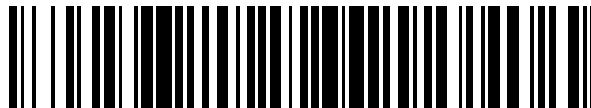


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 896**

51 Int. Cl.:

**C07C 235/40** (2006.01)

**C07C 237/24** (2006.01)

**C07D 307/00** (2006.01)

**A61K 31/165** (2006.01)

**A61P 25/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.12.2013 PCT/EP2013/075481**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.06.2014 WO14086825**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2013 E 13811402 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017 EP 2928861**

54 Título: **Derivados de aminociclobutano, su procedimiento de preparación y su utilización a título de medicamentos**

30 Prioridad:

**04.12.2012 FR 1261621**

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

**05.07.2017**

73 Titular/es:

**PIERRE FABRE MÉDICAMENT (100.0%)  
45, Place Abel Gance  
92100 Boulogne-Billancourt, FR**

72 Inventor/es:

**VACHER, BERNARD;  
BLANC, ELODIE y  
DEPOORTERE, RONAN**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

ES 2 621 896 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 aminociclobutano, su procedimiento de preparación y su utilización a título de medicamentos.

- 5 La presente invención se refiere a derivados de aminociclobutano así como a su procedimiento de preparación y a su utilización en terapia humana.

10 Los receptores del glutamato del subtipo de NMDA (ácido N-metil-D-aspartico) son unos receptores ionotrópicos, principalmente permeables a los iones  $Ca^{++}$ . Fisiológicamente, su activación dispara la apertura de un canal iónico y la producción de una corriente entrante que solamente se inactiva lentamente. La estimulación de este receptor requiere la presencia simultánea de glutamato (agonista endógeno) y de glicina o de D-serina (coagonistas endógenos) así como una despolarización de la membrana plasmática iniciada por unas corrientes no NMDA. Los receptores NMDA son abundantes a nivel del sistema nervioso central y están también presentes en la periferia. Se les encuentra a nivel de las neuronas, de los astrocitos y de los oligodendrocitos (Karadottir *et al.*, 2005, *Nature*, 438, 1162-1166). A nivel neuronal, están localizados mayoritariamente a nivel de la pos-sinapsis, pero también en las regiones extrasinápticas a lo largo de los axones. Los receptores NMDA juegan un rol clave en la comunicación y en la plasticidad neuronal, así como en la excitotoxicidad.

20 La actividad fisiológica de los receptores NMDA es esencial para un funcionamiento neuronal normal (Chen y Lipton, 2006, *J. Neurochem.*, 97, 1611-1626). Por el contrario, la sobreactivación de estos receptores está implicada tanto en los trastornos neuronales agudos, por ejemplo un accidente vascular cerebral o un traumatismo craneal, como en unas condiciones de estrés crónico, por ejemplo enfermedades neurodegenerativas. También es una de las principales causas de la hiperexcitabilidad que conduce a los ataques epilépticos. Las patologías consideradas como asociadas con una hiperactividad de los receptores NMDA, y por lo tanto potencialmente sensibles a los antagonistas NMDA, son numerosas. Se pueden citar a título de ejemplo: la epilepsia, las enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, los accidentes vasculares cerebrales, la esclerosis lateral amiotrófica o en placas, la demencia del SIDA, la ansiedad, la depresión y los síndromes dolorosos.

- 30 En la presente invención, el solicitante se interesa muy particularmente en las propiedades antidepressivas y analgésicas de los antagonistas de los receptores NMDA de fórmula (1).

35 La expresión "dolor crónico", utilizada en el marco de la presente solicitud de patente, reagrupa los síndromes dolorosos cuya evolución dura más de tres meses, pero cuya intensidad variar en el tiempo. Por el contrario, el término "dolor agudo" califica los dolores que duran menos de tres meses.

40 En el marco de la presente invención, se define el dolor como una experiencia sensorial y emocional anormal, desagradable, incluso angustiante que es percibida e integrada en el nivel más alto de la corteza cerebral, lo cual le confiere su tonalidad emocional y afectiva. Por "analgesia", se entiende una disminución en la intensidad del dolor que se siente como respuesta a un estímulo doloroso. Por "medicamentos analgésicos" (o "analgésicos"), se entiende unos medicamentos que alivian o suprimen el dolor sin provocar una pérdida de sensaciones o de conciencia.

45 Unos dolores de etiologías diferentes requieren estrategias terapéuticas diferentes. En general, se distinguen varios tipos de dolores dependiendo de los mecanismos involucrados:

- los dolores por exceso de nocicepción son el resultado de lesiones o de excitaciones (por ejemplo inflamación) de los tejidos periféricos o viscerales;
- 50 - los dolores neuropáticos (o neurogénicos) están relacionados con una lesión o una disfunción o una perturbación del sistema somatosensorial; se distinguen de los dolores nociceptivos por una semiología diferente;
- 55 - los dolores psicogénico (o idiopáticos) son unos dolores que existen en ausencia de lesiones. Los mecanismos fisiológicos de estos dolores no están claramente definidos. En general, son resistentes a los analgésicos.

60 No obstante, ciertos dolores tienen características comunes a varios tipos de dolores. Por ejemplo, este es el caso de los dolores lumbares o cancerosos que se presentan en forma de dolores por exceso de nocicepción, o neuropáticos o en la mayoría de los casos mixtos.

65 La depresión se define en psiquiatría como un trastorno del ánimo. Se caracteriza por una pérdida de la motivación asociada o no con diferentes síntomas tales como pérdida de esperanza, de autoestima, ansiedad, angustia y, en casos extremos, alucinaciones. A menudo es multifactorial y en general sus causas son múltiples.

Se informa que aproximadamente 7% de los europeos la padecen y que un tercio de ellos son resistentes a los

antidepresivos utilizados clínicamente. El coste de la depresión en el grupo de edades de 15-44 para la sociedad está entre el más alto de todas las patologías conocidas. Un objetivo de la presente invención es precisamente describir nuevos antagonistas NMDA que tienen propiedades ventajosas en esta indicación para la cual los tratamientos existentes no son enteramente satisfactorios.

Se ha demostrado en el ratón que la administración crónica de antidepresivos de mecanismos de acción diferentes: inhibidores de monoamina oxidasa, tricíclicos, inhibidores de captura de la serotonina (SSR), o inhibidores mixtos de la serotonina y de la noradrenalina (SNRI), modificaba la distribución y la densidad de los receptores NMDA. En la rata, una administración aguda por vía intraperitoneal de ketamina, un antagonista de los receptores NMDA, reduce el tiempo de inmovilidad en el ensayo de nado forzado, un modelo preclínico reconocido para poner en evidencia la actividad antidepresiva de moléculas. Además, unos estudios recientes indican que la ketamina tiene propiedades antidepresivas en el ser humano. De esta manera, la administración de una sola dosis subanestésica de ketamina por vía intravenosa en pacientes con depresión resistente mejora significativamente su estado, y esto apenas 2 horas tras la inyección. Los efectos antidepresivos obtenidos se mantienen, además, durante más de una semana (Zarate *et al.*, 2006, *Arch. Gen. Psychiatry*, 63, 856-864). Esta rapidez de esta acción contrasta con el tiempo de acción observado con los antidepresivos clásicos, es decir tricíclicos de primera generación, SSRI o SNRI, que requieren varias semanas de tratamiento antes de que mostrar un eventual beneficio. Por lo tanto, parece ser que los antagonistas del receptor NMDA, y en particular la ketamina, son eficaces en el tratamiento de la depresión y en particular en el tratamiento de las depresiones resistentes a los medicamentos existentes.

Las necesidades terapéuticas en el tratamiento del dolor son considerables. En efecto, una cantidad incalculable de individuos sufre dolores agudos, y más de uno de cinco adultos, en Europa como en los Estados Unidos de América, sufre dolores crónicos (Johannes *et al.*, 2010, *J. Pain*, 11, 1230-1239). El objetivo de la presente invención es describir las propiedades analgésicas ventajosas de las que están dotados los compuestos de fórmula (1) y las perspectivas terapéuticas que abren en el campo del tratamiento de los dolores agudos y crónicos.

Muchos estudios en animales y seres humanos han demostrado que los antagonistas de los receptores NMDA tal como la ketamina pueden aliviar dolores de etiologías múltiples como, por ejemplo, los dolores neuropáticos, posoperatorios o cancerosos (Cohen *et al.*, 2011, *Adv. Psychosom. Med.*, 30, 139-161). De esta manera, la ketamina por vía intravenosa reduce los dolores neuropáticos en pacientes resistentes al tratamiento por los antidepresivos convencionales. También mejora la alodinia y la hiperalgia en pacientes con CRPS (*complex regional pain syndrome*) (Finch *et al.*, 2009, *Pain*, 146, 18-25). Como adyuvante, la ketamina administrada en pequeña dosis en perioperatorio reduce el consumo de analgésicos y limita la tolerancia aguda a la morfina tras la cirugía (Eliá y Tramer, 2005, *Pain*, 113, 61-70). Como tratamiento preventivo, la ketamina y el dextrometorfano (otro antagonista NMDA) mejoran el manejo del dolor posoperatorio (Muir, 2006, *Current Opinion in Pharmacology*, 6, 53-60). La ketamina parece prevenir también la aparición de dolores crónicos posoperatorios (Wilder-Smith *et al.*, 2002, *Pain*, 97, 189-194). Los resultados obtenidos con otros antagonistas NMDA tales como la amantadina o el MK-81 en los dolores neuropáticos no han sido sin embargo concluyentes (Muir, 2006, ya citado).

La apertura de los canales de NMDA causa un aumento del calcio intracelular que activa, entre otros, la NO sintetasa y ciclooxigenasa de tipo II en el origen de la síntesis de las prostaglandinas (PG). Mediante la inhibición de las PG, en particular de la PGE2, los antagonistas NMDA tienen por lo tanto un impacto directo sobre la regulación del estado inflamatorio (Beloil *et al.*, 2009, *Anesth. Analg.*, 109, 943-950). Esta actividad antiinflamatoria complementaria de los antagonistas NMDA puede ser ventajosa para el tratamiento de los dolores agudos o crónicos de origen inflamatorio. Asimismo, los receptores NMDA están expresados en los condrocitos y participan en la función mecánica de las células (Salter *et al.*, 2004, *Biorheology*, 41, 273-281). En particular, parecen estar implicados en su proliferación y en la inflamación que conduce a la destrucción del cartílago articular (Piepoli *et al.*, 2009, *Osteoarthritis and Cartilage*, 17, 1076-1083). Como éste último no se regenera en el adulto, la utilización de un antagonista NMDA parece ser por lo tanto particularmente ventajosa para prevenir o ralentizar la destrucción del cartílago articular que aparece en las patologías tales como, por ejemplo, las monoartritis inflamatorias, la artritis reumatoide, la artritis séptica, la osteoartritis, la poliartritis reumatoide, la gota, la espondiloartritis, los reumatismos abarticulares agudos.

No obstante, la utilidad de los antagonistas NMDA en clínica humana está limitada por sus efectos indeseables, en particular a nivel del sistema nervioso central, y en particular cuando tienen lugar tratamientos repetidos. Entre los efectos secundarios de los antagonistas NMDA, se pueden citar por ejemplo: las alucinaciones, la confusión, los trastornos de la personalidad, las pesadillas, la agitación, la falta de concentración, las alteraciones del ánimo, las convulsiones, la sedación, la somnolencia, las náuseas (Aarts y Tymianski, 2003, *Biochem. Pharmacol.*, 66, 877-886). Estos efectos secundarios son el resultado del hecho de que los antagonistas NMDA no bloquean solamente la activación excesiva del sistema glutamato/NMDA, sino que perturban también su función fisiológica normal. En la práctica, parece indispensable mejorar la relación beneficio/riesgo de los antagonistas NMDA disponibles en clínica.

Cuando el tipo de dolor a tratar se preste, como por ejemplo en el caso de artritis, la relación beneficio/riesgo del antagonista NMDA puede ser mejorada limitando su acción sobre el sistema nervioso central, por ejemplo por medio de una aplicación tópica. La concentración del compuesto a nivel del tejido diana es entonces muy superior a su concentración en la sangre, reduciendo así los riesgos de toxicidad. Se han estudiado así varios antagonistas NMDA

por vía epidural o tópica. La ketamina en aplicación local ha mostrado así una eficacia en el tratamiento de los dolores neuropáticos no aliviados por los medicamentos convencionales. Diferentes asociaciones de un antagonista NMDA y uno o varios agentes analgésicos diferentes también han sido estudiadas en aplicación local. Por ejemplo, la ketamina u otros antagonistas NMDA han sido combinados con unos antidepresivos o unos antihipertensivos (US nº 6.387.957); unos antiepilépticos (WO 03/061656, WO 98/07447, WO 99/12537, US 20040204366, WO 2010036937); unos agonistas adrenérgicos (US 20040101582); o unos opioides (WO 2000003716).

