

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 744 211**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07C 235/40 (2006.01)
C07D 211/62 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.10.2015 PCT/US2015/056955**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.05.2016 WO16069374**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2015 E 15787859 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2019 EP 3221304**

54 Título: **Novedosos compuestos de ácido carboxílico útiles para inhibir la prostaglandina e2 sintasa-1 microsomial**

30 Prioridad:

29.10.2014 US 201462072140 P

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

24.02.2020

73 Titular/es:

**ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**FISHER, MATTHEW JOSEPH;
KUKLISH, STEVEN LEE;
PARTRIDGE, KATHERINE MARIE y
YORK, JEREMY SCHULENBURG**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 744 211 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

Novedosos compuestos de ácido carboxílico útiles para inhibir la prostaglandina e2 sintasa-1 microsomial

La presente invención se refiere a novedosos compuestos de ácido carboxílico; a las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos; al uso de los compuestos para tratar el dolor y/o la inflamación asociadas con la artritis; y los intermedios y procesos útiles en la síntesis de los compuestos.

La artritis implica la inflamación de las articulaciones y a menudo es acompañada por dolor y rigidez. La artrosis, la forma más común de la artritis, es una enfermedad degenerativa compleja de las articulaciones caracterizada por la destrucción progresiva del cartílago articular; estructuras periarticulares incluyendo huesos, sinovio, y tejidos articulares fibrosos asociados; y grados variables de inflamación. Las terapias farmacológicas existentes que utilizan fármacos antiinflamatorios no esteroideos, (AINE) e inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (inhibidores de COX-2) pueden reducir el dolor asociado con la artrosis, pero pueden ser solo moderadamente eficaces en el tiempo y cada uno tiene consideraciones de riesgo/beneficio variables.

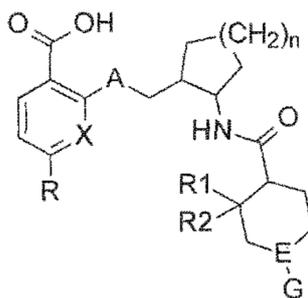
Los AINE y los inhibidores de COX-2 reducen la inflamación y el dolor a través de la inhibición de las enzimas de COX-2. En respuesta a estímulos proinflamatorios, las enzimas de COX-2 metabolizan el ácido araquidónico a la prostaglandina H_2 (PGH_2). PGH_2 se metaboliza adicionalmente por una variedad de enzimas a diferentes eicosanoides, incluyendo la prostaglandina E_2 (PGE_2), la prostaglandina I_2 (PGI_2), la prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), la prostaglandina D_2 (PGD_2), y el tromboxano A_2 (TXA_2). Estos metabolitos son conocidos por inducir efectos fisiológicos y patofisiológicos. Se piensa que un desequilibrio mediado por fármacos de PGI_2 y TXA_2 puede explicar por qué los AINE y los inhibidores de COX-2 producen efectos secundarios gastrointestinales y cardiovasculares perjudiciales. Por consiguiente, estas clases de fármacos pueden estar contraindicadas para muchos pacientes debido a las dolencias cardiovasculares y/o gastrointestinales preexistentes o emergentes. Además, los pacientes pueden volverse refractarios en el tiempo a tratamientos farmacológicos específicos.

De los metabolitos del ácido araquidónico, PGE_2 se ha identificado como un importante mediador de dolencias asociadas con la artrosis; por ejemplo, fiebre, dolor, e inflamación. La prostaglandina E_2 se produce específicamente a través del metabolismo de PGH_2 por la prostaglandina E_2 sintasa-1 microsomial (mPGES-1). Se piensa que inhibir selectivamente mPGES-1 puede proporcionar una nueva opción de tratamiento a pacientes que padecen artritis.

Bioorg. Med. Chem. *Letf.* 2013, 23, 907 se dirige a inhibidores de benzoxazol de mPGES-1. La publicación WO 2013/146970 desvela compuestos de quinolina trisustituídos y sugiere que los compuestos divulgados pueden ser útiles para tratar enfermedades inflamatorias entre otras. Sin embargo, esta publicación no desvela compuestos, como se reivindica en esta solicitud.

