparative Liquid Chromatograph LC-8A y un detector de UV SPD-20A usando una columna Daicel Chiralpack IC (2 × 25 cm, tamaño de partícula de 5 µM) o una columna Daicel Chiralpack AD-H (2 × 25 cm, tamaño de partícula de 5 µM).

30 [0154] [Fases móviles: mezclas premezcladas isocráticas A (n-heptano al 70 % etanol al 30 % + ácido trifluoroacético al 0,1 %) o B (n-hexano al 80 % isopropanol al 20 % + ácido trifluoroacético al 0,2 %).

[0155] Se especificarán las fases móviles y las condiciones de funcionamiento específicas en cada ocasión.

#### ABREVIATURAS:

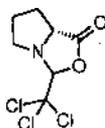
35 [0156]

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| BAIB                              | - bis(acetoxi)yodobenceno   |
| BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub> | - Eterato de dietilo de trifluoruro de boro   |
| Boc <sub>2</sub> O                | - Dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo  |
| cHex                              | - Ciclohexano   |
| <i>s</i> -BuLi                    | - <i>sec</i> -Butil-litio   |
| <i>t</i> -Buli                    | - <i>terc</i> -Butil-litio  |
| DAST                              | - Trifluoruro de dietilaminoazufre  |
| 1,2 DCE                           | - 1,2-Dicloroetano  |
| DCM                               | - Diclorometano   |
| DEA                               | - Dietilamina   |
| DMAP                              | - 4-Dimetilaminopiridina  |
| DMF                               | - Dimetilformamida  |
| DIPEA                             | - <i>N,N</i> -Diisopropiletilamina  |
| EDC HCl                           | - 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida)  |
| EtOAc                             | - Dietilacetato   |
| Et <sub>2</sub> O                 | - Dietiléter  |
| Et <sub>3</sub> SiH               | - Trietilsilano   |
| HATU                              | - Hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio |
| HBTU                              | - Hexafluorofosfato de <i>O</i> -benzotriazol- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio             |
| HCTU                              | - Hexafluorofosfato de 2-(6-Cloro-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio              |
| HOBT                              | - <i>N</i> -Hidroxibenzotriazol   |
| IPA                               | - 2-Propanol  |
| LDA                               | - Diisopropilamida de litio   |
| LiEt <sub>3</sub> BH              | - Trietilborohidruro de litio   |
| LiHMDS                            | - Bis(trimetilsilil)amida de litio  |
| MeCN                              | - Acetonitrilo  |
| MTBE                              | - Éter metil <i>terc</i> -butílico  |
| NaBH(OAc) <sub>3</sub>            | - Triacetoxiborohidruro de sodio  |
| NaBH <sub>4</sub>                 | - Borohidruro de sodio  |
| PTSA                              | - Ácido <i>p</i> -toluenosulfónico  |

|               |  |
|---------------|--|
| Py            | - Piridina                                   |
| TA            | - Temperatura ambiente                       |
| TBAF          | - Fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio   |
| TBDMSCI       | - Cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsililo |
| TBDPSCI       | - Cloruro de <i>tert</i> -butildifenilsililo |
| TEA           | - Trietilamina                               |
| TEMPO         | - 2,2,6,6-Tetrametilpiperidiniloxi           |
| TFA           | - Ácido trifluoroacético                     |
| TFAA          | - Anhídrido trifluoroacético                 |
| TMEDA         | - Tetrametiletilendiamina                    |
| TMSCHN2       | - Trimetilsilildiazometano                   |
| <i>p</i> -TSA | - Ácido <i>p</i> -toluenosulfónico           |
| THF           | - Tetrahidrofurano                           |

**DESCRIPCIONES****Descripción 1: (7a*R*)-3-(triclorometil)tetrahidropirrolol[1,2-*c*]oxazol-1(3*H*)-ona (D1)**

5

**[0157]**

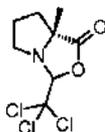
**[0158]** A una solución de D-prolina (0,4 g, 3,48 mmol) en MeCN (8 ml) se le añadió el trifluoroacetaldehído (0,68 ml, 6,94 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 8 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se trituró con éter dietílico. Después de la filtración y el secado del disolvente, se aislaron 0,23 g de compuesto del título (**D1**).

10

EM: (EN/+) m/z: 244,0 [MH<sup>+</sup>] C7H8Cl3NO2 requiere 242,96

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

15

**Descripción 2: (7a*R*)-7a-metil-3-(triclorometil)tetrahidropirrolol[1,2-*c*]oxazol-1(3*H*)-ona (D2)****[0159]**

20

**[0160]** A una solución de (7a*R*)-3-(triclorometil)tetrahidropirrolol[1,2-*c*]oxazol-1(3*H*)-ona (D1) (0,2 g, 0,82 mol) en THF (10 ml) enfriada a -78 °C se le añadió sol de LDA 2 M en THF/heptano (0,58 ml, 1,17 mol) y la mezcla se agitó durante 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 después se dejó a esta temperatura durante una hora adicional. La mezcla resultante se repartió entre DCM y H<sub>2</sub>O. La fase acuosa se extrajo con DCM (10 ml, 2 veces); las fases orgánicas se recogieron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante un cartucho SPE-Si (25 g) eluyendo con DCM. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título (**D2**) en mezcla (4:1) con material de partida (110 mg).

25

EM: (EN/+) m/z: 258,0 [MH<sup>+</sup>] C8H10Cl3NO2 requiere 256,98

30

**Descripción 3: clorhidrato de 2-metilpirrolidin-2-carboxilato de (*R*)-metilo (D3)****[0161]**

35

**[0162]** A una solución de (7a*R*)-7a-metil-3-(triclorometil)tetrahidropirrolol[1,2-*c*]oxazol-1(3*H*)-ona (D2) (0,11 g, 0,42 mol) en MeOH seco (2 ml), se le añadió sol de HCl 1 M en MeOH (0,3 ml, 0,85 mol) y la mezcla se calentó a reflujo en una corriente constante de nitrógeno durante 1 h. El disolvente se evaporó para proporcionar 60 mg del compuesto del título (**D3**).

40

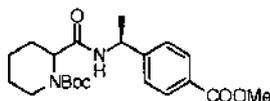
EM: (EN/+) m/z: 144,1 [MH<sup>+</sup>] C7H13NO2 requiere 143,09 (en forma de base libre).

**Procedimiento general para la preparación de amidas**

[0163] Se suspendieron el ácido el ácido seleccionado (1 equiv.), HOBT.H<sub>2</sub>O (1 equiv.) y EDC.HCl (1,5 equiv.) 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 disolvió de nuevo en DCM. Después, la mezcla se añadió a una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó en un cartucho SPE-Si o una columna SNAP-Si eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH 98:2 o DCM/EtOAc de 100:0 a 70:30 proporcionando el compuesto de amida del título.

**Descripción 4: 2-(((S)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)etil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (mezcla de diastereoisómeros) (D4)**

[0164]



[0165] El compuesto del título (**D4**) (1,95 g) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas partiendo de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico (1,17 g, disponible en Sigma Aldrich #495875), y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (*S*)-metilo (1,1 g, para su preparación véase la solicitud Internacional de Patente publicada WO 2005/105733). Tiempo de reacción: 18 horas.

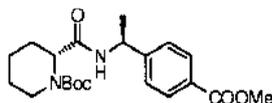
EM: (EN/+) m/z: 391,3 [MH<sup>+</sup>] C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> requiere 390,22.

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

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

**Descripción 5: 2-(((S)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)etil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (D5)**

[0166]



[0167] El compuesto del título (**D5**) (405 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas partiendo de ácido (*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico (250 mg, disponible de Sigma Aldrich #516341) y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (*S*)-metilo (235 mg). Tiempo de reacción: 18 horas.

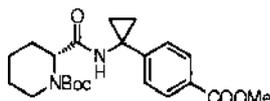
EM: (EN/+) m/z: 391,3 [MH<sup>+</sup>] C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> requiere 390,22

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

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

**Descripción 6: 2-(((1-(4-(metoxicarbonil)fenil)ciclopropil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (D6)**

[0168]

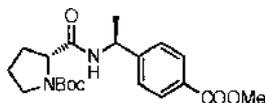


[0169] El compuesto del título (**D6**) (650 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas partiendo de ácido (*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico (500 mg, disponible de Sigma Aldrich #516341) y clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (470 mg). Tiempo de reacción: 18 h.