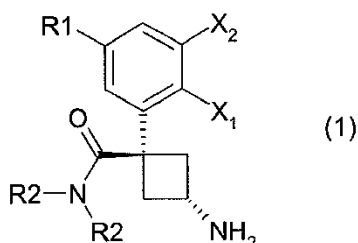
Dado el rol esencial desempeñado por los receptores NMDA en numerosas patologías siquiátricas y neurológicas, han sido objeto de una investigación intensiva y se han descrito una multitud de antagonistas/bloqueantes/moduladores. Esquemáticamente, pueden ser clasificados en tres grandes familias según su sitio de acción sobre el receptor NMDA. Se distinguen así:

- 1) Los antagonistas competitivos que se apuntan al sitio de unión o bien del glutamato, por ejemplo el selfotel, el perzinfotel y los profármacos (WO 2009029618) o bien de la glicina, por ejemplo el gavestinel, GV-196771 (Wallace *et al.*, 2002, *Neurology*, 59, 1694-1700) y las quinolinas reportadas en la solicitud de patente WO 2010037533. Se incluye en esta categoría los agonistas parciales del sitio glicina tales como la D-cicloserina (US 2011160260).
- 2) Los antagonistas no competitivos (o alostéricos) que actúan a nivel de numerosos sitios moduladores de la regulación del receptor, tales como, por ejemplo, los sitios de las poliaminas, de las feniletanolaminas. Los compuestos que pertenecen a esta familia son actualmente los más estudiados en clínica. Uno de los jefes de fila más importantes es el ifenprodil (23210-56-2) y unos derivados más selectivos de este último frente al receptor de NMDA están en curso de evaluación clínica como, por ejemplo, el traxodopril, RGH-896, MK-0657, EVT-101 y EVT-103 (Mony *et al.*, 2009, *Br. J. Pharmacol.*, 157, 1301-1317).
- 3) Los antagonistas no competitivos, bloqueantes del poro del canal. Es la familia que ha tenido el mayor éxito en clínica ya que la ketamina (Ketalar<sup>®</sup>, anestésico/analgésico), el dextrometorfano (Atuxane<sup>®</sup>, antitusivo), la memantina (Ebixa<sup>®</sup>, anti-Alzheimer), la amantadina (Mantadix<sup>®</sup>, antiviral y después antiparkinsoniano), el felbamato (Taloxa<sup>®</sup>, anticonvulsivo) están comercializados. La fenciclidina (Sernyl<sup>®</sup>) desarrollada como anestésico ha sido retirada del mercado y la dizocilpina (MK-801) no está comercializada como medicamento.

Los compuestos de la invención pertenecen a esta última familia de los antagonistas no competitivos, bloqueantes del canal del receptor NMDA. Una ventaja principal de los compuestos de este tipo reside en el hecho de que bloquean el canal únicamente cuando este último se abre, y son por ello tan eficaces como excesiva es la actividad del receptor NMDA. Se concibe así fácilmente que las características biofísicas del bloqueante/antagonista, que condicionará la frecuencia y la duración de apertura del canal, jugarán un rol determinante en su actividad farmacológica y su relación beneficio/ riesgo. Diversos compuestos de este tipo están en estudio clínico como, por ejemplo, el CNS-5161 (160754-76-7), el neramexano (219810-59-0), el dimiracetam (126100-97-8), V-3381 (1104525-45-2), NEU-2000 (640290-67-1). Otros están en estadio preclínico, se pueden citar a título de ejemplo las oxazolidinas reivindicadas en la solicitud de patente WO 2009092324, los indanos (WO 2009069610), las diariletilaminas (WO 2010074647), las arilciclohexilaminas (WO 2010142890), los análogos de la ketamina y de la fenciclidina (Zarantonello *et al.*, 2011, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 21, 2059-2063).

La ilustración del estado de la técnica anterior puede ser completada por la solicitud EP 0 747 348 que describe unos derivados de 1-fenil-2-aminoalquil-ciclopropilcarboxamida como antagonistas de los receptores NMDA.

La presente invención se refiere a los derivados representados por la fórmula general (1):



en la que:

- X<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;
- X<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor o un átomo de cloro;
- R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor o un átomo de cloro o un grupo metilo o un grupo metoxi o un grupo ciano;

- R2 representa juntos o separadamente un grupo metilo o un grupo etilo.

Preferentemente, los compuestos de fórmula general (1) según la invención son aquellos en los que:

- X<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;
- X<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor o un átomo de cloro;
- R1 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor o un átomo de cloro o un grupo metilo o un grupo metoxi o un grupo ciano;
- R2 es un grupo etilo.

Los compuestos de la invención pueden intervenir como diastereoisómeros puros o mezclas de diastereoisómeros. Más específicamente, la invención se refiere a los diastereoisómeros puros en los que el grupo 1-carboxamida y el grupo 3-amino ocupan las caras opuestas del plano definido por el ciclobutano. Esta relación estereoquímica entre dichos sustituyentes se denomina 'trans' en la presente invención. Por lo tanto, la invención se refiere a los diastereoisómeros trans puros de los productos siguientes:

- *trans*-3-amino-*N,N*-dietil-1-fenilciclobutancarboxamida,
- *trans*-3-amino-*N,N*-dimetil-1-fenilciclobutancarboxamida
- *trans*-3-amino-*N,N*-dietil-1-(2-fluorofenil)-ciclobutancarboxamida,
- *trans*-3-amino-*N,N*-dietil-1-(3-metoxifenil)-ciclobutancarboxamida,
- *trans*-3-amino-*N,N*-dietil-1-(3-fluorofenil)-ciclobutancarboxamida,
- *trans*-3-amino-*N,N*-dietil-1-(3-clorofenil)-ciclobutancarboxamida,
- *trans*-3-amino-*N,N*-dietil-1-(3-metilfenil)-ciclobutancarboxamida,
- *trans*-3-amino-*N,N*-dietil-1-(3-cianofenil)-ciclobutancarboxamida,
- *trans*-3-amino-*N,N*-dietil-1-(2-fluoro-3-clorofenil)-ciclobutancarboxamida,
- *trans*-3-amino-*N,N*-dietil-1-(2,5-difluorofenil)-ciclobutancarboxamida,
- *trans*-3-amino-*N,N*-dietil-1-(3,5-difluorofenil)-ciclobutancarboxamida,
- *trans*-3-amino-*N,N*-dietil-1-(3,5-diclorofenil)-ciclobutancarboxamida.

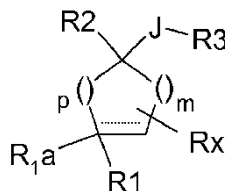
así como a sus sales farmacéuticamente aceptables.

Por "diastereoisómeros puros" se entiende que el diastereoisómero 'trans' del compuesto de fórmula general (1) contiene menos del 5% del diastereoisómero 'cis', es decir aquel en el que el grupo 1-carboxamida y el grupo 3-amino ocupan el mismo semiespacio del plano definido por el ciclobutano.

Por "diastereoisómeros" se entiende en el sentido de la presente invención unos estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí.

Por "estereoisómeros" se entiende en el sentido de la presente invención unos isómeros de constitución idéntica pero que difieren por la disposición de sus átomos en el espacio.

El estado de la técnica más cercana está representado por los derivados descritos en la solicitud de patente WO 2003063797 y que responden a las fórmulas siguientes:



en la que:

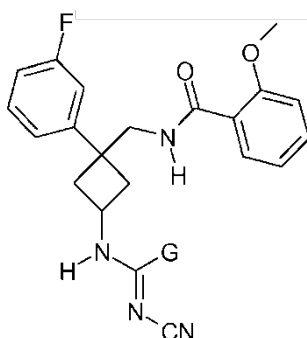
- m y p son independientemente igual a 0, 1, 2 o 3;
- el enlace en líneas punteadas representa eventualmente un doble enlace cuando R<sub>1a</sub> está ausente;
- R1 puede ser un grupo NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> representando R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> eventualmente un átomo de hidrógeno;
- R<sub>1a</sub> puede ser un átomo de hidrógeno;
- R2 puede ser un grupo arilo sustituido o no;
- J puede ser un enlace;

R3 puede ser un grupo  $-C(Z_1)-R_5$  representando  $R_5$  eventualmente un grupo  $NR_6aR_7a$  ;

5  $R_6a$  y  $R_7a$  representan eventualmente un grupo alquilo sustituido o no y representando  $Z_1$  eventualmente un grupo carbonilo (C=O);

Rx puede ser uno o varios grupos sustituidos o no unidos a todos los átomos de carbono del ciclo disponible pero también un átomo de hidrógeno.

10 Esta solicitud de patente cubre por lo tanto una cantidad considerable de compuestos, de los cuales una gran mayoría de derivados son del tipo ciclobutano ( $m = 0$  y  $p = 1$ ). Entre estos últimos, solamente cuatro están ejemplificados en dicha patente. Se trata de los compuestos de fórmula siguiente:



15 en la que G es un grupo  $NH_2$  o  $N(CH_3)_2$  o  $NH(CH_2CH_3)$  o  $NH(CH_2CHCH_2)$ .

Los compuestos de esta solicitud de patente se reivindican como unos inhibidores de la corriente producida por los canales potásicos dependientes del voltaje del tipo Kv1 y en particular la producida por la isoforma Kv1.5.

20 Se presentan como útiles en un amplio rango de indicaciones que no incluyen el tratamiento de la depresión o del dolor.

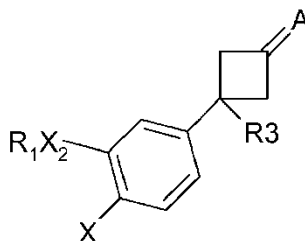
25 Es importante mencionar que los compuestos de la presente invención no interactúan con los canales potásicos y en particular con los del tipo Kv1.5. Además, la actividad antagonista NMDA de los compuestos de la invención resulta muy sensible a las modificaciones estructurales en los compuestos de fórmula (1). De esta manera, la actividad antagonista NMDA se anula cuando:

30 1) la función 1-carboxamida se reduce a una función 1-aminometilo, tal como la de los compuestos de ciclobutano de la patente WO 2003/063797;

2) el grupo amino en posición 3 en ciclobutano es diferente de un grupo amina primaria ( $NH_2$ ). En la solicitud de patente WO 2003063797, el grupo 3-amino está sustituido por un grupo  $C(G)=NCN$  ;

35 3) la estereoquímica "cis" entre los grupos 1-arilo y 3-amino no se respeta. En efecto, cuando los grupos 1-arilo y 3-amino son de estereoquímica "trans", los compuestos correspondientes están desprovistos de afinidad para el receptor NMDA.

40 El estado de la técnica también está representado por los derivados descritos en la solicitud de patente WO 99/52848 y que responden a la fórmula siguiente:



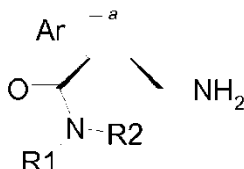
en la que:

45 X es diferente de un átomo de hidrógeno;

A puede ser un grupo NR<sub>7</sub> siendo R<sub>7</sub> diferente de un átomo de hidrógeno;

R<sub>3</sub> puede ser un grupo C(O)NR<sub>8</sub>R<sub>10</sub> en el que R<sub>8</sub> y R<sub>10</sub> pueden ser unas cadenas alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Dichos compuestos se reivindican como unos inhibidores selectivos de las fosfodiesterasas de tipo 4, útiles para tratar las enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Los compuestos de la presente invención se distinguen por lo tanto de los descritos en la solicitud WO 99/52848 al mismo tiempo por su estructura química y su actividad farmacológica.

El estado de la técnica también está representado por los derivados descritos en la solicitud de patente WO 2010/112597 y que tiene por fórmula general:



en la que:

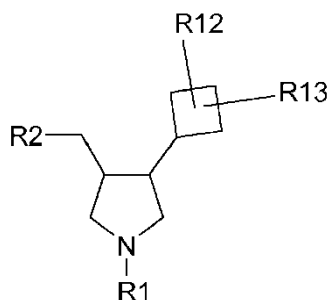
a puede ser un enlace sencillo;

Ar representa un grupo fenilo sustituido o no, o un núcleo piridin-3-ilo sustituido por uno o varios átomos de halógeno o grupos alquilo o grupos alcóxido o por un grupo ciano;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden representar juntos o independientemente un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

A diferencia de los compuestos de la solicitud de patente WO 2010/112597, los de la presente invención no tienen afinidad para los sitios de recaptura de la serotonina y de la noradrenalina. Los compuestos de fórmula (1) difieren por lo tanto de los descritos en la solicitud WO 2010/112597 no solamente a nivel de su estructura química, sino también a nivel de su actividad farmacológica.

El estado de la técnica está representado por último por los compuestos descritos en la solicitud de patente WO 2000/051607 y que tienen por fórmula general:



en la que R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> representan un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no.

Dichos derivados son unos moduladores de quimioquinas útiles en la prevención o tratamiento de ciertas enfermedades inflamatorias o del sistema inmunitario. En este caso también, los compuestos de la presente invención se distinguen por lo tanto de los descritos en la solicitud WO 2000/051607, al mismo tiempo por su estructura química y su actividad farmacológica.

La presente invención se extiende asimismo a las sales de los derivados de fórmula general (1) con unos ácidos orgánicos o minerales farmacéuticamente aceptables. En la presente invención, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a unas entidades moleculares y a unas composiciones que no producen ningún efecto adverso, alérgico o cualquier otra reacción no deseable cuando se administran a un ser humano. Cuando se utiliza en la presente memoria, el término "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye cualquier diluyente, adyuvante o excipiente, tal como unos agentes conservantes, unos agentes de relleno, unos agentes desintegrante, humectante, emulsionante, dispersante, antibacteriano o antifúngico, o también unos agentes que permitirían demorar la absorción y la resorción intestinal y digestiva. La utilización de estos medios o vectores es bien conocido por el experto en la materia. Se designa por "sales farmacéuticamente aceptable" de un compuesto las sales definidas en la presente invención y que poseen la actividad farmacológica del compuesto original. Este tipo de sales comprenden: las sales de adición de ácido formadas con unos ácidos minerales, tales como el ácido clorhídrico, el

ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico y similares, o formadas con unos ácidos orgánicos, tales como el ácido acético, el ácido bencensulfónico, el ácido benzoico, el ácido canforsulfónico, el ácido cítrico, el ácido etansulfónico, el ácido fumárico, el ácido glucoheptónico, el ácido glucónico, el ácido glutámico, el ácido glicólico, el ácido hidroxinaftoico, el ácido 2-hidroxi-etansulfónico, el ácido láctico, el ácido maleico, el ácido málico, el ácido mandélico, el ácido metansulfónico, el ácido mucónico, el ácido 2-naftalensulfónico, el ácido propiónico, el ácido salicílico, el ácido succínico, el ácido dibenzoil-L-tártico, el ácido tártrico, el ácido p-toluensulfónico, el ácido trimetilacético, el ácido trifluoracético y similares.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables comprenden asimismo las formas de adición de solventes (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos), tales como las definidas en la presente invención, de la misma sal de adición de ácido.