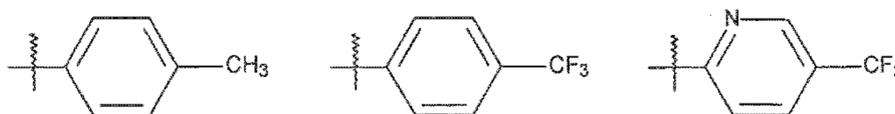
Sigue existiendo una necesidad de opciones adicionales para tratar la inflamación y aliviar el dolor asociados con la artritis. La presente invención proporciona novedosos compuestos que inhiben mPGES-1 y que pueden ser beneficiosos para tratar pacientes que padecen artritis y, en particular, artrosis.

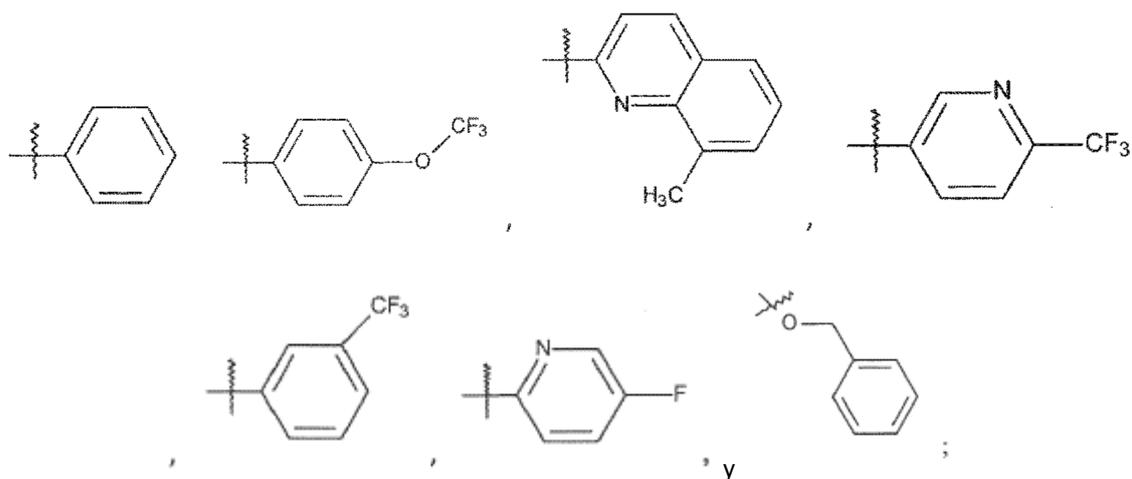
La presente invención proporciona compuestos de Fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



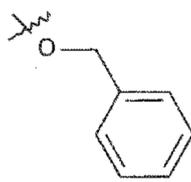
1

donde: n es 1 o 2; A se selecciona entre: $-CH_2-$, $-NH-$ y $-O-$; E es $-CH-$ o N; X es N o CH; R se selecciona entre: H, $-CH_3$, F, y Cl; y R1 y R2 son independientemente H o $-CH_3$; G se selecciona entre:



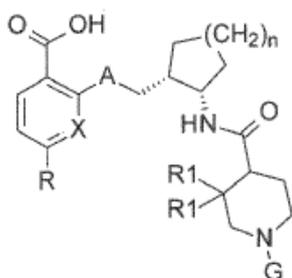


con la condición de que cuando G es



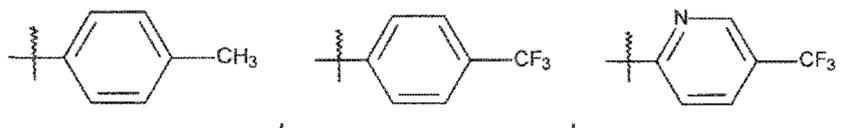
- 5 E es CH; y con la condición de que cuando A es -NH- o -O-, X es CH.