EM: (EN/+) m/z: 403 [MH<sup>+</sup>] C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> requiere 402,22

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

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

**Descripción 7: 2-(((S)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (D7)****[0170]**

5

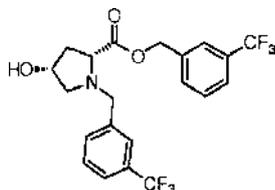
**[0171]** El compuesto del título (**D7**) (815 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas partiendo de ácido (*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (500 mg, disponible de Sigma Aldrich #433818) y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (*S*)-metilo (501 mg). Tiempo de reacción: 18 horas  
EM: (EN/+) m/z: 377 [MH<sup>+</sup>] C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> requiere 376,20

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

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

15 **Procedimiento general para la preparación de bencilaminas sustituidas**

**[0172]** A una solución de aminoácido cíclico, aminoéster cíclico o aminoamida cíclica seleccionados (1 equiv.) en ACN, se le añadieron Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2-8 equiv.) y bromuro de bencilo seleccionado (2 equiv.) secuencialmente y la mezcla resultante se calentó a 60-68 °C durante 4-24 horas o se calentó 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó en un cartucho SPE-Si o una columna Biotage SNAP-Si eluyendo con mezclas de cHex/EtOAc o cHex/DCM o DCM/EtOAc proporcionando el compuesto de bencilamina sustituido del título.

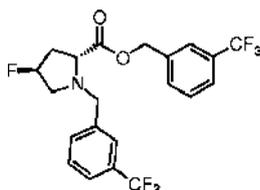
25 **Descripción 8: 4-hidroxi-1-(3-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxilato de (2*R*,4*R*)-3-(trifluorometil)bencilo (D8)****[0173]**

30

**[0174]** El compuesto del título (**D8**) (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 de Aldrich#H5877) y bromuro de 3-(Trifluorometil)bencilo (9,37 ml). (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: 2,5 equiv.; Tiempo de reacción: 24 horas; 60 °C).

EM: (EN/+) m/z: 448,2 [MH<sup>+</sup>] C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O requiere 447,13

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ (ppm): 7,70-7,34 (m, 8H), 5,28-5,06 (m, 2H), 4,51 (s a, 1H), 4,02 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,81-3,64 (m, 2H), 3,34 (dd, J = 5,4, 10,1 Hz, 1H), 2,52 (dd, J = 2,9, 10,1 Hz, 1H), 2,30 (td, J = 7,0, 13,6 Hz, 1H), 2,23-2,10 (m, 1H), 1,76 (s a, 1H).

40 **Descripción 9: 4-fluoro-1-(3-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxilato de (2*R*,4*S*)-3-(trifluorometil)bencilo (D9)****[0175]**

45 **[0176]** Una solución de 4-hidroxi-1-(3-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxilato de (*2R,4R*)-3-(trifluorometil)bencilo (**D8**) (200 mg, 0,45 mmol) en DCM (20 ml) enfriada a -20 °C se trató con DAST (0,148 ml, 1,11 mmol) y la mezcla se agitó primero 1 h a -20 °C después 18 horas a TA. La reacción se interrumpió con sol. sat. de NaHCO<sub>3</sub> y la fase acuosa se extrajo con DCM (5 ml, 3 veces), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se purificó mediante columna Biotage SNAP-Si (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 (**D9**) (110 mg).

EM: (EN/+) m/z: 450,2 [MH<sup>+</sup>] C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>F<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O requiere 449,12

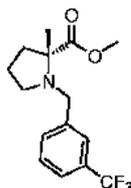
50 HPLC quiral [Daicel OD-H; Fase móvil A: n-hexano al 80 % (+ DEA al 0,1 %); B: IPA al 20 %; DAD: 265 nm]: Tiempo de

retención del pico: 10,82 min.

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

5 **Descripción 10: 2-metil-1-(3-(trifluorometil)encil)pirrolidin-2-carboxilato de (R)-metilo (D10)**

[0177]



10 [0178] El compuesto del título (D10) (47 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 (D3) (60 mg, 0,33 mmol) y bromuro de 3-(Trifluorometil)encilo (0,076 ml, 0,50 mmol). (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: 3 equiv.; Tiempo de reacción: 8 horas; 60 °C).

EM: (EN/+) m/z: 302,2 [MH<sup>+</sup>] C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> requiere 301,13

15

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

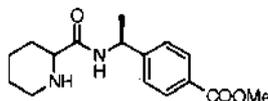
[0179] A una solución enfriada con hielo de amina protegida con Boc en DCM se le añadió una mezcla 3:1 de TFA:DCM y la mezcla resultante se agitó a TA 1 h antes de la evaporación de los disolventes. El residuo se cargó sobre un cartucho SPE-SCX. Las fracciones de amoníaco recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron los compuestos del título.

20

**Descripción 11: 4-((1S)-1-(piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (mezcla de diastereoisómeros) (D11)**

25

[0180]



[0181] El compuesto del título (D11) (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 (D4) (1,95 g).

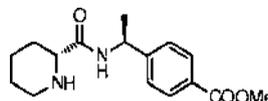
EM: (EN/+) m/z: 291,3 [MH<sup>+</sup>] C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 290,16

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

35

**Descripción 12: 4-((S)-1-((R)-piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D12)**

[0182]



40

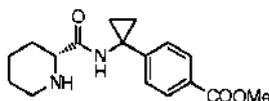
[0183] El compuesto del título (D12) (286 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la escisión de carbamato de t-Butilo (Boc) partiendo de 2-(((S)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)etil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (D5) (405 mg).

EM: (EN/+) m/z: 291,3 [MH<sup>+</sup>] C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 290,16

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

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

50

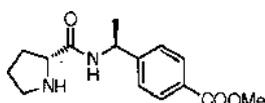
**Descripción 13: 4-(1-(piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de (R)-metilo (D13)****[0184]**

5

**[0185]** El compuesto del título (**D13**) (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*)-*terc*-butilo (D6) (650 mg).

EM: (EN/+) m/z: 303,2 [MH<sup>+</sup>] C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 302,16

10

**Descripción 14: 4-((S)-1-((R)-pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D14)****[0186]**

15

**[0187]** El compuesto del título (**D14**) (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*)-*terc*-butilo (D7) (815 mg).

EM: (EN/+) m/z: 277,6 [MH<sup>+</sup>] C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 276,15

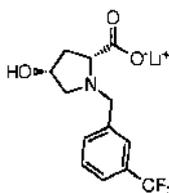
20 HPLC quiral [Phenomenex Lux Cellulose-1; Fase móvil A: n-hexano al 70 % (+0,1 % DEA), EtOH al 30 %; DAD: 240 nm]: Tiempo de retención del pico: 8,65 min.

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

**25 Procedimiento general la hidrólisis de ésteres**

**[0188]** A una solución del éster seleccionado (1 equiv.) en dioxano/agua (1:1), se le añadió LiOH H<sub>2</sub>O (1,2-4 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a TA. El disolvente orgánico se retiró por evaporación y la solución acuosa se lavó con DCM y se evaporó al vacío. El residuo se cargó en un cartucho C18 eluyendo con H<sub>2</sub>O/MeOH 9/1, después MeOH. Las fases metanólicas recogidas se retiraron por evaporación proporcionando el compuesto del título en forma de sal de litio.

30

**Descripción 15: (2R,4R)-4-hidroxi-1-(3-(trifluorometil)encil)pirrolidin-2-carboxilato de litio (D15)****[0189]**

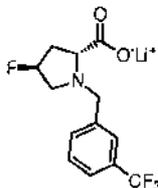
**[0190]** El compuesto del título (**D15**) (16 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la hidrólisis de ésteres partiendo de 4-hidroxi-1-(3-(trifluorometil)encil)pirrolidin-2-carboxilato de (*2R,4R*)-3-(trifluorometil)encilo (D8) (50 mg). (LiOH: 2 equiv.; Tiempo de reacción: 4 horas).

40

EM: (EN/+) m/z: 290,2 [M-Li+2H<sup>+</sup>] C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>LiNO<sub>3</sub> requiere 295,10

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ (ppm): 7,77 (s a, 1H), 7,71-7,63 (m, 1H), 7,58-7,45 (m, 2H), 4,41-4,28 (m, 1H), 4,22-4,09 (m, 1H), 3,47-3,41 (m, 1H), 3,31-3,27 (m, 1H), 3,23-3,13 (m, 1H), 2,23-2,09 (m, 2H), 2,07-1,96 (m, 1H).