15 La presente invención se refiere asimismo a los compuestos de fórmula (1) así como a sus sales farmacéuticamente aceptables para su utilización como medicamento.

La presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (1) así como a sus sales farmacéuticamente aceptables para su utilización como antagonistas de los receptores NMDA.

20 La presente invención se refiere asimismo a los compuestos de fórmula (1) así como a sus sales farmacéuticamente aceptables para su utilización como medicamentos destinados al tratamiento y/o a la prevención de la depresión.

La presente invención se refiere también a los compuestos de fórmula (1) así como a sus sales farmacéuticamente aceptables para su utilización como medicamentos destinados al tratamiento del dolor, especialmente los dolores por exceso de nocicepción, los dolores neuropáticos y los dolores mixtos.

25 Entre los tipos de dolor potencialmente sensibles a la acción de los compuestos de fórmula general (1), se puede citar más particularmente, a título de ejemplos no limitativos:

- 30 - los dolores neuropáticos periféricos o centrales que resultan de lesiones nerviosas de origen traumático (por ejemplo accidente vascular cerebral), metabólico (por ejemplo diabetes), infeccioso (por ejemplo HIV, culebrilla, herpes), las neuralgias del trigémino, los dolores debidos a las quimioterapias y/o a las radioterapias;
- 35 - los dolores inflamatorios, por ejemplo la artritis reumatoide, la artritis séptica, la osteoartritis, la poliartritis, la gota, las espondiloartritis, los reumatismos abarticulares agudos, los dolores viscerales, por ejemplo síndrome del colon irritable, la enfermedad de Crohn;
- 40 - los dolores por exceso de nocicepción, tales como los dolores postraumáticos, los dolores posoperatorios, las quemaduras, las torceduras/distensiones, los ataques de cólico nefrítico o hepáticos, los dolor articulares, la artrosis, las espondiloartropatías;
- 45 - los dolores mixtos tales como los dolores cancerosos, los dolores de espalda o lumbares, u otros dolores difíciles de clasificar tales como las cefaleas, la fibromialgia, los dolores asociados a problemas vasculares/isquémicos como la angina de pecho, la enfermedad de Reynaud.

50 La presente invención se refiere asimismo a los compuestos de fórmula (1) así como a sus sales farmacéuticamente aceptables para su utilización como medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de la inflamación a nivel de las articulaciones. Entre las inflamaciones potencialmente sensibles a la acción de los compuestos de fórmula general (1), se pueden citar más particularmente, a título de ejemplos ilustrativos pero no limitativos, las monoartritis inflamatorias, la artritis reumatoide, la artritis séptica, la osteoartritis, la poliartritis reumatoide, la gota, la espondiloartritis, los reumatismos abarticulares agudos.

55 La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica caracterizada por que contiene a título de principio activo por lo menos un compuesto de fórmula general (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La invención se extiende asimismo a una composición farmacéutica caracterizada por que comprende por lo menos un compuesto de fórmula general (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

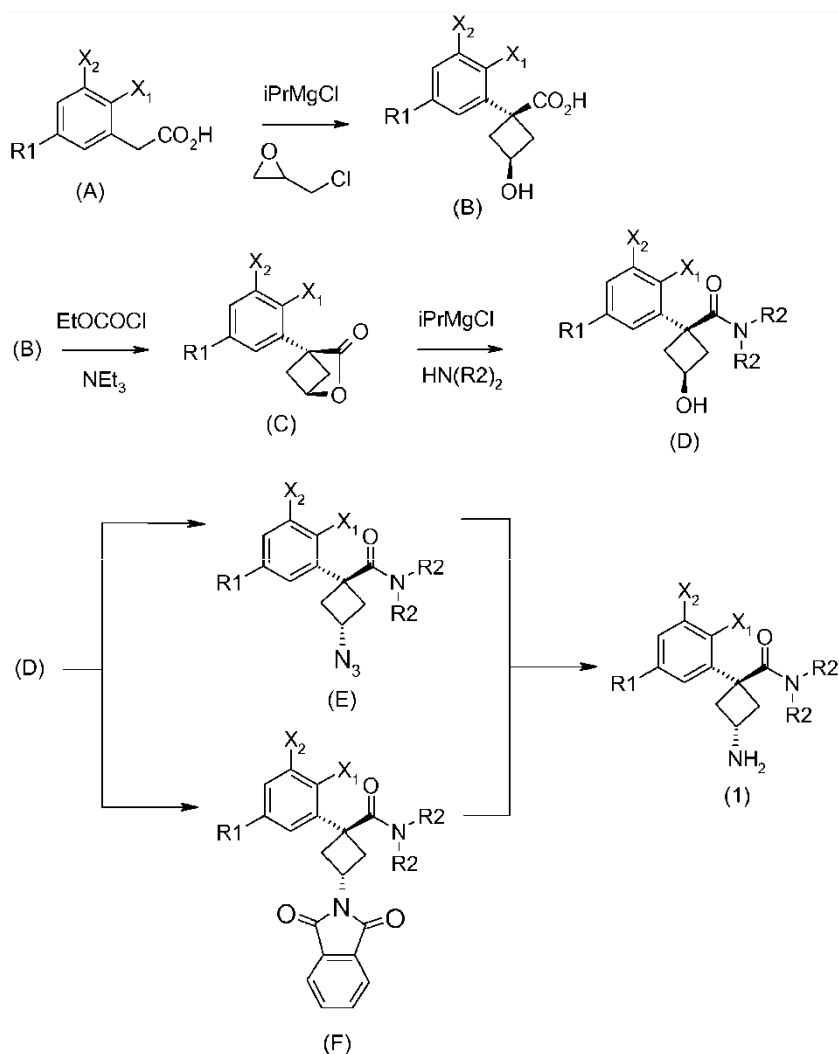
60 La invención se extiende asimismo a una composición farmacéutica para su utilización como medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de la depresión.

65 La invención se extiende también a una composición farmacéutica para su utilización como medicamento destinado al tratamiento del dolor, en particular los dolores por exceso de nocicepción, los dolores neuropáticos y mixtos.



- Las composiciones farmacéuticas según la presente invención pueden ser formuladas para la administración a los seres humanos. Estas composiciones se realizan de modo que se puedan administrar por vía oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, local o rectal. En este caso, el ingrediente activo puede ser administrado en formas unitarias de administración, mezcladas con unos soportes farmacéuticos convencionales, a seres humanos. Las formas unitarias de administración adecuadas comprenden las formas por vía oral, tales como los comprimidos, las cápsulas, los polvos, los gránulos y las soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual y bucal, las formas de administración subcutánea, tópica, intramuscular, intravenosa, intranasal o intraoculares y las formas de administración rectal.
- 5
- 10 Ventajosamente, la composición farmacéutica según la presente invención se formula para una administración por vía oral o tópica. La administración por vía tópica es la vía preferida para el tratamiento de ciertos tipos de dolores, tales como por ejemplo los dolores articulares.
- 15 Se entiende por administración tópica la administración local sobre la piel o una mucosa.
- Las formulaciones adecuadas para la forma de administración elegida son conocidas por el experto en la materia y están descritas por ejemplo en: Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 19<sup>a</sup> edición, 1995, Mack Publishing Company.
- 20 Cuando se prepara una composición sólida en forma de comprimidos, se mezcla el ingrediente activo principal con un vehículo farmacéutico, tal como la gelatina, el almidón, la lactosa, el estearato de magnesio, el talco, la goma arábiga, la sílice o análogo. Se puede recubrir los comprimidos con sacarosa o con otros materiales apropiados, o también pueden ser tratados de modo que tengan una actividad prolongada o retardada y que liberen de una manera continua una cantidad predeterminada de principio activo.
- 25 Una preparación en cápsulas se obtiene mezclando el ingrediente activo con un diluyente y vertiendo la mezcla obtenida en cápsulas blandas o duras.
- 30 Una preparación en forma de jarabe o de elixir puede contener el ingrediente activo junto con un edulcorante, un antiséptico, así como también un agente saborizante y un colorante adecuado.
- Los polvos o los gránulos dispersables en agua pueden contener el ingrediente activo mezclado con unos agentes dispersantes o unos agentes humectantes, o unos agentes de puesta en suspensión, así como con unos correctores del sabor o unos edulcorantes.
- 35 Para una administración rectal, se recurre a supositorios que se preparan con unos ligantes que funden a la temperatura rectal, por ejemplo manteca de cacao o polietilenglicoles.
- 40 Para una administración parenteral (intravenosa, intramuscular, intradérmica, subcutánea), intranasal o intraocular, se utilizan unas suspensiones acuosas, unas soluciones salinas isotónicas o unas soluciones estériles e inyectables que contienen unos agentes dispersantes y/o unos agentes humectantes farmacológicamente compatibles.
- El principio activo también puede ser formulado en forma de microcápsulas, eventualmente con uno o varios soportes aditivos.
- 45 La administración tópica de la composición farmacéutica puede ser obtenida mediante la aplicación de una solución, de una dispersión, de un gel, de una loción, de una leche, de una pomada, de un ungüento, de una crema, de un colirio, u otro vehículo utilizado para una aplicación tópica bien conocido por el experto en la materia. Uno de los medios posibles es la administración de la composición farmacéutica por medio de un pulverizador aerosol que permite vaporizar un líquido en finas gotas para una distribución sobre toda la superficie a tratar o, por el contrario, limitar con precisión una zona particular a tratar, o también en forma sólida, en forma de barra. Otro ejemplo de realización es el parche o sello que proporciona una liberación continua de la composición tópica. El parche puede tener un depósito y una membrana porosa o una matriz sólida bien conocidos por el experto en la materia. También se pueden utilizar otros modos de administración, tales como la iontoforesis o la electroporación.
- 50
- 55 Las composiciones descritas en la presente invención pueden comprender además unos ingredientes o componentes mezclados habitualmente en unas preparaciones tópicas de este tipo, por ejemplo las composiciones pueden incluir también unos ingredientes adicionales, tales como unos transportadores, unos hidratantes, unos aceites, unas grasas, unas ceras, unos surfactantes, unos agentes espesantes, unos antioxidantes, unos estabilizadores de viscosidad, unos agentes quelantes, unos tampones, unos conservantes, unos perfumes, unos colorantes, unos humectantes, unos emolientes, unos dispersantes, unas cremas solares con unos compuestos que bloquean las radiaciones y particularmente unos bloqueantes de UV, unos antibacterianos, unos antifúngicos, unos desinfectantes, unas vitaminas, unos antibióticos u otros agentes antiacné, así como también otras sustancias adaptadas que no tienen efectos adversos nefastos para la actividad de la composición
- 60
- 65 tópica. Por ejemplo se pueden utilizar unos ingredientes adicionales, como el fosfato de ácido sódico, el extracto de Hamamelis, la glicerina, el aceite de nuez de albaricoque, el aceite de maíz. Además de los componentes descritos

- anteriormente, las composiciones de la presente invención pueden contener opcionalmente otros ingredientes. Por ejemplo la trietanolamina se puede añadir como agente de reticulación. También se puede añadir un conservante tal como el hidroxitolueno butilado. También se pueden añadir otros agentes que reducen la irritación; a este respecto se puede mencionar sin ser limitativo el glicerol. Para una administración tópica, las composiciones pueden contener
- 5 unos emolientes y unos emulsionantes convencionales que incluyen alginatos, el estearato de glicerilo, el PEG-100 estearato, el alcohol cetílico, el propilparabeno, el butilparabeno, los sorbitoles, el monoestearato de anhidrosorbitol etoxilado (TWEEN), la vaselina blanca (VASELINE), la trietanolamina, el aceite de emu, extractos de aloe vera, la lanolina, la manteca de cacao y otros.
- 10 Las composiciones descritas pueden ser aplicadas sobre la superficie a tratar de la piel de paciente. La frecuencia de aplicación dependerá de las circunstancias y del paciente. Por ejemplo las composiciones pueden ser aplicadas diariamente, dos veces al día o incluso con mayor frecuencia.
- 15 Las dosificaciones de un compuesto de fórmula general (1) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables en las composiciones de la invención se pueden ajustar con el fin de obtener una cantidad de sustancia que es eficaz para obtener la respuesta terapéutica deseada para una composición particular del procedimiento de administración. La dosis eficaz del compuesto de la invención varía en función de numerosos parámetros tales como, por ejemplo, la vía de administración elegida, el peso, la edad, el sexo, la naturaleza de la patología, la sensibilidad del individuo a tratar. Por consiguiente, la posología óptima deberá ser determinada por el especialista en la materia en función de
- 20 los parámetros que juzgue pertinentes. Aunque las dosis eficaces puedan variar en amplias proporciones, las dosis diarias podrían variar entre 1 mg y 1000 mg cada 24 h para un adulto de peso medio de 70 kg, en una o varias tomas.
- 25 Finalmente la invención incluye el procedimiento de síntesis de productos de compuestos de fórmula general (1) así los de los intermedios de síntesis de fórmulas (C) y (D).
- Los compuestos de fórmula general (1) pueden ser obtenidos mediante el procedimiento descrito en el esquema de reacción ilustrado a continuación.