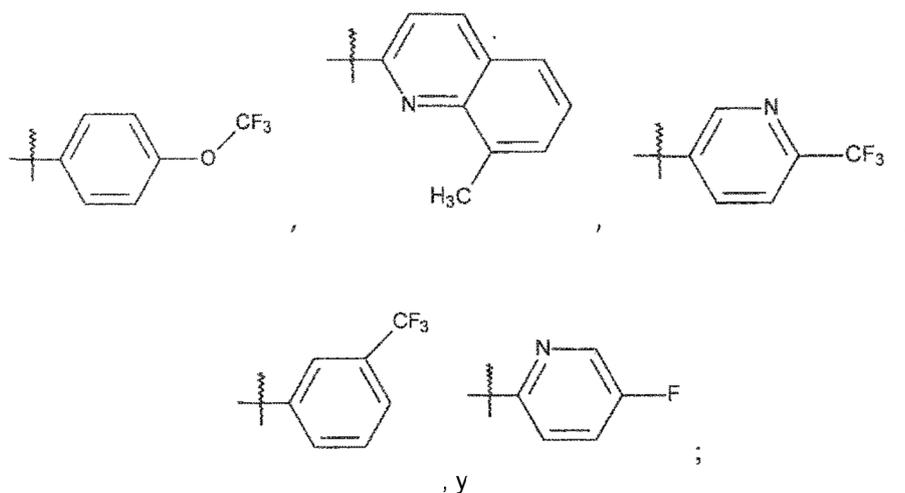
La presente invención también proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



4

- 10 donde: n es 1 o 2; A se selecciona entre: -CH₂-, -NH- y -O-; X es N o CH; R se selecciona entre: H, -CH₃, F y Cl; y cada R1 se selecciona independientemente entre H o -CH₃; G se selecciona entre:





con la condición de que cuando A es -NH- u -O-, X es -CH-.

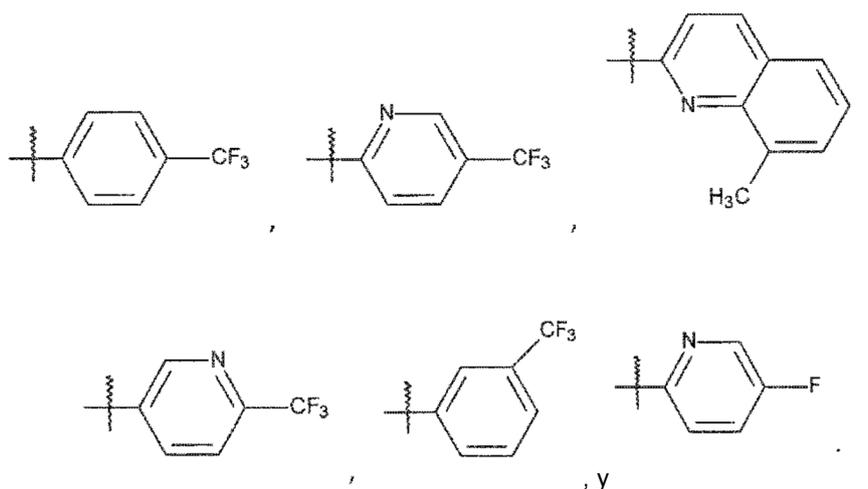
5 En otra forma, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con las Fórmulas 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde es 1.

En otra forma, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con las Fórmulas 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde E es N.

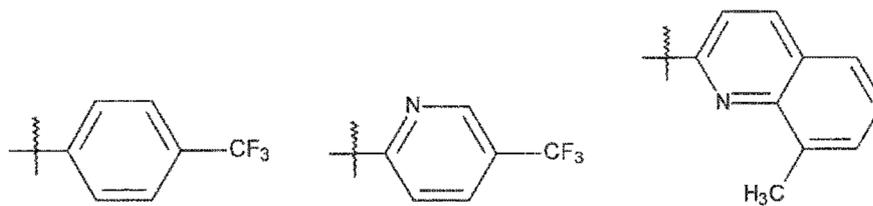
10 En otra forma, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con las Fórmulas 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R se selecciona entre: H, -CH₃, y F. Para los compuestos más preferidos de la invención, R es H.

En otra forma, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con las Fórmulas 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde A es -O- o -CH₂-. Para los compuestos más preferidos de la invención A es -CH₂-.