45

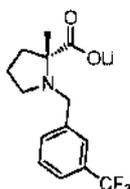
**Descripción 16: (2R,4S)-4-fluoro-1-(3-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxilato de litio (D16)****[0191]**

5

**[0192]** El compuesto del título (**D16**) (60 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la hidrólisis de ésteres partiendo de 4-fluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxilato de (2R,4S)-3-(trifluorometil)bencilo (D9) (110 mg). (LiOH: 2 equiv.; Tiempo de reacción: 18 horas)

EM: (EN/+) m/z: 292,2 [M-Li+2H<sup>+</sup>] C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>F<sub>4</sub>LiNO<sub>2</sub> requiere 297,10

10

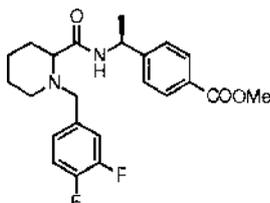
**Descripción 17: (R)-2-metil-1-(3-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxilato de litio (D17)****[0193]**

15

**[0194]** El compuesto del título (**D17**) (37 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la hidrólisis de ésteres partiendo de 2-metil-1-(3-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxilato de (R)-metilo (D10) (47 mg). (LiOH: 2 equiv.; tiempo de reacción: 18 horas).

EM: (EN/+) m/z: 288,3 [M-Li+2H<sup>+</sup>] C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>LiNO<sub>2</sub> requiere 293,21

20

**Descripción 18: 4-((1S)-1-(3,4-difluorobencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (mezcla de diastereoisómeros) (D18)****[0195]**

25

**[0196]** El compuesto del título (**D18**) (67 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de bencilaminas sustituidas partiendo de 4-((1S)-1-(piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D11) (50 mg, 0,17 mmol) y bromuro de 3,4-difluorobencilo (0,044 ml, 0,34 mmol). (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: 2,5 equiv.; tiempo de reacción: 4 horas; 68 °C)

30

EM: (EN/+) m/z: 417 [MH<sup>+</sup>] C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 416,19

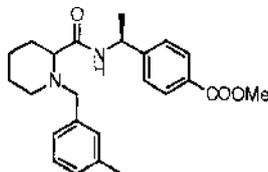
HPLC quiral [Phenomenex Lux Cellulose-1; Fase móvil A: n-hexano al 90 % (+ DEA al 0,1 %) EtOH al 10 %; DAD: 237 nm]: Tiempo de retención del pico 1: 17,94 min; tiempo de retención del pico 2: 19,03.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ (ppm): 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,20-7,10 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,00-6,73 (m, 4H), 5,26-5,12 (m, 2H), 3,93 (d, J = 8,1 Hz, 6H), 3,86 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,21 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,07 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 2,87 (s a, 4H), 2,00 (d, J = 12,8 Hz, 4H), 1,83-1,70 (m, 2H), 1,68-1,57 (m, J = 12,3 Hz, 6H), 1,55 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,46 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,39-1,31 (m, 2H).

40

**Descripción 19: 4-((1S)-1-(1-(3-metilbencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (mezcla de diastereoisómeros) (D19)**

[0197]



5

[0198] El compuesto del título (D19) (63 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de bencilaminas sustituidas partiendo de 4-((1S)-1-(piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D11) (50 mg, 0,17 mmol) y bromuro de 3-metilbencilo (0,046 ml, 0,34 mmol). (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: 2,5 equiv.; tiempo de reacción: 3 horas; 68 °C)

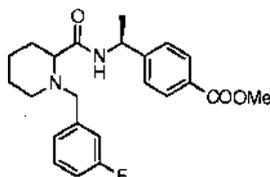
10

EM: (EN/+) m/z: 395,3 [MH<sup>+</sup>] C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 394,23

**Descripción 20: 4-((1S)-1-(1-(3-fluorobencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (mezcla de diastereoisómeros) (D20)**

15

[0199]



20

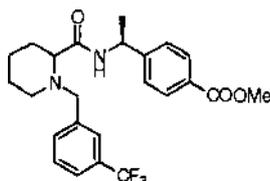
[0200] El compuesto del título (D20) (54 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de bencilaminas sustituidas partiendo de 4-((1S)-1-(piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D11) (50 mg, 0,17 mmol) y bromuro de 3-fluorobencilo (0,042 ml, 0,34 mmol). (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: 2,5 equiv.; tiempo de reacción: 3 horas; 68 °C)

EM: (EN/+) m/z: 399,3 [MH<sup>+</sup>] C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 398,20

25

**Descripción 21: 4-((1S)-1-(1-(3-(trifluorometil)bencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (mezcla de diastereoisómeros) (D21)**

[0201]



30

[0202] El compuesto del título (D21) (45 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de bencilaminas sustituidas partiendo de 4-((1S)-1-(piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D11) (50 mg, 0,17 mmol) y bromuro de 3-(trifluorometil)bencilo (0,052 ml, 0,34 mmol). (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: 2,5 equiv.; tiempo de reacción: 3 horas; 68 °C)

35

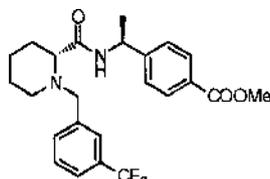
EM: (EN/+) m/z: 449,3 [MH<sup>+</sup>] C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 448,20

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ (ppm): 8,12-7,79 (m, 4H), 7,59 (d, J = 13,4 Hz, 3H), 7,50 (s a, 4H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 3H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,28-5,03 (m, 2H), 4,02-3,83 (m, 7H), 3,78-3,64 (m, J = 14,3 Hz, 1H), 3,37-3,12 (m, 2H), 2,99-2,80 (m, 4H), 2,14-1,96 (m, 4H), 1,83-1,70 (m, J = 13,0 Hz, 2H), 1,69-1,46 (m, 9H), 1,44 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,39-1,29 (m, 2H)

40

**Descripción 22: 4-((S)-1-((R)-1-(3-(trifluorometil)bencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D22)**

[0203]



45

**[0204]** El compuesto del título (**D22**) (18 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 (D12) (40 mg, 0,14 mmol) y bromuro de 3-(trifluorometil)bencilo (0,031 ml, 0,21 mmol). ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ : 2,5 equiv.; tiempo de reacción: 4 horas; 60 °C)

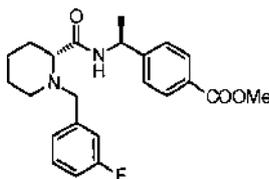
5 EM: (EN/+) m/z: 449,3 [ $\text{MH}^+$ ]  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$  requiere 448,20

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CHCl}_3\text{-d}$ )  $\delta$  (ppm): 8,04 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,64-7,54 (m, 2H), 7,50 (s, 2H), 7,39 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,05 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 5,17 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 3,98 (d,  $J = 1,0$  Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,31 (d,  $J = 14,2$  Hz, 1H), 3,00-2,81 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,63 (d,  $J = 12,7$  Hz, 1H), 1,57-1,46 (m, 2H), 1,44 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,32 (d,  $J = 12,3$  Hz, 1H).

10

**Descripción 23: 4-((*S*)-1-((*R*)-1-(3-fluorobencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D23)**

**[0205]**



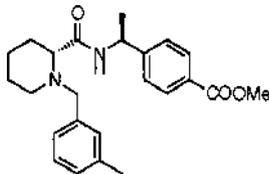
15

**[0206]** El compuesto del título (**D23**) (40 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 (D12) (50 mg, 0,17 mmol) y bromuro de 3-fluorobencilo (0,042 ml, 0,34 mmol). ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ : 2,5 equiv.; tiempo de reacción: 3 horas; 60 °C)

20 EM: (EN/+) m/z: 399,3 [ $\text{MH}^+$ ]  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_3$  requiere 398,20

**Descripción 24: 4-((*S*)-1-((*R*)-1-(3-metilbencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D24)**

**[0207]**



25

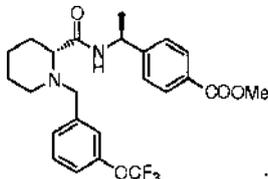
**[0208]** El compuesto del título (**D24**) (48 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de bencilaminas sustituidas partiendo de 4-((*S*)-1-((*R*)-piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D12) (50 mg, 0,17 mmol) y bromuro de 3-metilbencilo (0,046 ml, 0,34 mmol). ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ : 2,5 equiv.; tiempo de reacción: 3 horas; 60 °C)

30 EM: (EN/+) m/z: 395,3 [ $\text{MH}^+$ ]  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$  requiere 394,23

**Descripción 25: 4-((*S*)-1-((*R*)-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D25)**

35

**[0209]**



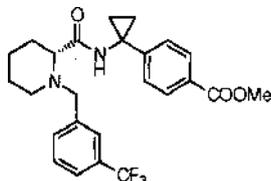
40

**[0210]** Una mezcla de 4-((*S*)-1-((*R*)-piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D12) (50 mg, 0,17 mmol) y 3-(trifluorometoxi)benzaldehído (0,025 ml, 0,20 mmol),  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (109 mg, 0,52 mmol) y  $\text{CH}_3\text{COOH}$  catalítico en DCM (12 ml) se calentaron a 100 °C (2 ciclos de 5 min cada uno) con irradiación de microondas. La mezcla resultante se purificó por SPE-Si (2 g) eluyendo con una mezcla de DCM/AcOEt de 100/0 a 80/20. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título (**D25**) (52 mg).