Esquema de reacción

5 La preparación de los compuestos de la invención utiliza como materia prima los derivados del ácido benzoico de fórmula (A) disponibles comercialmente como: el ácido benzoico (RN 103-82-2); el ácido 2-fluorobenzoico (RN 451-82-1); el ácido 3-fluorobenzoico (RN 331-25-9); el ácido 3-clorobenzoico (RN 1878-65-5); el ácido 3-metilbenzoico (RN 621-36-3); el ácido 3-cianobenzoico (RN 1878-71-3); el ácido 3-metoxibenzoico (RN 1798-09-0); el ácido 2,5-difluorobenzoico (RN 85068-27-5); el ácido 3,5-difluorobenzoico (RN 105184-38-1); el ácido 3,5-diclorobenzoico (RN 51719-65-4); el ácido 2-fluoro-3-clorobenzoico (RN 261762-96-3). Los derivados de fórmula (A) se condensan con la epichlorohidrina según un procedimiento adaptado del descrito en la solicitud de patente WO 2007/038452 para dar los derivados de fórmula (B) en los que las funciones alcohol y ácido carboxílico son de estereoquímica 'cis'. Dicha patente no describe los intermedios de fórmula (B). Las lactonas de fórmula (C) se forman a continuación a partir de los derivados de fórmula (B) usando un procedimiento convencional de activación de la función ácido, tal como por ejemplo por medio de un cloroformiato de alquilo tal como se describe en la solicitud WO 2008/092955. La apertura de la lactona de fórmula (C) se realiza a continuación ventajosamente por medio de la sal de magnesio de la amina secundaria apropiada según Williams *et al.* (*Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 5461-5464) para conducir a la carboxamida correspondiente de fórmula (D). La introducción de la función amina primaria en posición 3 del ciclobutano con inversión de la estereoquímica se puede efectuar por medio de la azida de fórmula (E) según Soltani Rad *et al.* (*Tetrahedron Lett.*, 2007, 48, 3445-3449). La reducción de la función azida en la amina primaria correspondiente se logra entonces o bien por hidrogenación catalítica, o bien por una reacción de Staudinger. Alternativamente, la conversión del compuesto de fórmula (D) en la amina de fórmula (1) se puede realizar por medio del intermediario de la ftalimida de fórmula (F) según el procedimiento convencional de Gabriel (por ejemplo solicitud WO 2006081179).

25

Los ejemplos siguientes ilustran la invención pero no la limitan de ningún modo. En los ejemplos siguientes:

- (i) unas formas cristalinas diferentes pueden dar origen a unos puntos de fusión diferentes; los puntos de fusión reportados en esta solicitud son los de los productos preparados según el procedimiento descrito y no están corregidos;
- 5 (ii) la estructura de los productos obtenidos según la invención se confirma por los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) y espectrometría de masa; la pureza de los productos final es verificada por CCM y análisis centesimal;
- 10 (iii) los espectros de RMN son registrados en el solvente indicado: los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) son expresados en partes por millón (ppm) con relación a tetrametilsilano; la multiplicidad de las señales está indicada por: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuádruplete; qu, quintuplete, m, multiplete; l, ancho;
- 15 (iv) los diferentes símbolos de las unidades tienen su significado usual:  $\mu\text{g}$  (microgramo); mg (miligramo); g (gramo); ml (mililitro); mV (milivoltio);  $^{\circ}\text{C}$  (grados Celsius); mmol (milimol); nmol (nanomol); cm (centímetro); nm (nanómetro); min (minuto); ms (milisegundo), Hz (hertzio);
- (v) las abreviaturas tienen el siguiente significado: F (punto de fusión); Eb (punto de ebullición);
- 20 (vi) por "temperatura ambiente", se entiende una temperatura entre comprendida entre  $20^{\circ}\text{C}$  y  $25^{\circ}\text{C}$ .

### Ejemplo 1: *trans*-3-amino-*N,N*-dietil-1-fenilciclobutancarboxamida (1a1)

#### Etapa 1: ácido *cis*-1-fenil-3-hidroxi-ciclobutancarboxílico (B1)

25 En un matraz de tres bocas introducir 2,2 eq de cloruro de isopropilmagnesio y enfriar el medio de reacción hasta  $0^{\circ}\text{C}$ . Añadir 1 eq de ácido fenilacético diluido en THF, la temperatura debe mantenerse entre  $40$  y  $50^{\circ}\text{C}$ . Enfriar el medio hasta  $20^{\circ}\text{C}$  y añadir 1,8 eq de epiclorhidrina; la temperatura debe mantenerse entre  $20$  y  $25^{\circ}\text{C}$ , y dejar bajo agitación a esta temperatura durante 45 min. Añadir a continuación 2 eq de cloruro de isopropilmagnesio (2M en el THF) gota a gota y dejar bajo agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Calentar a continuación el medio de reacción hasta  $60^{\circ}\text{C}$  durante 19 h. Dejar enfriar el medio y acidificarlo con una solución de HCl (1N) hasta pH 1. Añadir diclorometano (DCM) y extraer. Decantar, secar la fase orgánica sobre  $\text{MgSO}_4$ , y después evaporar el DCM a presión reducida. Purificar el residuo por cromatografía rápida con el eluyente: DCM, y después DCM/metanol 70:30. Se obtiene el producto del título en forma de un sólido amarillo pálido (rendimiento = 70%).  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$  (peso molecular = 192).

35  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 2,50 (m, 2H), 2,74 (t, 2H,  $J = 9,4$  Hz), 3,32 (s, 1H), 3,85 (qu, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 7,22-7,38 (m, 5H), 12,21 (s, 1H).

40 SM-ESI: 193,1 ( $\text{MH}^+$ ).

#### Etapa 2: 4-fenil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-3-ona (C1)

45 Introducir 1 eq del compuesto (B1) en un matraz, diluido en THF, y 1,03 eq de trietilamina. Dejar bajo agitación a temperatura ambiente hasta que se disuelva, y después enfriar el medio de reacción hasta  $0^{\circ}\text{C}$ . Añadir 1 eq de cloroformiato de etilo y agitar a esta temperatura durante 1 h, volver después a temperatura ambiente y dejar bajo agitación durante 20 h. Evaporar el THF a presión reducida, recoger el residuo por agua y extraer con acetato de etilo (AcOEt). Decantar, secar el acetato sobre  $\text{MgSO}_4$ , y después evaporar a presión reducida. Purificar el residuo por cromatografía rápida con el eluyente: heptano, y después heptano/AcOEt 60:40. Se obtiene el producto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 87%).

50  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2$  (PM = 174).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 2,71 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 4,97 (s, 1H), 7,31-7,42 (m, 5H).

55 SM-ESI: 175 ( $\text{MH}^+$ ).

#### Etapa 3: *cis*-3-hidroxi-*N,N*-dietil-1-fenilciclobutancarboxamida (D1a)

60 En un matraz de tres bocas bajo atmósfera de nitrógeno introducir 1 eq del compuesto (C1), 2 eq de dietilamina y el THF. Enfriar el medio de reacción hasta  $-20^{\circ}\text{C}$ , y después verter gota a gota los 3 eq de cloruro de isopropilmagnesio (2M en el THF) manteniendo la temperatura inferior a  $-5^{\circ}\text{C}$ . Dejar la mezcla bajo agitación durante 2 h a una temperatura comprendida entre  $-10$  y  $-20^{\circ}\text{C}$ . Hidrolizar el medio de reacción con una solución de NaCl saturada, y añadir después una solución de HCl (1N) y extraer con AcOEt. Secar la fase orgánica sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtrar y concentrar. Purificar el residuo por cromatografía rápida con, como eluyente, una mezcla: DCM/metanol 85:15. Se obtiene el producto del título en forma de un sólido amarillo pálido (rendimiento = 99%).

65

C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> (PM = 247).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 0,63 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,08 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 2,72 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,90 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,21 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 4,36 (qu, 1H, J = 7,4 Hz), 7,21-7,36 (m, 5H). La señal correspondiente al H del OH no es visible en el espectro.

SM-ESI: 248 (MH<sup>+</sup>).

Etapa 4: *trans*-3-azido-*N,N*-dietil-1-fenilciclobutancarboxamida (E1a)

En un matraz Introducir 1 eq del compuesto (D1a), 1,5 eq de N-(*p*-toluensulfonil)imidazol, 2 eq de trietilamina, 0,025 eq de yoduro de tetrabutilamonio, 3 eq de azida de sodio y el DMF. Agitar y calentar el medio de reacción a 160°C durante 4 h. Verter el medio de reacción sobre agua helada y extraer con éter. Secar la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrar y concentrar. Purificar el residuo por cromatografía rápida con, como eluyente, una mezcla: heptano/AcOEt 70:30. Se obtiene el producto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 65%).

C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O (PM = 272).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 0,52 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,11 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 2,47 (m, 2H), 2,89 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,14 (m, 2H), 3,34 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,96 (qu, 1H, J = 7,8 Hz), 7,23 (m, 3H), 7,35 (m, 2H).

SM-ESI: 273 (M+H<sup>+</sup>).

Etapa 5: *trans*-3-amino-*N,N*-dietil-1-fenilciclobutancarboxamida (1a1)

En un matraz disolver 1 eq del compuesto (E1a) en metanol. Desgasificar la solución durante 30 min con nitrógeno y después añadir Pd/C (20% en peso). Purgar el sistema (ciclo: vacío/H<sub>2</sub> gas) e hidrogenar el medio de reacción durante 3 h a temperatura ambiente bajo agitación. Filtrar el catalizador y evaporar el disolvente. Purificar el residuo por cromatografía rápida con, como eluyente, una mezcla: DCM/metanol/NH<sub>4</sub>OH: 90:9:1. Se obtiene el producto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 70%).

C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O (PM = 246).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 0,50 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,10 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 2,11 (m, 2H), 2,92 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 3,12 (m, 2H), 3,32 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 3,46 (qu, 1H, J = 8,0 Hz), 7,18-7,35 (m, 5H). La señal correspondiente a los H del NH<sub>2</sub> no es visible en el espectro.

SM-ESI: 247 (MH<sup>+</sup>).

Maleato del compuesto del título

La salificación del compuesto anterior por medio de ácido maleico permite obtener el maleato del compuesto del título en forma de un polvo blanco.

F: 185°C.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 0,42 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 1,02 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 2,56 (m, 2H), 2,85-2,96 (m, 4H), 3,25 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 3,54 (qu, 1H, J = 8,4 Hz), 6,03 (s, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,39 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 8,00 (s, 2H). La señal correspondiente al H del NH<sub>2</sub> no es visible en el espectro.

<sup>13</sup>C-RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 12,02, 12,15, 36,93, 39,19, 40,07, 41,19, 46,61, 124,87, 126,51, 128,71, 136,02, 142,69, 167,19, 171,10.

% Teórico: C 62,97, H 7,23, N 7,73.

% Encontrado: C 63,00, H 7,17, N 7,78.

**Ejemplo 2: *trans*-3-amino-*N,N*-dimetil-1-fenilciclobutancarboxamida (1a2)**

Etapa 3: *cis*-3-hidroxi-*N,N*-dimetil-1-fenilciclobutancarboxamida (D1b)

Idéntica a la etapa 3 descrita en el Ejemplo 1, usando la dimetilamina en lugar de la dietilamina. Se obtiene el producto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 89%).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 2,65 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 4,27 (qu, 1H, J = 7,8 Hz), 7,19-7,35 (m, 5H). La señal correspondiente al H del OH no es visible en el espectro.

Etapa 4: *trans*-3-azido-*N,N*-dimetil-1-fenilciclobutancarboxamida (E1b)

5 Idéntica a la etapa 4 descrita en el Ejemplo 1. Se obtiene el producto del título en forma de un sólido beige (rendimiento = 95%).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 2,50 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 3,97 (qu, 1H, J = 7,8 Hz), 7,24 (m, 3H), 7,36 (m, 2H).

10 Etapa 5: *trans*-3-amino-*N,N*-dimetil-1-fenilciclobutancarboxamida (1a2)

Idéntica a la etapa 5 descrita en el Ejemplo 1. Se obtiene el producto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 84%).

15 C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O (PM = 218).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 2,13 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 3,47 (qu, 1H, J = 7,8 Hz), 7,19-7,35 (m, 5H). La señal correspondiente a los H del NH<sub>2</sub> no es visible en el espectro.

20 SM-ESI: 219 (MH<sup>+</sup>).

Maleato del compuesto del título

25 La salificación del compuesto anterior por medio de ácido maleico permite obtener el maleato del compuesto del título en forma de un polvo blanco.

F: 163°C.

30 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 2,51 (m, 5H), 2,86 (s, 3H), 2,98 (m, 2H), 3,36 (s, 1H), 3,53 (qu, 1H, J = 8,4 Hz), 6,03 (s, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,39 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 8,05 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 35,80, 37,20, 37,34, 39,91, 46,54, 124,94, 126,59, 128,72, 136,00, 142,43, 167,15, 171,68.

35 % Teórico: C 61,07, H 6,63, N 8,38.

% Encontrado: C 60,73, H 6,43, N 8,15.

**Ejemplo 3: *trans*-3-amino-*N,N*-dietil-1-(2-fluorofenil)-ciclobutancarboxamida (1b)**

40

Etapa 1: ácido *cis*-3-hidroxi-1-(2-fluorofenil)-ciclobutancarboxílico (B2)

45 Idéntica a la etapa 1 descrita en el Ejemplo 1, utilizando el ácido 2-fluorofenilacético como producto de partida. Se obtiene el producto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento = 49%).