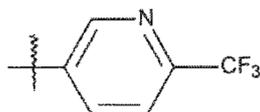
15 En otra forma, la presente invención, proporciona compuestos de acuerdo con la Fórmula 1 y 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde G se selecciona entre:



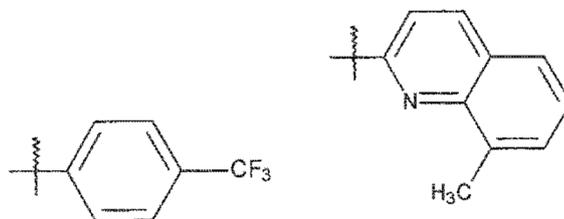
Para los compuestos más preferidos de la invención, G se selecciona entre:



y



Para los compuestos aún más preferidos de la presente invención, G es



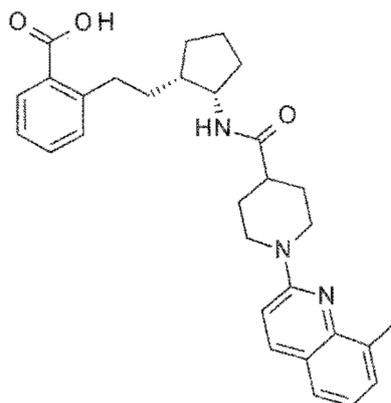
5

o

En otra forma, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con las Fórmulas 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde X es -CH-.

En otra forma, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con las Fórmulas 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde R1 y R2 son H.

10 En otra forma, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



3

15 En otra forma, la presente invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de las Fórmulas 1, 2 o 3 en la que la sal farmacéuticamente aceptable se prepara mediante la adición de una base tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico. En una realización, se proporciona un compuesto de acuerdo con las Fórmulas 1, 2 o 3 como una sal de sodio.

En otra forma, la presente invención proporciona una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de acuerdo con las Fórmulas 1, 2 o 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de la mismo, y al menos uno de un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona un compuesto de acuerdo con las Fórmulas 1, 2 o 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de a medicamento.

La presente invención también proporciona un compuesto de acuerdo con las Fórmulas 1, 2 o 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

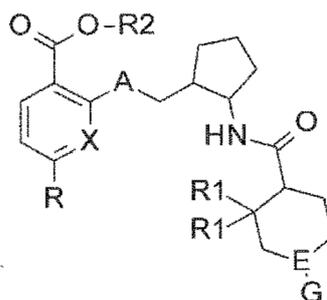
5 La presente invención también proporciona un compuesto de acuerdo con las Fórmulas 1, 2 o 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del dolor asociado con la artritis. En otra forma, la presente invención también proporciona un compuesto de acuerdo con las Fórmulas 1, 2 o 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del dolor asociado con la artrosis.

10 La presente invención también proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las Fórmulas 1, 2 o 3 para su uso en el tratamiento de la inflamación asociada con artritis. En otra forma, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, 2 o 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la inflamación asociada con artrosis.

15 La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con las Fórmulas 1, 2 o 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento. En una realización, el medicamento es para tratar el dolor asociado con la artritis. En otra realización, el medicamento es para tratar el dolor asociado con la artrosis.

En una realización, el medicamento es para tratar la inflamación asociada con la artritis. En otra realización el medicamento es para tratar la inflamación asociada con la artrosis.

La presente invención también proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula 4



4

20 donde R, X, A, E, y G son como se han descrito anteriormente y R2 se selecciona entre: alquilo C₁₋₄, -CH₂CH=CH₂, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₁₋₄-cicloalquilo-C₃₋₆, fenilo, o alquilfenilo C₁₋₅, y tetrahidropirano.

25 Como se usa en el presente documento, los términos "que trata" o "tratar" incluyen detener o reducir la gravedad de un síntoma o trastorno existente, en particular el dolor y la inflamación, asociado con la artritis o preferentemente la artrosis.

Como se usa en el presente documento, el término "paciente" se refiere a un mamífero, tal como un ser humano, así como un ratón, cobaya, rata, perro, gato, vaca, caballo, oveja, y cabra o ave de corral, tal como un pollo y un pato. El paciente preferido es un ser humano.