45 EM: (EN/+) m/z: 395,3 [ $\text{MH}^+$ ]  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$  requiere 464,19

**Descripción 26: 4-(1-(1-(3-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de (*R*)-metilo (D26)**

[0211]



5

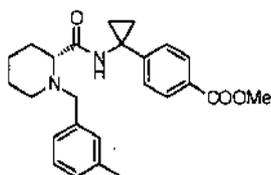
[0212] El compuesto del título (D26) (76 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de bencilaminas sustituidas partiendo de 4-(1-(piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de (*R*)-metilo (D13) (50 mg, 0,16 mmol) y bromuro de 3-(trifluorometil)encilo (0,038 ml, 0,25 mmol). (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: 2,5 equiv.; tiempo de reacción: 6 horas; 60 °C)

10

EM: (EN/+) m/z: 461,3 [MH<sup>+</sup>] C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 460,20

**Descripción 27: 4-(1-(1-(3-metilencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de (*R*)-metilo (D27)**

[0213]



15

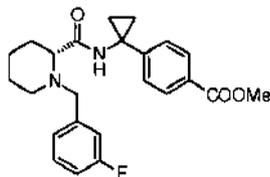
[0214] El compuesto del título (D27) (63 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de bencilaminas sustituidas partiendo de 4-(1-(piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de (*R*)-metilo (D13) (50 mg, 0,16 mmol) y bromuro de 3-metilencilo (0,033 ml, 0,25 mmol). (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: 2,5 equiv.; tiempo de reacción: 6 horas; 60 °C)

20

EM: (EN/+) m/z: 407,3 [MH<sup>+</sup>] C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 406,23

**Descripción 28: 4-(1-(1-(3-fluorobencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de (*R*)-metilo (D28)**

[0215]



25

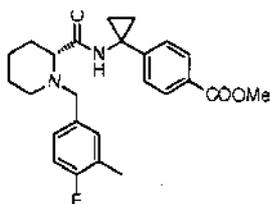
[0216] El compuesto del título (D28) (62 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de bencilaminas sustituidas partiendo de 4-(1-(piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de (*R*)-metilo (D13) (50 mg, 0,16 mmol) y bromuro de 3-fluorobencilo (0,03 ml, 0,25 mmol). (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: 2,5 equiv.; tiempo de reacción: 6 horas; 60 °C)

30

EM: (EN/+) m/z: 411,3 [MH<sup>+</sup>] C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 410,20

**Descripción 29: 4-(1-(1-(4-fluoro-3-metilencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de (*R*)-metilo (D29)**

[0217]



35

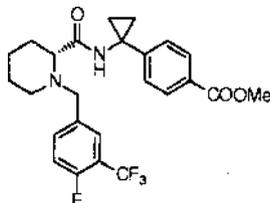
[0218] Una mezcla de 4-(1-(piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de (*R*)-metilo (D13) (40 mg, 0,13 mmol) y 4-fluoro-3-metilbenzaldehído (0,02 ml, 0,16 mmol), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (84 mg, 0,4 mmol) y CH<sub>3</sub>COOH (0,076 ml, 1,3 mmol) en DCM (10 ml) se calentaron a 110 °C (2 ciclos de 5 min cada uno) con irradiación de microondas. La mezcla

40

resultante se purificó por SPE-Si (2 g) eluyendo con una mezcla de DCM/AcOEt de 100/0 a 80/20. Las fracciones recogidas después de la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título (**D29**) (33 mg).  
EM: (EN/+) m/z: 425,3 [MH<sup>+</sup>] C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 424,22

5 **Descripción 30: 4-(1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de (R)-metilo (D30)**

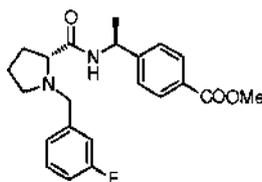
[0219]



10 [0220] El compuesto del título (**D30**) (35 mg).se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 29 partiendo de 4-(1-(piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de (R)-metilo (D13) (40 mg, 0,13 mmol) y 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzaldehído (0,02 ml, 0,16 mmol)  
EM: (EN/+) m/z: 479,3 [MH<sup>+</sup>] C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 478,19

15 **Descripción 31: 4-((S)-1-((R)-1-(3-fluorobencil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D31)**

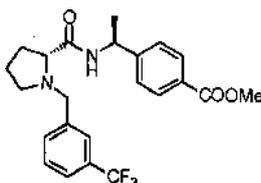
[0221]



20 [0222] El compuesto del título (**D31**) (55 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 (D14) (50 mg, 0,18 mmol) y bromuro de 3-fluorobencilo (0,044 ml, 0,36 mmol). (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: 2,5 equiv.; tiempo de reacción: 5 horas; 70 °C)  
EM: (EN/+) m/z: 385,6 [MH<sup>+</sup>] C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 384,18

**Descripción 32: 4-((S)-1-((R)-1-(3-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D32)**

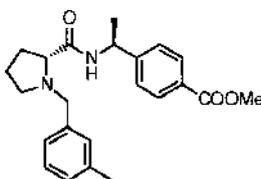
[0223]



30 [0224] El compuesto del título (**D32**) (70 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 (D14) (50 mg, 0,18 mmol) y bromuro de 3-(trifluorometil)bencilo (0,055 ml, 0,36 mmol). (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: 2,5 equiv.; tiempo de reacción: 5  
35 horas; 70 °C)  
EM: (EN/+) m/z: 434,9 [MH<sup>+</sup>] C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 434,18

**Descripción 33: 4-((S)-1-((R)-1-(3-metilbencil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D33)**

40 [0225]



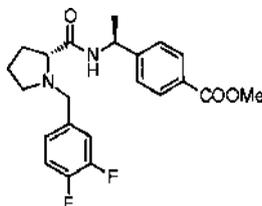
[0226] El compuesto del título (**D33**) (30 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de bencilaminas sustituidas partiendo de 4-((S)-1-((R)-pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D14) (50 mg,

0,18 mmol) y bromuro de 3-metilbencilo (0,05 ml, 0,36 mmol). ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ : 2,5 equiv.; tiempo de reacción: 5 horas; 70 °C)  
EM: (EN/+) m/z: 381,6 [ $\text{MH}^+$ ]  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$  requiere 380,21

**Descripción 34: 4-((S)-1-((R)-1-(3,4-difluorobencil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D34)**

5

[0227]



**[0228]** El compuesto del título (**D34**) (39 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 (D14) (50 mg, 0,18 mmol) y bromuro de 3,4-difluorobencilo (0,046 ml, 0,36 mmol). ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ : 2,5 equiv.; tiempo de reacción: 5 horas; 70 °C)

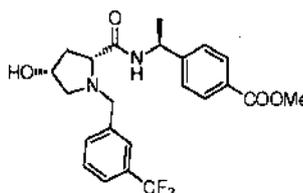
10

EM: (EN/+) m/z: 403,6 [ $\text{MH}^+$ ]  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$  requiere 402,18

**Descripción 35: 4-((S)-1-((2R,4R)-4-hidroxi-1-(3-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D35)**

15

[0229]



20

**[0230]** El compuesto del título (**D35**) (10,3 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas partiendo de (2R,4R)-4-hidroxi-1-(3-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxilato de litio (D15) (11,7 mg, 0,054 mmol) y clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (27,2 mg, 0,054 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 451,2 [ $\text{MH}^+$ ]  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$  requiere 450,18

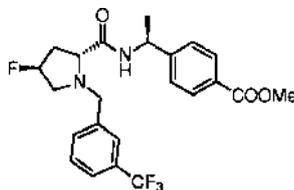
25

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CHCl}_3\text{-d}$ )  $\delta$  (ppm): 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,64-7,55 (m, 2H), 7,50 (d, J = 3,9 Hz, 3H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,14-5,00 (m, J = 7,1, 7,1 Hz, 1H), 4,40 (s a, 1H), 4,01 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,79 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,65 (s a, 1H), 3,31 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 2,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,37-2,20 (m, 1H), 2,10-1,92 (m, 2H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

**Descripción 36: 4-((S)-1-((2R,4S)-4-fluoro-1-(3-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D36)**

30

[0231]



35

**[0232]** El compuesto del título (**D36**) (67,3 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas partiendo de (2R,4S)-4-fluoro-1-(3-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxilato de litio (D16) (60 mg) y clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo (43,5 mg).