45

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>FO<sub>3</sub> (PM = 210).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 2,80 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 4,29 (qu, 1H, J = 6,4 Hz), 7,04-7,23 (m, 4H). Las señales correspondientes a los H de los OH del alcohol y del ácido no son visibles en el espectro.

50

SM-ESI: 211 (MH<sup>+</sup>).

Etapa 2: 4-(2-fluorofenil)-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-3-ona (C2)

55 Idéntica a la etapa 2 descrita en el Ejemplo 1. Se obtiene el producto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 81%).

C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>FO<sub>2</sub> (PM = 192).

60 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 2,75 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 5,01 (s, 1H), 7,07-7,42 (m, 4H).

SM-ESI: = 193 (MH<sup>+</sup>).

Etapa 3: *cis*-3-hidroxi-*N,N*-dietil-1-(2-fluorofenil)-ciclobutancarboxamida (D2a)

65

Idéntica a la etapa 3 of Ejemplo 1. Se obtiene el producto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento =

85%).

$C_{15}H_{20}NO_2F$  (PM = 265).

5  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 0,47 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 1,10 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 2,77-2,89 (m, 4H), 2,95 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 4,32 (qu, 1H, J = 6,8 Hz), 7,04 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,15 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,26 (m, 1H), 7,37 (t, 1H, J = 7,8 Hz). La señal correspondiente al H del OH no es visible en el espectro.

SM-ESI: 266 ( $MH^+$ ).

10

Etapa 4: *trans*-3-azido-*N,N*-dietil-1-(2-fluorofenil)-ciclobutancarboxamida (E2a)

Idéntica a la etapa 4 descrita en el ejemplo 1. Se obtiene el producto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 75%).

15

$C_{15}H_{19}N_4OF$  (PM = 290).

20  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 0,42 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 1,10 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 2,55 (m, 2H), 2,98 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 3,19 (m, 2H), 3,31 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 4,02 (qu, 1H, J = 8,0 Hz), 7,03 (m, 1H), 7,14-7,29 (m, 3H).

20

SM-ESI: 291 ( $MH^+$ ).

Etapa 5: *trans*-3-amino-*N,N*-dietil-1-(2-fluorofenil)-ciclobutancarboxamida (1b)

25 Idéntica a la etapa 5 descrita en el Ejemplo 1. El producto del título se obtiene en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 90%).

$C_{15}H_{21}N_2OF$  (PM = 264).

30  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 0,42 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 1,10 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 2,19 (m, 2H), 3,00 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 3,17 (m, 2H), 3,31 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 3,53 (qu, 1H, J = 8,0 Hz), 7,00 (m, 1H), 7,11-7,31 (m, 3H). Las señales correspondientes a los H del  $NH_2$  no son visibles en el espectro.

30

SM-ESI: 265 ( $MH^+$ ).

35

Maleato del compuesto del título.

La salificación del compuesto anterior por medio de ácido maleico permite obtener el maleato del compuesto del título en forma de un polvo blanco.

40

F: 193°C.

45  $^1H$ -RMN ( $DMSO-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 0,01 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 0,77 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 2,36 (m, 2H), 2,72 (m, 4H), 2,97 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 3,22 (s, 1H), 3,38 (qu, 1H, J = 8,0 Hz), 5,81 (s, 2H), 6,94 (m, 1H), 7,04-7,14 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,75 (s, 3H).

45

$^{13}C$ -RMN ( $DMSO-d_6$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 12,00, 12,20, 36,14, 39,97, 40,60, 41,19, 43,60, 115,71 (d,  $^2J_{C-F} = 21$  Hz), 124,64 (d,  $^4J_{C-F} = 4$  Hz), 128,00 (d,  $^3J_{C-F} = 5$  Hz), 128,80 (d,  $^3J_{C-F} = 8$  Hz), 130,07 (d,  $^2J_{C-F} = 13$  Hz), 136,04, 158,52, 160,96, 167,14, 169,93.

50

% Teórico: C 59,99, H 6,62, N 7,36.

% Encontrado: C 60,15, H 6,48, N 7,20.

55 **Ejemplo 4: *trans*-3-amino-*N,N*-dietil-1-(3-fluorofenil)-ciclobutancarboxamida (1c)**

Etapa 1: ácido *cis*-3-hidroxi-1-(3-fluorofenil)-ciclobutancarboxílico (B3)

60 Idéntica a la etapa 1 del Ejemplo 1 usando el ácido 3-fluorofenilacético como ácido de partida. Se obtiene el producto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento = 52%).

60

$C_{11}H_{11}FO_3$  (PM = 210).

65  $^1H$ -RMN ( $DMSO-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 2,50 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 3,86 (qu, 1H, J = 7,2 Hz), 5,18 (s, 1H), 7,07-7,21 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 12,40 (s, 1H).

SM-ESI: 211 (MH<sup>+</sup>).

Etapa 2: 4-(3-fluorofenil)-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-3-ona (C3)

5 Idéntica a la etapa 2 descrita en el Ejemplo 1. Se obtiene el producto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 91%).

C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>F (PM = 192).

10 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 2,83 (s, 4H), 5,09 (s, 1H), 7,15-7,22 (m, 3H), 7,38-7,47 (m, 1H).

SM-ESI: 193 (MH<sup>+</sup>).

Etapa 3: *cis*-3-hidroxi-*N,N*-dietil-1-(3-fluorofenil)-ciclobutancarboxamida (D3a)

15 Idéntica a la etapa 3 del Ejemplo 1. Se obtiene el producto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento = 92%).

C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>F (PM = 265).

20 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 0,62 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 0,97 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 2,50 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,86 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,19 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 4,05 (m, 1H), 5,12 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,04-7,15 (m, 3H), 7,39 (m, 1H).

25 SM-ESI: 266 (MH<sup>+</sup>).

Etapa 4: *trans*-3-azido-*N,N*-dietil-1-(3-fluorofenil)-ciclobutancarboxamida (E3a)

30 Idéntica a la etapa 4 descrita en el ejemplo 1. Se obtiene el producto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 72%).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 0,59 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,00 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 2,40 (m, 2H), 2,86 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,04 (m, 2H), 3,24 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 4,07 (m, 1H), 7,04-7,15 (m, 3H), 7,39 (m, 1H).

35 Etapa 5: *trans*-3-amino-*N,N*-dietil-1-(3-fluorofenil)-ciclobutancarboxamida (1c)

Idéntica a la etapa 5 descrita en el Ejemplo 1. Se obtiene el producto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 93%).

40 C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>OF (PM = 264).

SM-ESI: 265 (MH<sup>+</sup>).

Maleato del compuesto del título

45 La salificación del compuesto anterior por medio de ácido maleico permite obtener el maleato del compuesto del título en forma de un polvo blanco.

F: 174°C.

50 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 0,49 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 1,02 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 2,56 (m, 2H), 2,91 (m, 4H), 3,26 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 3,35 (s, 1H), 3,53 (qu, 1H, J = 8,4 Hz), 6,03 (s, 2H), 7,01 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,09-7,20 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,99 (s, 3H).

55 <sup>13</sup>C-RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 12,10, 36,93, 39,23, 39,91, 41,18, 46,40, 111,03 (d, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 22 Hz), 113,39 (d, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 21 Hz), 121,11 (d, <sup>4</sup>J<sub>C-F</sub> = 2 Hz), 130,77 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 9 Hz), 136,02, 145,55 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 7 Hz), 161,21, 163,64, 167,14, 170,60.

% Teórico: C 59,99, H 6,62, N 7,36.

60 % Encontrado: C 59,11, H 6,40, N 7,07.



**Ejemplo 5: *trans*-3-amino-*N,N*-dietil-1-(3-metoxifenil)-ciclobutancarboxamida (1d)**Etapa 1: ácido *cis*-3-hidroxi-1-(3-metoxifenil)-ciclobutancarboxílico (B4)

5 Idéntica a la etapa 1 del Ejemplo 1 usando el ácido 3-metoxifenilacético en lugar del ácido fenilacético. Se obtiene el producto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento = 50%).

10  $C_{12}H_{14}O_4$  (PM = 222).

$^1H$ -RMN (DMSO  $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 2,50 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,86 (qu, 1H, J = 7,2 Hz), 5,14 (s, 1H), 6,82 (dd, 1H, J = 8,0 Hz and J = 2,0 Hz), 6,87 (s, 1H), 6,93 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,26 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 12,23 (s, 1H).

15 SM-ESI: 222.

Etapa 2: 4-(3-metoxifenil)-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-3-ona (C4)

20 Idéntica a la etapa 2 descrita en el Ejemplo 1. Se obtiene el producto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 85%).

$C_{12}H_{12}O_2$  (PM = 188).

25  $^1H$ -RMN (DMSO  $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 2,80 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 5,06 (s, 1H), 6,87-6,91 (m, 3H), 7,30 (t, 1H, J = 8,0 Hz).

SM-ESI: 189 (MH<sup>+</sup>).

Etapa 3: *cis*-3-hidroxi-*N,N*-dietil-1-(3-metoxifenil)-ciclobutancarboxamida (D4a)

30 Idéntica a la etapa 3 descrita para el ejemplo 1. Se obtiene el producto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento = 92%).

35  $C_{16}H_{23}NO_3$  (PM = 277).

$^1H$ -RMN (DMSO  $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 0,62 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 0,97 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 2,50 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,86 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 3,19 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 3,73 (s, 3H), 4,06 (se, 1H, J = 7,6 Hz), 5,08 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,81 (m, 2H), 6,89 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,27 (m, 1H).

40 SM-ESI: 278 (MH<sup>+</sup>).

Etapa 4: *trans*-3-azido-*N,N*-dietil-1-(3-metoxifenil)-ciclobutancarboxamida (E4a)

45 Idéntica a la etapa 4 descrita para el Ejemplo 1. Se obtiene el producto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 82%).

$C_{16}H_{22}N_4O_2$  (PM = 302).

50  $^1H$ -RMN (DMSO  $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 0,59 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 1,00 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 2,40 (m, 2H), 2,86 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 3,05 (m, 2H), 3,24 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 3,74 (s, 3H), 3,95 (qu, 1H, J = 7,6 Hz), 6,76 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 7,30 (m, 1H).

SM-ESI: 303 (MH<sup>+</sup>).

Etapa 5: *trans*-3-amino-*N,N*-dietil-1-(3-metoxifenil)-ciclobutancarboxamida (1d)

55 Idéntica a la etapa 5 descrita para el Ejemplo 1. Se obtiene el producto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 88%).

60  $C_{16}H_{24}N_2O_2$  (PM = 276).

$^1H$ -RMN (DMSO  $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 0,50 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 1,00 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 2,02 (m, 2H), 2,83 (m, 4H), 3,10 (qu, 1H, J = 8,0 Hz), 3,23 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,33 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 6,73-6,79 (m, 3H), 7,25 (t, 1H, J = 8,0 Hz).

65 SM-ESI: 277 (MH<sup>+</sup>).

Maleato del compuesto del título

5 La salificación del compuesto anterior por medio de ácido maleico permite obtener el maleato del compuesto del título en forma de un polvo blanco.

F: 156°C.

10 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 0,47 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 1,02 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 2,55 (m, 2H), 2,89 (m, 4H), 3,26 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 3,35 (s, 1H), 3,52 (qu, 1H, J = 8,4 Hz), 3,75 (s, 3H), 6,03 (s, 2H), 6,78-6,86 (m, 3H), 7,31 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,98 (s, 3H).

15 <sup>13</sup>C-RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 12,11, 36,98, 39,23, 39,99, 41,23, 46,57, 55,03, 111,05, 111,54, 117,12, 129,89, 136,03, 144,22, 159,54, 167,12, 171,02.

% Teórico: C 61,21, H 7,19, N 7,14.

% Encontrado: C 61,38, H 7,09, N 6,98.

20 **Ejemplo 6: *trans*-3-amino-*N,N*-dietil-1-(3-clorofenil)-ciclobutancarboxamida (1e)**

Etapa 1: ácido *cis*-3-hidroxi-1-(3-clorofenil)-ciclobutancarboxílico (B5)

25 Idéntica a la etapa 1 descrita en el ejemplo 1 usando el ácido 3-clorofenilacético como ácido de partida. Se obtiene el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento = 52%).

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>Cl (PM = 226,5).

30 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 2,50 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 3,86 (qu, 1H, J = 7,2 Hz), 5,19 (s, 1H), 7,31-7,40 (m, 4H), 12,44 (s, 1H).

Etapa 2: 4-(3-clorofenil)-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-3-ona (C5)

35 Idéntica a la etapa 2 descrita en el Ejemplo 1. Se obtiene el producto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 78%).

C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>Cl (PM = 208).

40 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 2,84 (m, 4H), 5,09 (s, 1H), 7,29-7,45 (m, 4H).

SM-ESI: 209 (MH<sup>+</sup>).

Etapa 3: *cis*-3-hidroxi-*N,N*-dietil-1-(3-clorofenil)-ciclobutancarboxamida (D5a)

45 Idéntica a la etapa 3 descrita en el Ejemplo 1. Se obtiene el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento = 99%).

C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>Cl (PM = 281,5).

50 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 0,63 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 0,96 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 2,51 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,86 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 3,19 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 4,05 (qu, 1H, J = 7,6 Hz), 5,13 (s, 1H), 7,29-7,41 (m, 4H).

SM-ESI: 282,1 (MH<sup>+</sup>).

55 Etapa 4: *trans*-3-(dioxoisindolin-2-il)-*N,N*-dietil-1-(3-clorofenil)-ciclobutancarboxamida (F5a).

60 En un matraz bajo atmósfera de nitrógeno, introducir 1 eq del compuesto (D5a), 1,1 eq de trifetilfosfina, 1,05 eq de ftalimida y el THF. A continuación, añadir gota a gota 1,2 eq de diisopropildiazodicarboxilato (DIAD) y dejar bajo agitación a temperatura ambiente durante 16 h. Añadir agua y extraer con DCM. Secar la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrar y concentrar. Purificar el residuo por cromatografía rápida con, como eluyente, una mezcla: heptano/AcOEt: 80:20. Se obtiene el producto del título con un rendimiento de 77%.