30 Los compuestos ilustrados de la presente invención pueden formularse en composiciones farmacéuticas de acuerdo con las prácticas aceptadas. Los ejemplos de vehículos, excipientes, y diluyentes farmacéuticamente aceptables, pueden encontrarse en Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co. Easton Pa., 1990. Los ejemplos no limitantes incluyen los siguientes: almidón, azúcares, manitol, y derivados de sílice; agentes de unión tales como carboximetilcelulosa y otros derivados de celulosa, monoestearato de glicerol; vehículos adsorbentes tales como caolín y bentonita; y lubricantes tales como talco, calcio, y estearato de magnesio, y polietilglicoles sólidos. En
35 una forma, la formulación farmacéutica incluye Captisol™ al 20% en tampón fosfato 500 mM pH 8.

Las composiciones farmacéuticas preferidas pueden formularse como un comprimido o cápsula para la administración oral o como una solución inyectable. El comprimido, cápsula, o solución incluirá un compuesto de la presente invención en una cantidad eficaz para tratar un paciente que necesita tratamiento.

40 Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad o dosis de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tras una administración de dosis única o múltiple al paciente, proporciona el efecto deseado, tal como la reducción o eliminación del dolor y/o la inflamación en el paciente bajo diagnóstico o tratamiento.

El médico, el veterinario u otro especialista a cargo del tratamiento puede determinar fácilmente una cantidad eficaz,

usando las técnicas conocidas y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. En la determinación de la cantidad eficaz para un paciente, se pueden considerar numerosos factores, incluyendo, aunque no de forma limitativa: las especies de mamíferos, aves de corral, o ganadería; su tamaño, edad, y salud general; la enfermedad o trastorno específico implicado, por ejemplo, dolor y/o inflamación asociada con artritis u artrosis; el grado de implicación o la gravedad de la enfermedad o trastornos; la respuesta individual del paciente; el modo de administración; las características de biodisponibilidad del compuesto de Fórmula 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, como un producto farmacológico formulado en el régimen de dosis seleccionado; el uso de medicación simultánea; y otras circunstancias relevantes.

En una realización, la cantidad eficaz puede ser de aproximadamente 0,0005 mg por kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg. Más preferentemente, la cantidad eficaz puede ser de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg. Todavía más preferentemente, la cantidad eficaz puede ser de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg.

Un compuesto de la presente invención puede combinarse con otros procedimientos de tratamiento y/o agentes terapéuticos adicionales, preferentemente agentes para el tratamiento de la artritis y/o la artrosis. Los ejemplos incluyen los AINE o los inhibidores de COX-2, tales como ibuprofeno, aspirina, acetaminofeno, celecoxib, naproxeno, y ketoprofeno; opioideos, tales como oxicodona y fentanilo; y corticoesteroides, tales como hidrocortisona, prednisolona, y prednisona.

Los compuestos ilustrativos y los agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse tanto juntos a través de la misma ruta y dispositivo de administración tal como una píldora, cápsula, comprimido o solución individual; como administrarse por separado ya sea en mismo momento o bien en dispositivos de administración separados o secuencialmente.

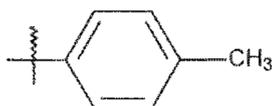
Los compuestos de la presente invención pueden proporcionarse como una sal farmacéuticamente aceptable. "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales del compuesto de la invención consideradas por ser aceptables para el uso clínico y/o veterinario. Las sales farmacéuticamente aceptables y la metodología común para prepararlas son bien conocidas en la técnica. Véanse, por ejemplo, P. Stahl, y col., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, y col., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, documento N.º 1, enero de 1977.

Los compuestos de la presente invención, o una sal de los mismos, se pueden preparar mediante una variedad de procedimientos conocidos en la materia, algunos de los cuales se ilustran en los Esquemas, Preparaciones, y los Ejemplos siguientes. Una persona normalmente experta en la materia reconocerá que las etapas sintéticas específicas para cada una de las rutas descritas pueden combinarse de diferentes maneras, o en conjunción con las etapas de diferentes esquemas, para preparar los compuestos de la invención, o las sales de los mismos. Los productos de cada etapa en los esquemas siguientes pueden recuperarse o purificarse mediante procedimientos convencionales, incluyendo la extracción, evaporación, precipitación, cromatografía, cromatografía de fluidos supercrítica, filtración, trituración, y cristalización.