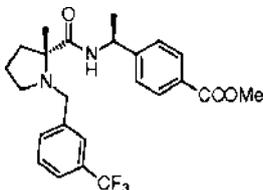
EM: (EN/+) m/z: 475,2 [ $\text{MH}+\text{Na}^+$ ]  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3$  requiere 452,17

40

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CHCl}_3\text{-d}$ )  $\delta$  (ppm): 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,75-7,46 (m, 5H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,32-5,00 (m, 2H), 4,01 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,70 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,54-3,33 (m, 2H), 2,73-2,41 (m, 2H), 2,31-2,11 (m, 1H), 1,42 (d, J = 6,8 Hz, 3H)

**Descripción 37: 4-((*S*)-1-((*R*)-2-metil-1-(3-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D37)**

[0233]



5

[0234] El compuesto del título (D37) (30,9 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas partiendo de (*R*)-2-metil-1-(3-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxilato de litio (D17) (37 mg, 0,13 mmol) y clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (27,2 mg, 0,13 mmol).

10 EM: (EN/+) m/z: 449,3 [MH<sup>+</sup>] C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 448,20

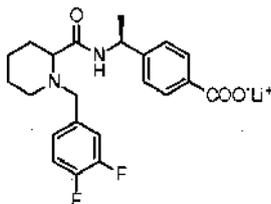
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ (ppm): 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,99 (s a, 1H), 7,64-7,55 (m, 2H), 7,50 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,19-5,06 (m, J = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 3,93 (s, 4H), 3,46 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,07-2,93 (m, 1H), 2,46 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,09-1,95 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,51 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,37 (s a, 3H).

15

### Ejemplos

**Ejemplo 1: 4-((1*S*)-1-(1-(3,4-difluorobencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio (E1)**

20 [0235]



[0236] El compuesto del título (E1) (62 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la hidrólisis de ésteres partiendo de 4-((1*S*)-1-(1-(3,4-difluorobencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D18) (67 mg). (LiOH H<sub>2</sub>O: 1,75 equiv.; tiempo de reacción: 3 horas)

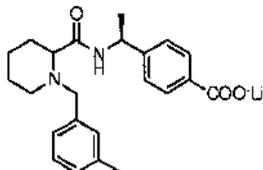
25 EM: (EN/+) m/z: 403 [M-Li+2H<sup>+</sup>] C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>LiN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 408,18

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ (ppm): 7,92 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34-7,22 (m, J = 8,0 Hz, 2H), 7,22-6,98 (m, 2H), 5,19-5,04 (m, 1H), 3,70 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 3,41-3,35 (m, 1H), 3,10 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 2,90-2,76 (m, 2H), 2,04-1,92 (m, 1H), 1,90-1,65 (m, 3H), 1,64-1,58 (m, 1H), 1,49 (dd, J = 6,9, 18,5 Hz, 3H), 1,40-1,26 (m, 1H).

30

**Ejemplo 2: 4-((1*S*)-1-(1-(3-metilbencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio (E2)**

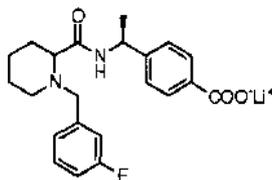
[0237]



35

[0238] El compuesto del título E2 (60 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la hidrólisis de ésteres partiendo de 4-((1*S*)-1-(1-(3-metilbencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D19) (42 mg). (LiOH H<sub>2</sub>O: 1,75 equiv.; tiempo de reacción: 3 horas)

40 EM: (EN/+) m/z: 381,3 [M-Li+2H<sup>+</sup>] C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>LiN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 386,22.

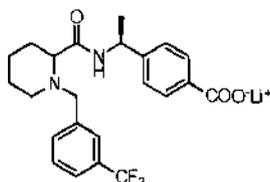
**Ejemplo 3: 4-((1S)-1-(1-(3-fluorobencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio (E3)****[0239]**

5

**[0240]** El compuesto del título (**E3**) (50 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la hidrólisis de ésteres partiendo de 4-((1S)-1-(1-(3-fluorobencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D20) (54 mg). (LiOH H<sub>2</sub>O: 1,75 equiv.; tiempo de reacción: 3 horas)

EM: (EN/+) m/z: 385,3 [M-Li+2H<sup>+</sup>] C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>FLiN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 390,19.

10

**Ejemplo 4: 4-((1S)-1-(1-(3-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio (E4)****[0241]**

15

**[0242]** El compuesto del título (**E4**) (20 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la hidrólisis de ésteres partiendo de 4-((1S)-1-(1-(3-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D21) (45 mg). (LiOH H<sub>2</sub>O: 1,75 equiv.; tiempo de reacción: 3 horas)

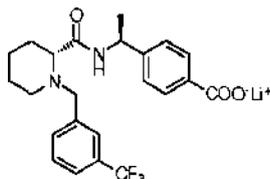
EM: (EN/+) m/z: 435,3 [M-Li+2H<sup>+</sup>] C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>LiN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 440,19

20

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ (ppm): 7,97-7,82 (m, 2H), 7,74-7,63 (m, 1H), 7,63-7,46 (m, 3H), 7,39-7,28 (m, 2H), 5,16-5,07 (m, 1H), 3,88-3,75 (m, 1H), 3,27-3,12 (m, 2H), 2,91-2,79 (m, 2H), 2,07-1,93 (m, 1H), 1,91-1,65 (m, 3H), 1,64-1,58 (m, 1H), 1,53-1,44 (m, 3H), 1,42-1,29 (m, 1H).

**Ejemplo 5: 4-((S)-1-((R)-1-(3-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio (E5)**

25

**[0243]**

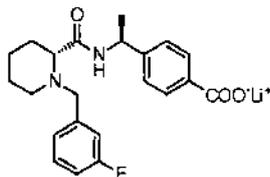
30

**[0244]** El compuesto del título (**E5**) (5,02 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la hidrólisis de ésteres partiendo de 4-((S)-1-((R)-1-(3-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D22) (19 mg). (LiOH H<sub>2</sub>O: 1,75 equiv.; tiempo de reacción: 3 horas)

EM: (EN/+) m/z: 435,2 [M-Li+2H<sup>+</sup>] C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>LiN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 440,19

35

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ (ppm): 7,93 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,16-5,03 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,27 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 2,07-1,96 (m, 1H), 1,93-1,65 (m, 3H), 1,65-1,51 (m, 2H), 1,46 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,41-1,27 (m, 1H).

**Ejemplo 6: 4-((S)-1-((R)-1-(3-fluorobencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio (E6)****[0245]**

40

**[0246]** El compuesto del título (**E6**) (36 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la hidrólisis de ésteres partiendo de 4-((S)-1-((R)-1-(3-fluorobencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D23) (40 mg).

(LiOH H<sub>2</sub>O: 3 equiv.; tiempo de reacción: 3 horas)

EM: (EN/+) m/z: 385,3 [M-Li+2H<sup>+</sup>] C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>FLiN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 390,19

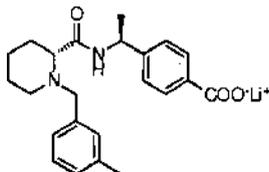
HPLC quiral [Daicel OD-H; Fase móvil A: n-hexano al 60 % (+ TFA al 0,2 %), EtOH al 40 %; DAD: 235 nm]: Tiempo de retención del pico: 5,7 min.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ (ppm): 7,93 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,41-7,26 (m, 3H), 7,20-6,92 (m, 3H), 5,09 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,18 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,86 (dd, J = 11,3, 17,0 Hz, 2H), 2,07-1,94 (m, J = 2,8 Hz, 1H), 1,91-1,64 (m, 3H), 1,63-1,53 (m, 2H), 1,47 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,41-1,26 (m, J = 11,6 Hz, 1H).