C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Cl (PM = 410,5).

65 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 0,67 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,18 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 2,91 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,11 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,42 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 4,79 (qu, 1H, J = 8,8 Hz), 7,23 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,41 (s, 1H),

7,73 (m, 2H), 7,83 (m, 2H).

SM-ESI: 411,1 (MH<sup>+</sup>).

5 Etapa 5: *trans*-3-amino-*N,N*-dietil-1-(3-clorofenil)-ciclobutancarboxamida (1e)

Introducir en un matraz el derivado (F5a) en solución en la etanolamina. Calentar el medio de reacción a 60°C durante 1 h 30. Añadir una mezcla de hielo y agua, agitar durante 15 min y extraer con AcOEt. Lavar la fase orgánica con una solución de NaCl saturada y decantar. Secar la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrar y concentrar. Purificar el residuo por cromatografía rápida con, como eluyente, una mezcla: DCM/metanol/NH<sub>4</sub>OH: 90:9:1. Se obtiene el producto del título con un rendimiento de 40%.

C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>OCl (PM = 280,5).

15 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 0,58 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,10 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 2,08 (m, 2H), 2,91 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,11 (m, 2H), 3,34 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,46 (qu, 1H, J = 8,0 Hz), 7,12 (dd, 1H, J = 7,6 Hz y J = 1,2 Hz), 7,19 (m, 2H), 7,26 (m, 1H). La señal correspondiente a los H del NH<sub>2</sub> no es visible en el espectro.

SM-ESI: 281,1 (MH<sup>+</sup>).

20

Maleato del compuesto del título

La salificación del compuesto anterior por medio de ácido maleico permite obtener el maleato del compuesto del título en forma de un polvo blanco.

25

F: 167°C.

30 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 0,50 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 1,02 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 2,56 (m, 2H), 2,86-2,95 (m, 4H), 3,26 (m, 2H), 3,34 (s, 1H), 3,54 (qu, 1H, J = 8,0 Hz), 6,03 (s, 2H), 7,15 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,34-7,44 (m, 3H), 8,00 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 12,09, 12,12, 36,88, 39,19, 39,90, 41,14, 46,37, 123,76, 124,94, 126,61, 130,65, 133,51, 136,00, 145,09, 167,14, 170,54.

35 % Teórico: C 57,50, H 6,35, N 7,06.

% Encontrado: C 57,36, H 6,26, N 6,68.

40 **Ejemplo 7: *trans*-3-amino-*N,N*-dietil-1-(3-metilfenil)-ciclobutancarboxamida (1f)**

40

Etapa 1: ácido *cis*-3-hidroxi-1-(3-metilfenil)-ciclobutancarboxílico (B6)

Idéntica a la etapa 1 del Ejemplo 1 usando el ácido 3-metilfenilacético en lugar del ácido fenilacético. Se obtiene el producto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento = 40%).

45

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> (PM = 206).

50 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 2,35 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 4,21 (qu, 1H, J = 6,4 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,16 (s, 2H), 7,24 (m, 1H). Las señales correspondientes a los H de los OH del alcohol y del ácido no son visibles en el espectro.

SM-ESI: 205.

55 Etapa 2: 4-(3-metilfenil)-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-3-ona (C6)

55

Idéntica a la etapa 2 descrita en el Ejemplo 1. Se obtiene el producto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 74%).

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> (PM = 188).

60

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 2,37 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 4,96 (s, 1H), 7,09-7,30 (m, 4H).

SM-ESI: 189 (MH<sup>+</sup>).

Etapa 3: *cis*-3-hidroxi-*N,N*-dietil-1-(3-metilfenil)-ciclobutancarboxamida (D6a)

Idéntica a la etapa 3 descrita en el Ejemplo 1. Se obtiene el producto del título con un rendimiento de 77%.

- 5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 0,65 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 1,08 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 2,69 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,90 (q, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 3,31 (q, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 4,35 (qu, 1H,  $J = 7,4$  Hz), 7,04 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,23 (m, 1H). La señal correspondiente al H del OH no es visible en el espectro.

Etapa 4: *trans*-3-azido-*N,N*-dietil-1-(3-metilfenil)-ciclobutancarboxamida (E6a)

- 10 Idéntica a la etapa 4 descrita en el ejemplo 1. Se obtiene el producto del título con un rendimiento de 70%.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 0,54 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 1,11 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 2,34 (s, 3H), 2,47 (m, 2H), 2,89 (q, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 3,12 (m, 2H), 3,34 (q, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 3,95 (qu, 1H,  $J = 7,8$  Hz), 7,04 (m, 3H), 7,23 (m, 1H).

- 15 Etapa 5: *trans*-3-amino-*N,N*-dietil-1-(3-metilfenil)-ciclobutancarboxamida (1f)

Idéntica a la etapa 5 descrita en el Ejemplo 1. Se obtiene el producto del título con un rendimiento de 57%.

- 20  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$  (PM = 260).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 0,52 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 1,10 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 2,11 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,92 (q, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 3,10 (m, 2H), 3,33 (q, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 3,44 (qu, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 7,03 (m, 3H), 7,21 (m, 1H). La señal correspondiente a los H del  $\text{NH}_2$  no es visible en el espectro.

- 25 SM-ESI: 261 ( $\text{MH}^+$ ).

Maleato del compuesto del título

- 30 La salificación del compuesto anterior por medio de ácido maleico permite obtener el maleato del compuesto del título en forma de un polvo blanco.

F: 173°C.

- 35  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO } d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 0,45 (t, 3H,  $J = 6,8$  Hz), 1,02 (t, 3H,  $J = 6,8$  Hz), 2,31 (s, 3H), 2,52 (m, 2H), 2,89 (m, 4H), 3,25 (q, 2H,  $J = 6,8$  Hz), 3,52 (qu, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 6,02 (s, 2H), 7,05 (m, 3H), 7,27 (t, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 8,00 (s, 2H). La señal correspondiente a los H del  $\text{NH}_2$  no es visible en el espectro.

- 40  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{DMSO } d_6$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 12,07, 12,13, 21,05, 36,97, 39,15, 40,09, 41,18, 46,56, 48,53, 121,99, 125,43, 127,15, 128,63, 136,07, 137,88, 142,66, 167,21, 171,19.

% Teórico: C 63,81, H 7,50, N 7,44.

% Encontrado: C 63,93, H 7,45, N 7,27.

- 45 **Ejemplo 8: *trans*-3-amino-*N,N*-dietil-1-(2-fluoro-3-clorofenil)-ciclobutancarboxamida (1g)**

Etapa 1: ácido *cis*-3-hidroxi-1-(2-fluoro-3-clorofenil)-ciclobutancarboxílico (B7)

- 50 Idéntica a la etapa 1 del Ejemplo 1 usando el ácido 2-fluoro-3-clorofenilacético en lugar del ácido fenilacético. Se obtiene el producto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento = 30%).

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{FCIO}_3$  (PM = 244,5).

- 55  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO } d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 2,58 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 3,93 (qu, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 5,33 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 12,56 (m, 1H).

SM-ESI: 243,0.

- 60 Etapa 2: 4-(2-fluoro-3-clorofenil)-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-3-ona (C7)

Idéntica a la etapa 2 descrita en el Ejemplo 1. Se obtiene el producto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 66%).

- 65  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_2\text{ClF}$  (PM = 226,5).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 2,89 (s, 4H), 5,16 (s, 1H), 7,22-7,29 (m, 2H), 7,61 (m, 1H).

SM-ESI: 227 (MH<sup>+</sup>).

5 Etapa 3: *cis*-3-hidroxi-*N,N*-dietil-1-(2-fluoro-3-clorofenil)-ciclobutancarboxamida (D7a)

Idéntica a la etapa 3 descrita en el Ejemplo 1. Se obtiene el producto del título con un rendimiento de 87%.  
C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>ClF (PM = 299,5).

10 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 0,35 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 0,96 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 2,57 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,87 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 3,16 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 4,00 (se, 1H, J = 8,0 Hz), 5,02 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,27 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,50 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,65 (t, 1H, J = 8,0 Hz).

SM-ESI: 300 (MH<sup>+</sup>).

15 Etapa 4: *trans*-3-(dioxoisindolin-2-il)-*N,N*-dietil-1-(2-fluoro-3-clorofenil)-ciclobutancarboxamida (F7a)

Idéntica a la etapa 4 descrita para el ejemplo 6. Se obtiene el producto del título con un rendimiento de 45%.

20 C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>FCIN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (PM = 428,5).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 0,29 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 1,04 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 2,94-3,04 (m, 4H), 3,22-3,28 (m, 4H), 4,61 (qu, 1H, J = 8,8 Hz), 7,35 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,54 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,62 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,83 (s, 4H).

25 SM-ESI: 429 (MH<sup>+</sup>).

Etapa 5: *trans*-3-amino-*N,N*-dietil-1-(2-fluoro-3-clorofenil)-ciclobutancarboxamida (1g)

30 Idéntica a la etapa 5 descrita para el ejemplo 6. Se obtiene el producto del título con un rendimiento de 93%.  
C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>FCIN<sub>2</sub>O (PM = 298,5).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 0,27 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 0,97 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 2,08 (m, 2H), 2,88-2,94 (m, 4H), 3,17-3,25 (m, 3H), 7,26 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,44-7,49 (m, 2H). La señal correspondiente a los H del NH<sub>2</sub> no es visible en el espectro.

35 SM-ESI: 299 (MH<sup>+</sup>).

Maleato del compuesto del título

40 La salificación del compuesto anterior por medio de ácido maleico permite obtener el maleato del compuesto del título en forma de un polvo blanco.

F: 179°C.

45 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 0,26 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 0,99 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 2,60 (m, 2H), 2,91-3,00 (m, 4H), 3,20 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 3,34 (s, 1H), 3,61 (qu, 1H, J = 8,4 Hz), 6,02 (s, 2H), 7,32 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,52-7,57 (m, 2H), 7,97 (s, 3H).

50 <sup>13</sup>C-RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 12,15, 12,21, 36,19, 40,08, 40,56, 41,16, 43,81, 120,16, 125,59, 127,11, 129,12, 132,00, 136,11, 153,74, 156,22, 167,19, 169,48.

% Teórico: C 55,01, H 5,83, N 6,75.

% Encontrado: C 54,73, H 5,98, N 6,46.

55 **Ejemplo 9: *trans*-3-amino-*N,N*-dietil-1-(2,5-difluorofenil)-ciclobutancarboxamida (1h)**

Etapa 1: ácido *cis*-3-hidroxi-1-(2,5-difluorofenil)-ciclobutancarboxílico (B8)

60 Idéntica a la etapa 1 descrita en el ejemplo 1 usando el ácido 2,5-difluorofenilacético como ácido de partida. Se obtiene el producto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento = 69%).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 2,55 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 3,94 (qu, 1H, J = 7,2 Hz), 5,32 (s, 1H), 7,12-7,23 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 12,48 (s, 1H).

65

Etapa 2: 4-(2,5-difluorofenil)-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-3-ona (C8)

Idéntica a la etapa 2 descrita en el Ejemplo 1. Se obtiene el producto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 91%).

5  $C_{11}H_8F_2O_2$  (PM = 210).

$^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 2,77 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 5,01 (s, 1H), 6,93-7,08 (m, 3H).

10 SM-ESI: 228 ( $M+NH_4^+$ ).

Etapa 3: *cis*-3-hidroxi-*N,N*-dietil-1-(2,5-difluorofenil)-ciclobutancarboxamida (D8a)

15 Idéntica a la etapa 3 del Ejemplo 1. Se obtiene el producto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento = 100%).

$C_{15}H_{19}NO_2F_2$  (PM = 283).

20  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 0,56 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 1,09 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 2,82 (m, 5H), 2,95 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 3,31 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 4,32 (qu, 1H, J = 7,2 Hz), 6,91-7,11 (m, 3H).

SM-ESI: 284 ( $MH^+$ ).

Etapa 4: *trans*-3-azido-*N,N*-dietil-1-(2,5-difluorofenil)-ciclobutancarboxamida (E8a)

25 Idéntica a la etapa 4 descrita en el ejemplo 1. Se obtiene el producto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 76%).

30  $C_{15}H_{18}N_4OF_2$  (PM = 308).

$^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 0,51 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,10 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 2,51 (m, 2H), 2,98 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,19 (m, 2H), 3,32 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 4,02 (qu, 1H, J = 8,0 Hz), 6,90-7,04 (m, 3H).

35 SM-ESI: 309 ( $MH^+$ ).

Etapa 5: *trans*-3-amino-*N,N*-dietil-1-(2,5-difluorofenil)-ciclobutancarboxamida (1h)

40 Introducir en un matraz 1 eq de compuesto (E8a) y disolverlo en 20 volúmenes de THF. Colocar bajo agitación y bajo atmósfera de nitrógeno, y añadir después 1 volumen de agua y 1,5 eq de trifenilfosfina. Dejar así bajo agitación durante toda la noche. Evaporar el THF a presión reducida y recoger el residuo obtenido por agua y extraer dos veces con DCM. Secar las fases orgánicas sobre  $MgSO_4$ , filtrar y evaporar después el solvente a presión reducida. El aceite obtenido se purifica por cromatografía flash con, como eluyente, la mezcla: DCM/metanol/ $NH_4OH$  95:4,5:0,5. Se obtiene el producto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento de 97%.