**Ejemplo 7: 4-((S)-1-((R)-1-(3-metilbencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio (E7)**

10

[0247]



[0248] El compuesto del título (E7) (28 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la hidrólisis de ésteres partiendo de 4-((S)-1-((R)-1-(3-metilbencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D24) (48 mg).

15

(LiOH H<sub>2</sub>O: 3 equiv.; tiempo de reacción: 3 horas)

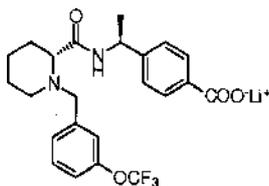
EM: (EN/+) m/z: 381,3 [M-Li+2H<sup>+</sup>] C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>LiN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 386,22

HPLC quiral [Daicel IC; Fase móvil A: n-hexano al 70 % (+ TFA al 0,2 %), EtOH al 30 %; DAD: 235 nm]: Tiempo de retención del pico: 6,6 min.

20

**Ejemplo 8: 4-((S)-1-((R)-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio (E8)**

[0249]



25

[0250] El compuesto del título (E8) (51 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la hidrólisis de ésteres partiendo de 4-((S)-1-((R)-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D25) (52 mg). (LiOH H<sub>2</sub>O: 3 equiv.; tiempo de reacción: 3 horas)

EM: (EN/+) m/z: 451,3 [M-Li+2H<sup>+</sup>] C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>LiN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> requiere 456,18

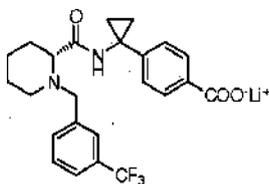
30

HPLC quiral [Daicel OD-H; Fase móvil A: n-hexano al 60 % (+ TFA al 0,2 %), IPA al 40 %; DAD: 235 nm]: Tiempo de retención del pico: 5,7 min.

**Ejemplo 9: (R)-4-(1-(1-(3-(trifluorometil)bencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de litio (E9)**

35

[0251]



[0252] El compuesto del título (E9) (51 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la hidrólisis de ésteres partiendo de 4-(1-(1-(3-(trifluorometil)bencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de (R)-metilo (D26) (76 mg). (LiOH H<sub>2</sub>O: 3 equiv.; tiempo de reacción: 3 horas)

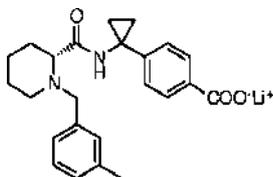
40

EM: (EN/+) m/z: 447,2 [M-Li+2H<sup>+</sup>] C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>LiN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 452,19

HPLC quiral [Daicel OD-H; Fase móvil A: n-hexano al 90 % (+ TFA al 0,1 %), IPA al 10 %; DAD: 225 nm]: Tiempo de retención del pico: 26,9 min.

45

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ (ppm): 7,86 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,55-7,48 (m, 1H), 7,23 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 3,81 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 3,26-3,19 (m, 2H), 2,90-2,79 (m, 2H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,96-1,89 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,64-1,53 (m, 2H), 1,43-1,26 (m, 4H).

**Ejemplo 10: (*R*)-4-(1-(1-(3-metilbencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de litio (E10)****[0253]**

5

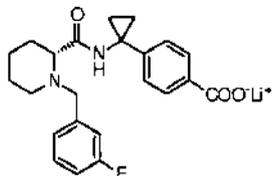
**[0254]** El compuesto del título (**E10**) (61 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la hidrólisis de ésteres partiendo de 4-(1-(1-(3-metilbencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de (*R*)-metilo (D27) (63 mg). (LiOH H<sub>2</sub>O: 3 equiv.; tiempo de reacción: 3 horas)

EM: (EN/+) m/z: 393,2 [M-Li+2H<sup>+</sup>] C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>LiN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 398,22

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ (ppm): 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,32-7,03 (m, 6H), 3,74 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,38-3,30 (1H, 1H, en disolvente residual), 3,12 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 2,90 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,79 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,02-1,87 (m, 2H), 1,84-1,67 (m, 2H), 1,66-1,48 (m, 2H), 1,44-1,26 (m, 4H).

**Ejemplo 11: (*R*)-4-(1-(1-(3-fluorobencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de litio (E11)**

15

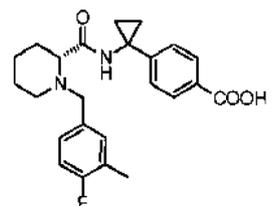
**[0255]**

20 **[0256]** El compuesto del título (**E11**) (61 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la hidrólisis de ésteres partiendo de 4-(1-(1-(3-fluorobencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de (*R*)-metilo (D28) (62 mg). (LiOH H<sub>2</sub>O: 3 equiv.; tiempo de reacción: 3 horas)

EM: (EN/+) m/z: 397,2 [M-Li+2H<sup>+</sup>] C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>FLiN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 402,19.

**Ejemplo 12: ácido (*R*)-4-(1-(1-(4-fluoro-3-metilbencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoico (E12)**

25

**[0257]**

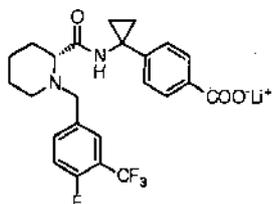
30 **[0258]** El compuesto del título (**E12**) (10,1 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la hidrólisis de ésteres partiendo de 4-(1-(1-(4-fluoro-3-metilbencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de (*R*)-metilo (D29) (33 mg). (LiOH H<sub>2</sub>O: 3 equiv.; tiempo de reacción: 3 horas)

EM: (EN/+) m/z: 411,2 [MH<sup>+</sup>] C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 410,20

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ (ppm): 7,90 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,17 (s a, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,76 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,39-3,36 (1H, en disolvente residual), 3,20 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,02 -2,86 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,17-2,03 (m, 1H), 1,97-1,91 (m, 1H), 1,79 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 1,68-1,49 (m, 2H), 1,44-1,29 (m, 4H).

**Ejemplo 13: (*R*)-4-(1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de litio (E13)**

40

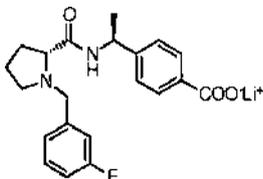
**[0259]**

[0260] El compuesto del título (**E13**) (11,1 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la hidrólisis de ésteres partiendo de 4-(1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de (*R*)-metilo (D30) (35 mg). (LiOH H<sub>2</sub>O: 3 equiv.; tiempo de reacción: 3 horas)  
EM: (EN/+) m/z: 465,2 [M-Li+2H<sup>+</sup>] C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>F<sub>4</sub>LiN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 470,18

5

**Ejemplo 14: 4-((*S*)-1-((*R*)-1-(3-fluorobencil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio (**E14**)**

[0261]



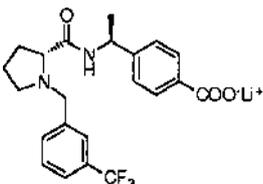
10

[0262] El compuesto del título (**E14**) (48 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la hidrólisis de ésteres partiendo de 4-((*S*)-1-((*R*)-1-(3-fluorobencil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D31) (53 mg). (LiOH H<sub>2</sub>O: 1,5 equiv.; tiempo de reacción: 24 horas)  
EM: (EN/+) m/z: 371,5 [M-Li+2H<sup>+</sup>] C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>F<sub>4</sub>LiN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 376,18.

15

**Ejemplo 15: 4-((*S*)-1-((*R*)-1-(3-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio (**E15**)**

[0263]



20

[0264] El compuesto del título (**E15**) (57 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la hidrólisis de ésteres partiendo de 4-((*S*)-1-((*R*)-1-(3-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D32) (69 mg). (LiOH H<sub>2</sub>O: 1,5 equiv.; tiempo de reacción: 24 horas)

25

EM: (EN/+) m/z: 421,6 [M-Li+2H<sup>+</sup>] C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>LiN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 426,17  
HPLC quiral [Daicel OD-H; Fase móvil A: n-hexano al 90 % (+ TFA al 0,5 %), EtOH al 10 %; DAD: 235 nm]: Tiempo de retención del pico: 12,5 min.

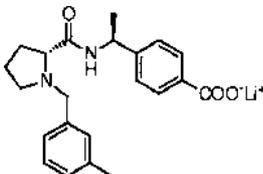
30

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ (ppm): 7,92 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,67-7,51 (m, 3H), 7,28 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,98-4,89 (m, 1H), 3,88 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 3,27-3,19 (m, 1H), 3,19-3,09 (m, 1H), 2,56-2,45 (m, 1H), 2,30-2,12 (m, 1H), 1,82 (s a, 3H), 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

35

**Ejemplo 16: 4-((*S*)-1-((*R*)-1-(3-metilbencil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio (**E16**)**

[0265]

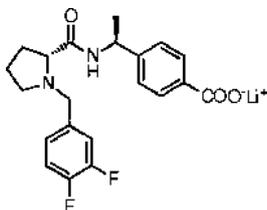


35

[0266] El compuesto del título (**E16**) (24 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la hidrólisis de ésteres partiendo de 4-((*S*)-1-((*R*)-1-(3-metilbencil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D33) (29 mg). (LiOH H<sub>2</sub>O: 1,5 equiv.; tiempo de reacción: 24 horas)

40

EM: (EN/+) m/z: 367,6 [M-Li+2H<sup>+</sup>] C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>LiN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 372,20.

**Ejemplo 17: 4-((S)-1-((R)-1-(3,4-difluorobencil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio (E17)****[0267]**

5

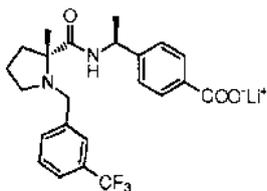
**[0268]** El compuesto del título (**E17**) (36 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la hidrólisis de ésteres partiendo de 4-((S)-1-((R)-1-(3,4-difluorobencil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D34) (38 mg). (LiOH H<sub>2</sub>O: 1,5 equiv.; tiempo de reacción: 24 horas)

EM: (EN/+) m/z: 389,6 [M-Li+2H<sup>+</sup>] C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>LiN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 394,17

10 HPLC quiral [Daicel OD-H; Fase móvil A: n-hexano al 90 % (+ TFA al 0,5 %), EtOH al 10 %; DAD: 237 nm]: Tiempo de retención del pico: 15,7 min.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ (ppm): 7,93 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 7,26-7,07 (m, 2H), 5,03-4,89 (m, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,24-3,09 (m, 2H), 2,56-2,41 (m, 1H), 2,30-2,10 (m, 1H), 1,86-1,71 (m, J = 2,5 Hz, 3H), 1,40 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

15

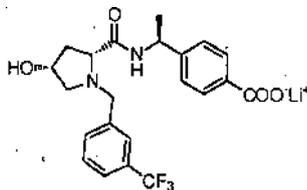
**Ejemplo 18: 4-((S)-1-((R)-2-metil-1-(3-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio (E18)****[0269]**

20

**[0270]** El compuesto del título (**E18**) (9 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la hidrólisis de ésteres partiendo de 4-((S)-1-((R)-2-metil-1-(3-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D35) (68,6 mg). (LiOH H<sub>2</sub>O: 2 equiv.; tiempo de reacción: 18 horas)

EM: (EN/+) m/z: 435,3 [M-Li+2H<sup>+</sup>] C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>LiN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 440,19

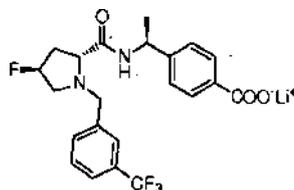
25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ (ppm): 7,94 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,71-7,64 (m, 2H), 7,63-7,55 (m, 2H), 7,31 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,06-4,97 (m, J = 6,9 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,56 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,05-2,96 (m, 1H), 2,58-2,49 (m, J = 7,9 Hz, 1H), 2,12-2,00 (m, 1H), 1,88 -1,71 (m, 3H), 1,49 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,36 (s, 3H).

**Ejemplo 19: 4-((S)-1-((2R,4R)-4-hidroxi-1-(3-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio (E19)****[0271]**

35 **[0272]** El compuesto del título (**E19**) (9 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la hidrólisis de ésteres partiendo de 4-((S)-1-((2R,4R)-4-hidroxi-1-(3-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D36) (10,3 mg). (LiOH H<sub>2</sub>O: 2 equiv.; tiempo de reacción: 18 horas)

EM: (EN/+) m/z: 437,3 [M-Li+2H<sup>+</sup>] C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>LiN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> requiere 442,17

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ (ppm): 7,92 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,70 (s a, 1H), 7,61 (s a, 2H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,29 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,99-4,92 (m, 1H), 4,40-4,27 (m, 1H), 3,94 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 3,50 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 3,31-3,26 (m, 1H), 2,49 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 2,20-2,08 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

**Ejemplo 20: 4-((S)-1-((2R,4S)-4-fluoro-1-(3-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio (E20)****[0273]**

5

**[0274]** El compuesto del título (**E20**) (50 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la hidrólisis de ésteres partiendo de 4-((S)-1-((2R,4S)-4-fluoro-1-(3-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de metilo (D37) (67,3 mg). (LiOH H<sub>2</sub>O: 2 equiv.; tiempo de reacción: 18 horas)

10 EM: (EN/+) m/z: 439,2 [M-Li+2H<sup>+</sup>] C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>LiN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 444,16

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ (ppm): 7,90 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,69-7,54 (m, 3H), 7,27 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,28-5,05 (m, 1H), 4,92-4,90 (m, 1H), 3,92 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 3,38 (s a, 2H), 2,83-2,48 (m, 2H), 2,17 -1,97 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

15 **Ejemplo 21: Determinación de los efectos *in vitro* de los compuestos de la invención**

*Expresión estable de receptores EP<sub>4</sub> humanos en la línea celular de riñón embrionario humano (HEK293)*

20 **[0275]** El clon de ADNc del recetor EP<sub>4</sub> humano (NM\_000958,2) se obtuvo en Invitrogen™: Colección de Clones ORF Ultimate™ - ID del Clon IOH46525. La secuencia codificante se subclonó en un vector de expresión pcDNATM6,2/V5 - DEST mediante tecnología Gateway (Invitrogen™).

Las células de riñón embrionario humano (HEK-293) se transfectaron de forma estable con un vector de expresión para el receptor EP<sub>4</sub> humano de acuerdo con el método descrito en *FuGENE@6 Transfection Reagent's manual* (Roche Applied Science®).

25

*Preparación de la fracción de membrana:*

30 **[0276]** Las células transfectadas con EP<sub>4</sub> se cultivaron en medio de Eagle modificado de Dulbecco que contenía suero fetal bovino al 10 % y HCl de Blastidina S 10 µg/ml (medio de selección) a 37 °C en una atmósfera humidificada de CO<sub>2</sub> al 5 % en aire.

Para la preparación de la membrana, las células en matraz se recolectaron mediante lisis hipotónica/mecánica con tampón TE enfriado (4 °C) (TRIS 5 mM, ácido etilendiaminotetraacético 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 agitó en vórtice durante 30 segundos y se centrifugó a 40000x g a 4 °C durante 22 min.

35

*a) Ensayo de unión a membrana [3H] – Prostaglandina E<sub>2</sub>*

40 **[0277]** El sedimento de membrana se resuspendió en el mismo tampón (TRIS 5 mM, ácido etilendiaminotetraacético 5 mM (EDTA), pH 7,4) y la concentración de proteína se determinó mediante el método Bradford (ensayo Bio-Bad®). Esta preparación de membrana se almacenó en un congelador a -80 °C hasta su uso para el ensayo de unión.

Los ensayos de unión a membranas ([<sup>3</sup>H]-PGE<sub>2</sub>) de los receptores hEP<sub>4</sub> (EP<sub>4</sub> humano/transfectante HEK293, véase anteriormente) y de los receptores hEP<sub>2</sub> (EP<sub>2</sub> humano/transfectante HEK293, adquirido en PerkinElmer Inc) se realizaron en tampón MES-KOH 10 mM pH 6, que contenía MgCl<sub>2</sub> 10 mM y CaCl<sub>2</sub> 1 mM para el ensayo de unión de EP<sub>4</sub> o Tris-Cl 50 mM, BSA al 0,5 % para el ensayo de unión de EP<sub>2</sub> (de acuerdo con las indicaciones del proveedor).