45  $C_{15}H_{20}N_2OF_2$  (PM = 282).

$^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 0,51 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 1,10 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 2,15 (m, 2H), 2,99 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 3,16 (m, 2H), 3,32 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 3,52 (qu, 1H, J = 8,0 Hz), 6,85-7,02 (m, 3H). La señal correspondiente a los H del  $NH_2$  no es visible en el espectro.

50 SM-ESI: 283 ( $MH^+$ ).

Maleato del compuesto del título

55 La salificación del compuesto anterior por medio de ácido maleico permite obtener el maleato del compuesto del título en forma de un polvo blanco.

F:184°C.

60  $^1H$ -RMN ( $DMSO-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 0,31 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 0,99 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 2,58 (m, 2H), 2,93-2,97 (m, 4H), 3,20 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 3,34 (s, 1H), 3,59 (qu, 1H, J = 8,4 Hz), 6,02 (s, 2H), 7,13-7,30 (m, 2H), 7,49-7,53 (m, 1H), 7,97 (s, 3H).

65  $^{13}C$ -RMN ( $DMSO-d_6$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 12,04, 12,15, 36,08, 40,00, 40,61, 41,20, 43,48, 114,90, 117,2, 124,37, 132,1, 136,00, 154,6, 157,05, 157,13, 159,51, 167,12, 169,41.

% Teórico: C 57,28, H 6,07, N 7,03.

% Encontrado C: 57,21, H 6,01, N 6,66.

5 **Ejemplo 10: *trans*-3-amino-*N,N*-dietil-1-(3,5-diclorofenil)-ciclobutancarboxamida (1i)**

Etapa 1: ácido *cis*-3-hidroxi-1-(3,5-diclorofenil)-ciclobutancarboxílico (B9)

10 Idéntica a la etapa 1 descrita en el ejemplo 1 sintetizando previamente el ácido 3,5-diclorofenilacético utilizado a continuación como ácido de partida. Se obtiene el producto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento = 50%).

$C_{11}H_{10}Cl_2O_3$  (PM = 261).

15  $^1H$ -RMN (DMSO  $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 2,53 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 3,87 (qu, 1H, J = 7,4 Hz), 5,23 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 12,62 (s, 1H).

SM-ESI: 259.

20 Etapa 2: 4-(3,5-diclorofenil)-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-3-ona (C9)

Idéntica a la etapa 2 descrita en el Ejemplo 1. Se obtiene el producto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 87%).

25  $C_{11}H_8Cl_2O_2$  (PM = 243).

$^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 2,72 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 4,99 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,34 (m, 1H).

SM-ESI: 244 ( $MH^+$ ).

30

Etapa 3: *cis*-3-hidroxi-*N,N*-dietil-1-(3,5-diclorofenil)-ciclobutancarboxamida (D9a)

Idéntica a la etapa 3 del Ejemplo 1. Se obtiene el producto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento = 100%).

35

$C_{15}H_{19}Cl_2O_2N$  (PM = 316).

40  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 0,77 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,09 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 2,58 (s, 1H), 2,75 (m, 4H), 2,88 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,32 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 4,34 (qu, 1H, J = 7,6 Hz), 7,20-7,27 (m, 3H).

40

SM-ESI: 316.

Etapa 4: *trans*-3-azido-*N,N*-dietil-1-(3,5-diclorofenil)-ciclobutancarboxamida (E9a)

45 Idéntica a la etapa 4 descrita en el ejemplo 1. Se obtiene el producto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 79%).

$C_{15}H_{18}N_4OCl_2$  (PM = 341).

50  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 0,67 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,12 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 2,40 (m, 2H), 2,87 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,15 (m, 2H), 3,36 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,99 (qu, 1H, J = 7,6 Hz), 7,13 (m, 2H), 7,25 (m, 1H).

SM-ESI: 341.

55 Etapa 5: *trans*-3-amino-*N,N*-dietil-1-(3,5-diclorofenil)-ciclobutancarboxamida (1i)

Idéntica a la etapa 5 del Ejemplo 9. Se obtiene el producto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento de 78%.

60  $C_{15}H_{20}N_2OCIF$  (PM = 283).

$^1H$ -RMN (DMSO  $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 0,58 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,00 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,90 (s, 2H), 2,07 (m, 2H), 2,85 (m, 4H), 3,11 (qu, 1H, J = 8,0 Hz), 3,25 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 7,23 (m, 2H), 7,48 (m, 1H).

65 SM-ESI: 283.

Maleato del compuesto del título

La salificación del compuesto anterior por medio de ácido maleico permite obtener el maleato del compuesto del título en forma de un polvo blanco.

F: 180°C.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 0,57 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 1,02 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 2,58 (m, 2H), 2,85-2,96 (m, 4H), 3,28 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 3,54 (qu, 1H, J = 8,4 Hz), 6,02 (s, 2H), 7,28 (s, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,99 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 11,96, 12,19, 36,83, 39,20, 41,10, 46,2, 124,03, 126,38, 134,50, 136,02, 146,66, 167,12, 170,04.

% Teórico: C 52,91, H 5,61, N 6,50.

% Encontrado: C 53,01, H 5,53, N 6,11.

Los siguientes ejemplos permiten comprender mejor la invención sin limitar su alcance.

Los compuestos de fórmula general (1) así como sus sales farmacéuticamente aceptables presentan unas propiedades farmacológicas notables: son en general más potentes que la ketamina como bloqueantes del canal NMDA presentando al mismo tiempo menos efectos indeseables sobre el sistema nervioso central que la ketamina.

Se han examinado los efectos de los compuestos de la invención sobre la inhibición de la corriente NMDA en unos ovocitos de rana africana de uñas (*Xenopus laevis*) que expresan unos receptores NMDA humanos recombinantes construidos a partir de las subunidades NR1 y NR2B. Las corrientes producidas por estimulación de estos receptores por medio de los agonistas endógenos se estudiaron según la técnica de "voltage clamp de dos electrodos" reportada por Planells-Cases *et al.*, 2002, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 302, 163-173.

Protocolo: los ovocitos fueron extraídos quirúrgicamente de ranas adultas africanas de uñas, desfoliculados enzimáticamente y almacenados a 17°C en una solución que contenía: 96 mM de NaCl, 2 mM de KCl, 1 mM de MgCl<sub>2</sub>, 1,8 mM de CaCl<sub>2</sub> y 5 mM de HEPES a pH 7,5 (NaOH) y 50 mg/l de gentamicina (Heusler *et al.*, 2005, *Neuropharmacology*, 49, 963-976). El ADN complementario (ADNc) que codifica para la subunidad NR1 fue clonado por PCR usando unos cebadores direccionados a los codones de "inicio" y "final" en la secuencia publicada (número de acceso GenBank M\_007327). El ADNc que codifica para la subunidad NR2B fue sintetizado por Eurogentec (Seraing, Bélgica) según la secuencia publicada (número de acceso GenBank NM\_000834). Los ADNc de NR1 y NR2B fueron luego subclonados en el vector de expresión elevada pGEMHE para transcripción *in vitro* del ADNc. Los ARNc que codifican para NR1 y NR2B fueron preparados según el procedimiento descrito por Heusler *et al.* (ya citado). Los alícuotas de la solución de ARNc fueron inyectados en los ovocitos (20-500 pg/ovocito para NR1 y 40-1000 pg/ovocito para NR2B). Cada ovocito fue inyectado con 100 nl de una solución que contenía: 4 mM de Na<sup>+</sup>BAPTA (pH 7,2) con el fin de bloquear todas las corrientes de cloro residuales. Después de la estabilización, las corrientes NMDA fueron activadas por superfusión de glutamato y glicina cada uno a la concentración de 10 μM. Los compuestos a ensayar fueron superfusionados a continuación en una solución de Ringer Ba<sup>++</sup> en unas concentraciones crecientes en presencia de glutamato y glicina (4 a 5 concentraciones fueron ensayadas por cada ovocito). Las curvas concentración-respuesta obtenidas se analizan para cada ovocito por regresión no lineal y se calcula un valor pIC<sub>50</sub>. Por pIC<sub>50</sub> se entiende el logaritmo negativo de la concentración del compuesto ensayado necesaria para reducir la amplitud de la corriente NMDA a la mitad.

Resultados: la tabla 1 siguiente proporciona los valores de los pIC<sub>50</sub> para algunos compuestos de la invención. De ella se desprende que, en las condiciones del ensayo, los compuestos (1a1), (1b), (1c), (1d) y (1e) bloquean la corriente NMDA de manera dependiente de la concentración y son más potentes que la ketamina, un antagonista NMDA utilizado en clínica.

Tabla 1

Compuesto	Inhibición de la corriente NMDA pIC <sub>50</sub>
1a1	6,3
1b	6,3
1c	6,8
1d	6,4
1e	7,1
ketamina	6,1

Dada la baja biodisponibilidad de la ketamina por vía oral, se ha seleccionado la vía intraperitoneal (ip) como vía de administración única en los experimentos *in vivo*. La actividad analgésica de los compuestos de fórmula (1) y de la



ketamina, seleccionada como el compuesto de referencia, fue determinada en un modelo de dolor inflamatorio agudo clásico, inyección intradérmica de formaldehído (Bardin *et al.*, 2001, *Eur. J. Pharmacol.*, 421, 109-114).

Protocolo: Ratas macho (Sprague-Dawley Iffa Credo, Francia) fueron colocadas en cajas de observación de Plexiglas por encima de un espejo inclinado de manera que facilite la observación de sus patas traseras. Después de 30 minutos de aclimatación, los animales reciben una inyección de formaldehído diluida al 2,5% a nivel de la superficie plantar de la pata trasera derecha. La inyección de formaldehído produce unas respuestas conductuales las cuales aparecen en dos fases:

- una fase temprana, de 0 a 5 minutos después de la inyección de formaldehído, correspondiente a la estimulación de los receptores especializados en la transmisión de estímulos nociceptivos;
- una fase tardía que se produce entre 20 y 30 minutos después de la inyección. Esta fase corresponde a la estimulación de los receptores por unos mediadores inflamatorios y/o a hiperexcitabilidad de las neuronas del cuerno dorsal de la médula espinal. Por lo tanto, esta fase más tardía utiliza una sensibilización central del sistema de neurotransmisión del dolor, en la que el sistema glutamato/NMDA desempeña un papel principal. Por ello, el dolor presente en esta segunda fase es más representativo de los dolores neuropáticos que el que aparece en la primera fase. Por este motivo, solo los resultados obtenidos en esta fase tardía serán considerados en la presente solicitud.

Se ha seleccionado la lamida de la pata que ha recibido la inyección como parámetro conductual de cuantificación del dolor y seleccionado como periodos de observación el que corresponde a la fase tardía (en otras palabras, 22,5-27,5 min después de la inyección de formaldehído). Durante esta fase de 5 min, los animales son observados cada 30 segundos con el fin de anotar si el animal se está lamiendo o no la pata "inyectada"; de esta manera la puntuación máxima es de 10. Los productos de la invención o el vehículo son administrados por vía ip 15 min antes de la inyección de formaldehído.

Resultados: En este ensayo, los compuestos de fórmula (1a1) y (1e), representativos de los compuestos de la invención, ejercen una actividad analgésica notable (tabla 2). De esta manera, la dosis mínima significativa (DMS, dosis necesaria para reducir significativamente la lamida de la pata inyectada) obtenida con los compuestos de fórmulas (1a1) y (1e) es inferior a la obtenida con la ketamina. Otra ventaja de los compuestos de fórmulas (1a1) y (1e) en comparación con la ketamina se sitúa también a nivel de la amplitud del efecto analgésico. En efecto, se ha constatado que a una dosis de 40 mg/kg, la lamida de la pata se inhibe completamente con los compuestos (1a1) y (1e) mientras que solo alcanza una reducción del 75% con la ketamina. Los compuestos (1a1) y (1e) son por lo tanto más potentes y más eficaces que la ketamina.

Tabla 2

Compuesto	Lamida de pata	
	DMS(mg/kg)	% de reducción a 40 mg/kg
1a1	10	100
1e	10	100
ketamina	40	75

En resumen, la actividad analgésica de los compuestos (1a1) y (1e), representativos de los compuestos de fórmula (1), sobrepasa a la de la ketamina en un modelo de dolor agudo inflamatorio en la rata.

También se ha demostrado que los compuestos de la invención tienen una actividad antidepresiva *in vivo*. La actividad antidepresiva de los compuestos de fórmula (1) y de la ketamina fue determinada en el modelo del nado forzado en la rata, modelo ampliamente utilizado ya que es predictivo de una actividad antidepresiva en el ser humano.

Protocolo: Las ratas macho (Sprague-Dawley Iffa Credo, Francia) fueron colocadas en un cilindro (altura 45 cm y diámetro 20 cm) llenado con agua a 25°C ± 0,5°C has ta una altura de 17 cm. Esta altura les permite que las ratas naden o floten sin que sus patas toquen la base del cilindro. 24 horas antes del día del ensayo, las ratas son colocadas en el cilindro durante 15 min, tiempo al cabo del cual ya no intentan escapar y permanecen inmóviles en la superficie. El día del ensayo, el compuesto a ensayar o el vehículo es inyectado (ip) en el animal que es colocado en el cilindro 30 min más tarde. La duración de inmovilidad (definida cuando la rata flota y solo hace pequeños movimientos para mantenerse en la superficie) se mide con una precisión de 0,1 s durante 5 minutos.

Resultados: En el ensayo del nado forzado, los compuestos de fórmulas (1c) y 1(e), representativos de la serie, reducen significativamente el tiempo de inmovilidad del animal. Cuando se comparan las DE<sub>50</sub>, es decir las dosis que reducen el tiempo de inmovilidad a la mitad con respecto a los animales control, se constata que son inferiores a la de la ketamina para los compuestos (1c) y 1(e), véase la Tabla 3. Asimismo, la amplitud del efecto antiinmovilidad observada a la dosis de 20 mg/kg es superior con los compuestos (1c) y 1(e) que la obtenida con la ketamina.

Tabla 3

Compuesto	Tiempo de inmovilidad	
	DE <sub>50</sub> (mg/kg)	% de reducción a 20 mg/kg
1c	13	83
1e	15	77
ketamina	20	50

5 En resumen, los compuestos (1c) y 1(e), representativos de los compuestos de fórmula (1), son más potentes y más eficaces que la ketamina en un ensayo predictivo de una actividad antidepresiva.

10 Se ha subrayado ya la importancia de normalizar la función del receptor NMDA, es decir bloquear su actividad excesiva sin interferir, o interfiriendo lo menos posible, con su funcionamiento fisiológico normal. Como marcador de interacción de los productos de la invención con el funcionamiento normal del receptor NMDA, se ha elegido el ensayo de la inhibición prepulso del reflejo de sobresalto (PPI). Este ensayo representa una medición de la capacidad del organismo para filtrar las informaciones no esenciales. Los antagonistas no competitivos, competitivos así como los bloqueantes del canal disminuyen este fenómeno de PPI en la rata (Depoortere *et al.*, 1999, *Behav. Pharmacol.*, 10, 51-62), siendo ese tipo de reducción considerada como predictiva de los efectos psicomiméticos de los antagonistas NMDA en el ser humano.

15 Protocolo: Se colocaron las ratas macho (Sprague-Dawley Iffa Credo, Les Oncins, Francia) en unos cilindros de 18,4 cm de longitud y 8,8 cm de diámetro que se apoyan sobre una base por debajo de la cual está fijado un acelerómetro piezoeléctrico que sirve para detectar la respuesta de sobresalto. El conjunto está encerrado en una caja que tiene un altavoz fijado al techo para suministrar los pulsos y prepulsos sonoros, y aislada acústicamente (SR LAB, San Diego Instruments, San Diego, USA). Todos los eventos están controlados por medio de un programa informático. En primer lugar, los animales son sometidos a un ensayo previo de 13 minutos destinado a habituarlos al procedimiento y a eliminar los que no responden a una serie de criterios de respuesta mínima. Se suministran tres tipos de estímulos sonoros (ruido blanco); 1) un pulso de 118 dB (P, duración 40 mseg); 2) un prepulso de 78 dB (duración 20 mseg) seguido de un pulso de 118 dB (pP); y 3) sin prepulso o sin pulso (NP). El intervalo entre el inicio del prepulso y el inicio del pulso es de 100 mseg, siendo el ruido de fondo de 70 dB. La respuesta de sobresalto es registrada durante 100 ms, 100 ms después del inicio del estímulo (pP o NP) por una tarjeta de adquisición digital/análoga de 12 bits. La sesión comienza con un período sin estímulo de 5 min después del cual los animales son expuestos a 10 P (separados como media por 15 s y destinados a estabilizar la respuesta de sobresalto). Las respuestas registradas con estos 10 P no se utilizan para los cálculos. A continuación, se suministran 10 P, 10 pP y 3 NP en un orden pseudoaleatorio separados como media por 15 s. Al final de este ensayo previo, las ratas reciben una inyección ip de los compuestos a ensayar o suero fisiológico como control y son recolocadas en sus jaulas. La sesión de ensayo propiamente dicha (totalmente similar al ensayo previo) se efectúa 60 minutos más tarde. El porcentaje de inhibición del prepulso se calcula usando los datos de esta sesión de ensayo, según la fórmula:

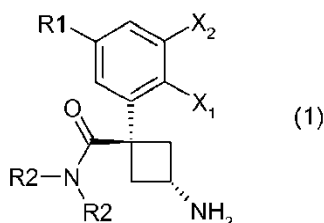
$$35 \quad \frac{(\text{amplitud media P} - \text{amplitud media pP})}{\text{amplitud media P}} \times 100$$

40 Resultados: según la figura 1 adjunta, parece ser que el compuesto (1a1) perturba la inhibición del reflejo de sobresalto inducida por el prepulso (PPI) únicamente a partir de la dosis de 20 mg/kg. No obstante, sorprendentemente la reducción del PPI es claramente menos pronunciada que la observada con la ketamina. En efecto, a la dosis de 20 mg/kg ip, ketamina induce una desaparición total del PPI mientras que el compuesto (1a1) solo provoca una reducción del orden de 30%. Por otro lado, la reducción del PPI permanece modesta incluso a la dosis de 40 mg/kg. Por consiguiente, el compuesto (1a1) tiene una tendencia claramente menos pronunciada que la ketamina a causar unos efectos secundarios de origen central.

45 En resumen, los compuestos de la invención poseen una actividad analgésica y antidepresiva superior a la de la ketamina en los modelos animales descritos con anterioridad. Sorprendentemente, los compuestos de la invención solo provocan unos efectos centrales muy moderados. Por lo tanto, se desprende a partir de estos experimentos que la relación beneficio/riesgo de los compuestos de la invención es claramente más favorable que la de la ketamina. Por ello, los compuestos de la presente invención así como las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo un compuesto de fórmula general (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables son potencialmente útiles como medicamentos, en particular en el tratamiento de ciertas patologías tales como, por ejemplo, la depresión y los dolores, en particular los dolores agudos o crónicos, campos para los cuales las necesidades terapéuticas no son totalmente satisfactorias y para los cuales el descubrimiento de nuevos tratamientos es por lo tanto muy deseable.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (1) siguiente:



5

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste,

en la que:

10

- X<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;
- X<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor o un átomo de cloro;

15

- R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor o un átomo de cloro o un grupo metilo o un grupo metoxi o un grupo ciano;
- R<sub>2</sub> representa juntos o separadamente un grupo metilo o un grupo etilo.

20

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que:

25

- X<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;
- X<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor o un átomo de cloro;
- R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor o un átomo de cloro o un grupo metilo o un grupo metoxi o un grupo ciano;
- R<sub>2</sub> es un grupo etilo.

30

3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por que se selecciona de entre los siguientes compuestos:

35

- *trans*-3-amino-*N,N*-dietil-1-fenilciclobutancarboxamida,
- *trans*-3-amino-*N,N*-dimetil-1-fenilciclobutancarboxamida
- *trans*-3-amino-*N,N*-dietil-1-(2-fluorofenil)-ciclobutancarboxamida,
- *trans*-3-amino-*N,N*-dietil-1-(3-metoxifenil)-ciclobutancarboxamida,
- *trans*-3-amino-*N,N*-dietil-1-(3-fluorofenil)-ciclobutancarboxamida,
- *trans*-3-amino-*N,N*-dietil-1-(3-clorofenil)-ciclobutancarboxamida,
- *trans*-3-amino-*N,N*-dietil-1-(3-metilfenil)-ciclobutancarboxamida,
- *trans*-3-amino-*N,N*-dietil-1-(3-cianofenil)-ciclobutancarboxamida,
- *trans*-3-amino-*N,N*-dietil-1-(2-fluoro-3-clorofenil)-ciclobutancarboxamida,
- *trans*-3-amino-*N,N*-dietil-1-(2,5-difluorofenil)-ciclobutancarboxamida,
- *trans*-3-amino-*N,N*-dietil-1-(3,5-difluorofenil)-ciclobutancarboxamida,
- *trans*-3-amino-*N,N*-dietil-1-(3,5-diclorofenil)-ciclobutancarboxamida.

40

45

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su utilización como medicamento.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su utilización como medicamento destinado al tratamiento de la depresión.

50

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su utilización como medicamento destinado al tratamiento del dolor, en particular de los dolores por exceso de nocicepción, de los dolores neuropáticos y de los dolores mixtos.

55

7. Composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de fórmula general (1) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, para su utilización como medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de la depresión.

9. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, para su utilización como medicamento destinado al

tratamiento del dolor, en particular los dolores por exceso de nocicepción, los dolores neuropáticos y mixtos.

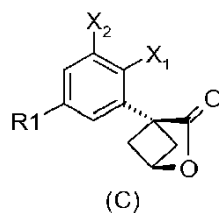
10. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, caracterizada por que se formula para una administración oral.

5 11. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, caracterizada por que se formula para una administración tópica.

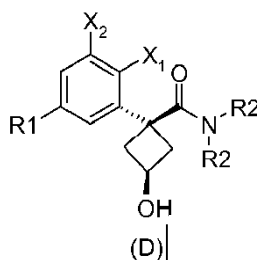
10 12. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, caracterizada por que se presenta en forma de una unidad de dosificación diaria de un compuesto de fórmula general (1) comprendida entre 1 y 1000 mg.

13. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general (1) tales como los definidos en una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que se hace reaccionar una amina secundaria de fórmula  $(R_2)_2NH$  con un compuesto de fórmula (C)

15



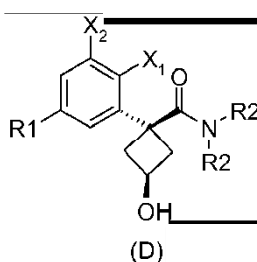
para dar el compuesto de fórmula (D)



20

el compuesto de fórmula (D) se convierte a continuación en la amina de fórmula (1), siendo los radicales  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $X_1$  y  $X_2$  presentes en los reactivos anteriores tales como los definidos en la reivindicación 1.

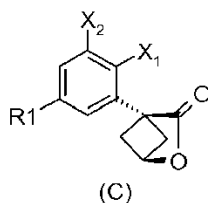
25 14. Compuestos intermedios de síntesis de fórmula (D)



30

en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $X_1$  y  $X_2$  son tales como los definidos en la reivindicación 1, utilizados para la preparación de los compuestos de fórmula general (1) tal como la definida en una de las reivindicaciones 1 a 3.

15. Compuesto intermedio de síntesis de fórmula (C)



35

en la que  $R_1$ ,  $X_1$  y  $X_2$  son tales como los definidos en la reivindicación 1, utilizados para la preparación de los compuestos de fórmula general (D) tal como está definida en la reivindicación 14.

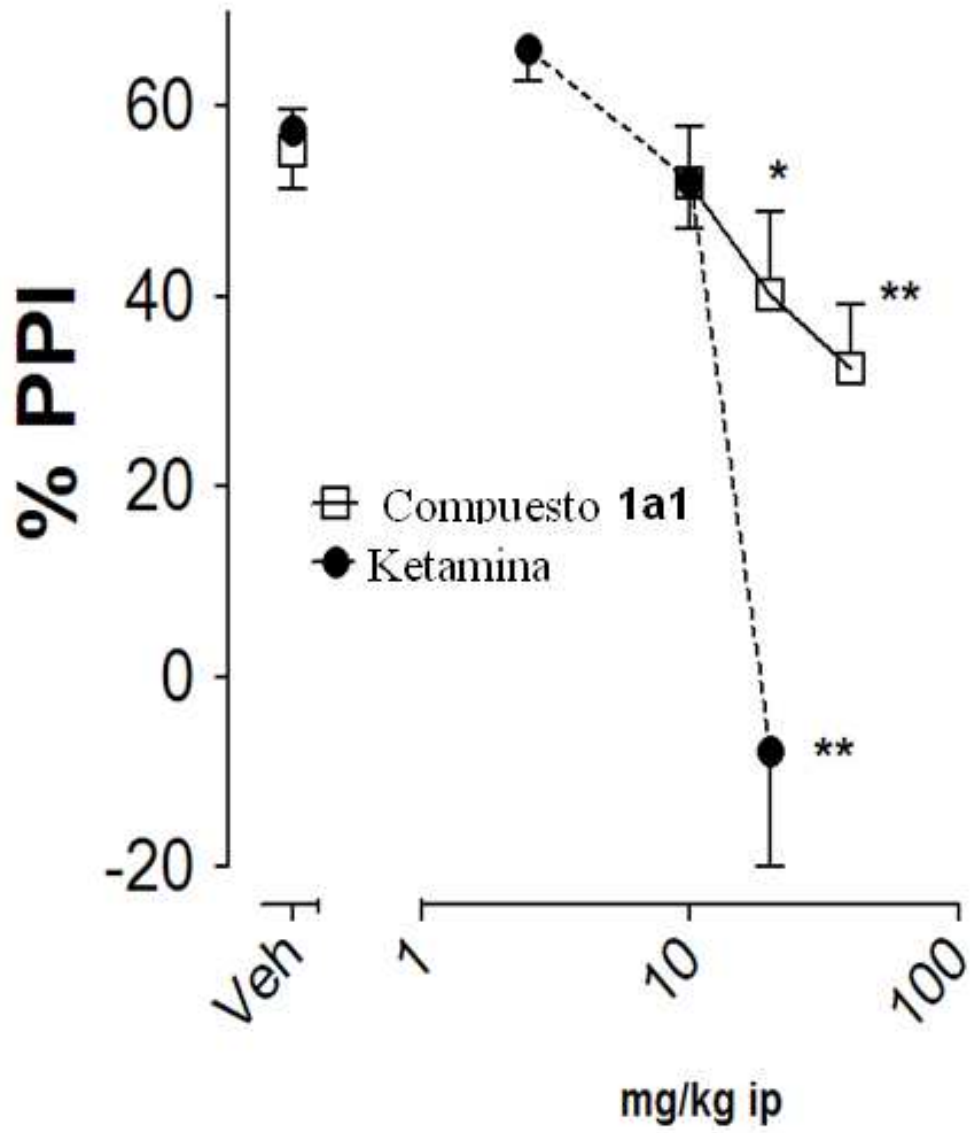


FIGURA 1