45

Se incubaron diez microgramos de proteína de las fracciones de membrana en un volumen total de 0,1 ml (EP<sub>4</sub>) o 0,2 ml (EP<sub>2</sub>) con [<sup>3</sup>H]-PGE<sub>2</sub> 1 nM (EP<sub>4</sub>) o 3 nM (EP<sub>2</sub>) (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 E<sub>2</sub> 1 µM (EP<sub>4</sub>) o 100 µM (EP<sub>2</sub>) a las mezclas de reacción, respectivamente. La incubación se realizó en una placa de 96 pocillos de polipropileno durante 90 min (EP<sub>4</sub>) o 60 min (EP<sub>2</sub>) a temperatura ambiente antes de la separación del radioligando unido y libre mediante filtración rápida múltiple al vacío sobre filtros de fibra de vidrio (Unifilter GFB96, PerkinElmer Inc) pre-empapados en polietilenoimina al 0,3 %. Los filtros se lavaron con tampón enfriado con hielo pH 7,4 (HEPES 50 mM, NaCl 500 mM, BSA al 0,1 % para el ensayo de unión de EP<sub>4</sub> o Tris-Cl 50 mM para los ensayos de unión de EP<sub>2</sub>) y la unión del [<sup>3</sup>H]-PGE<sub>2</sub> residual se determinó mediante un contador de centelleo sólido (TopCount, PerkinElmer Inc).

55

60 **[0278]** En experimentos convencionales de competencia los compuestos se ensayaron en un intervalo de concentraciones de 1 nM a 1 µM y se determinó la CI<sub>50</sub>. La afinidad (K<sub>i</sub>) de cada compuesto se calculó de acuerdo con la ecuación de Cheng-Prousoff: K<sub>i</sub> = CI<sub>50</sub>/(1+([C]/K<sub>d</sub>)). Los resultados se expresaron como pK<sub>i</sub> (-log<sub>10</sub> K<sub>i</sub> (M)).

**[0279]** Los compuestos de los ejemplos 1 a 20 se ensayaron de acuerdo con el método del ejemplo 21 a en un intervalo de concentración final de 1 nM a 1  $\mu$ M. Todos los compuestos mostraron afinidades por el EP<sub>4</sub> de buenas a excelentes con valores de pKi de 6,3 a 8,4 para el receptor EP<sub>4</sub>.

5 *b) Ensayo de AMPc sobre membrana de células transfectadas con EP<sub>4</sub> humano.*

**[0280]** El ensayo se basa en la competencia entre el AMPc endógeno y el AMPc biotinilado añadido exógenamente. La captura del AMPc se consigue usando un anticuerpo específico conjugado con perlas Donadoras.

10 Las membranas celulares preparadas como se ha descrito anteriormente, se resuspendieron en 1 ml de tampón de estimulación (HBSS 1X + BSA al 0,1 % + IBMX 0,5 mM + HEPES 5 mM + MgCl<sub>2</sub> 10 mM + GTP 1 nM + GDP 10  $\mu$ M + ATP 100  $\mu$ M - pH 7,4). Las membranas celulares se distribuyeron en microplacas de 384 pocillos a una concentración final de 1  $\mu$ g/pocillo y se usaron para la determinación de AMPc con el ensayo funcional de AMPc Alphascreen (EnVision-PerkinElmer). Se incubaron una mezcla de membrana celular/perlas Aceptoras anti-AMPc (5  $\mu$ l) y una  
15 mezcla de los compuestos analizados (disueltos en DMSO al 100 % a una concentración máxima final de DMSO al 0,01 %)/PGE<sub>2</sub> (5  $\mu$ l) a temperatura ambiente (22-23 °C) durante 30 min en la oscuridad. El AMPc biotinilado y las perlas donadoras (15  $\mu$ l) se distribuyeron en cada pocillo para iniciar la reacción de competencia. Después de una incubación de 1 h a TA (22-23 °C) en la oscuridad, la placa se leyó usando la plataforma EnVision para determinar el nivel de AMPc (excitación: 680 nm; emisión: 520, 620 nm).

20 **[0281]** En cada experimento:

curva estándar de AMPc (intervalo de concentración de  $1 \times 10^{-6}$  a  $1 \times 10^{-11}$  M en intervalos logarítmicos) con un control negativo (sin AMPc)  
un control positivo: forskolin 10  $\mu$ M

25 Los estudios de antagonismo se realizaron estimulando la membrana celular de HEK293 con PGE<sub>2</sub> 3 nM. La señal AlphaScreen se representa como una función de concentración logarítmica de AMPc y se determina la CE50. El valor de CE50 se calcula mediante regresión lineal.

30 **[0282]** Algunos compuestos se ensayaron de acuerdo con el método del ejemplo 21 b. Todos los compuestos mostraron un antagonismo del EP<sub>4</sub> de buenas a excelentes con valores de CE50 de 300 nM a 0,1 nM para el receptor EP<sub>4</sub>.

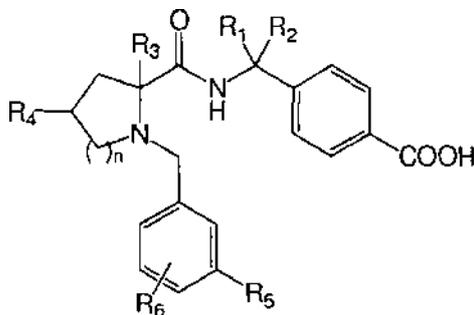
35 **[0283]** Los resultados del ensayo de unión a membrana y del ensayo de AMPc sobre membrana de células transfectadas con EP<sub>4</sub> humano de una selección de compuestos preferidos se resumen en la tabla 1.

Tabla 1:

| Ejemplo | pKi de unión | CE50 (nM) |
|---------|--------------|-----------|
| E5      | 7,5          | 1,0       |
| E9      | 8,1          | 2,9       |
| E12     | 7,5          | 6,0       |
| E13     | 8            | 8,0       |
| E15     | 7,7          | 13,5      |
| E19     | 7,4          | 0,1       |

## REIVINDICACIONES

1. Un derivado de amina cíclica de fórmula (I)



(I)

5

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

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> lineal o ramificado o unidos juntos

10 forman un anillo de ciclopropilo;

n es 1 o 2,

R<sub>3</sub> es hidrógeno o un alquilo C<sub>1-3</sub> lineal o ramificado,

R<sub>4</sub> es hidrógeno, flúor o un grupo hidroxilo,

R<sub>5</sub> es halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-3</sub> lineal o ramificado, trifluorometilo o trifluorometoxi,

15 R<sub>6</sub> es hidrógeno o halógeno.

2. Un derivado de amina cíclica de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el halógeno en R<sub>5</sub> es flúor.

20 3. Un derivado de amina cíclica de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el alquilo C<sub>1-3</sub> lineal o ramificado es metilo.

4. Un derivado de amina cíclica de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que n es 1.

25 5. Un derivado de amina cíclica de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 4, en la que

R<sub>1</sub> es hidrógeno,

R<sub>2</sub> es metilo,

R<sub>3</sub> es hidrógeno,

R<sub>4</sub> es hidrógeno, flúor o hidroxilo

R<sub>5</sub> es flúor, trifluorometilo o metilo,

30 R<sub>6</sub> es hidrógeno.

6. Un derivado de amina cíclica de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 5, en la que R<sub>4</sub> es hidrógeno.

7. Un derivado de amina cíclica de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que n es 2.

35

8. Un derivado de amina cíclica de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 7, en la que

R<sub>1</sub> es hidrógeno,

R<sub>2</sub> es metilo,

R<sub>3</sub> es hidrógeno,

40 R<sub>4</sub> es hidrógeno,

R<sub>5</sub> es flúor, trifluorometilo, metilo o trifluorometoxi

R<sub>6</sub> es hidrógeno.

9. Un derivado de amina cíclica de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que

45

4-((S)-1-((R)-1-(3-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio

(R)-4-(1-(1-(3-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de litio

ácido (R)-4-(1-(1-(4-fluoro-3-metilencil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoico

(R)-4-(1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)encil)piperidin-2-carboxamido)ciclopropil)benzoato de litio

50 4-((S)-1-((R)-1-(3-(trifluorometil)encil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio

4-((S)-1-((2R,4R)-4-hidroxi-1-(3-(trifluorometil)encil)pirrolidin-2-carboxamido)etil)benzoato de litio.

**10.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 **11.** Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso como un medicamento.

**12.** Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para su uso en el tratamiento del dolor, la inflamación, el glaucoma, la osteoporosis o la colitis ulcerosa.