Los isómeros, enantiómeros, o diastereómeros individuales pueden separarse o resolverse por una persona experta en la materia en cualquier punto conveniente en la síntesis mediante procedimientos tales como técnicas de cristalización selectiva o cromatografía quiral (véanse por ejemplo, J. Jacques, y col., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981, y E.L. Eliel y S. H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", Wiley-Interscience, 1994). Además, los intermedios descritos en las siguientes preparaciones contienen grupos protectores de nitrógeno y oxígeno. Las condiciones de protección y desprotección son bien conocidas para el técnico experto y se describen en las referencias (Véase, por ejemplo "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", cuarta edición, por Peter G.M. Wuts y Theodora W. Greene, John Wiley and Sons, Inc. 2007).

Los reactivos y los materiales de partida son generalmente de fácil disponibilidad para una persona normalmente experta en la técnica. Otros pueden prepararse mediante técnicas convencionales de química orgánica y heterocíclica o mediante los procedimientos descritos en las Preparaciones y los Ejemplos.

La representación de un enlace con una línea dentada a través del mismo, como se ilustra a continuación indica el punto de unión del sustituyente al resto de la molécula.

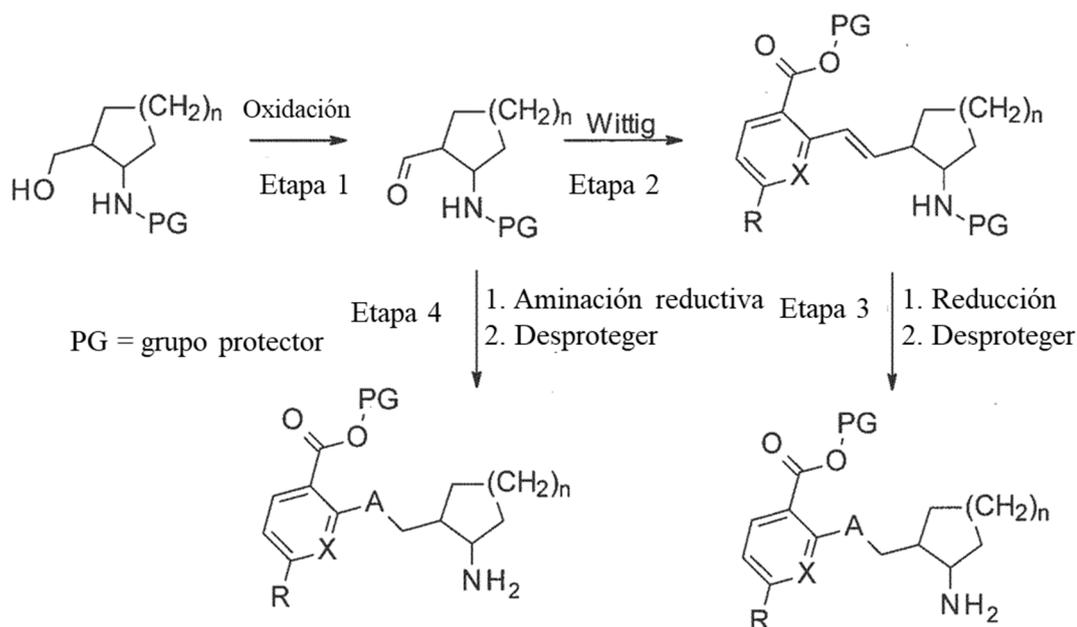


La representación de un enlace cruzado ; indica una mezcla de diastereómeros E, Z.

Las abreviaturas usadas en el presente documento se definen de acuerdo con Aldrichimica Acta, Vol. 17, N.º 1, 1984. Otras abreviaturas se definen del siguiente modo: "Ø" se refiere a partes por millón en el campo del tetrametilsilano; "ATCC" se refiere a American type culture collection; "BOP" se refiere a hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio; "BSA" se refiere a albúmina de suero de bovino; "CDI" se refiere 1,1'-carbonildiimidazol;

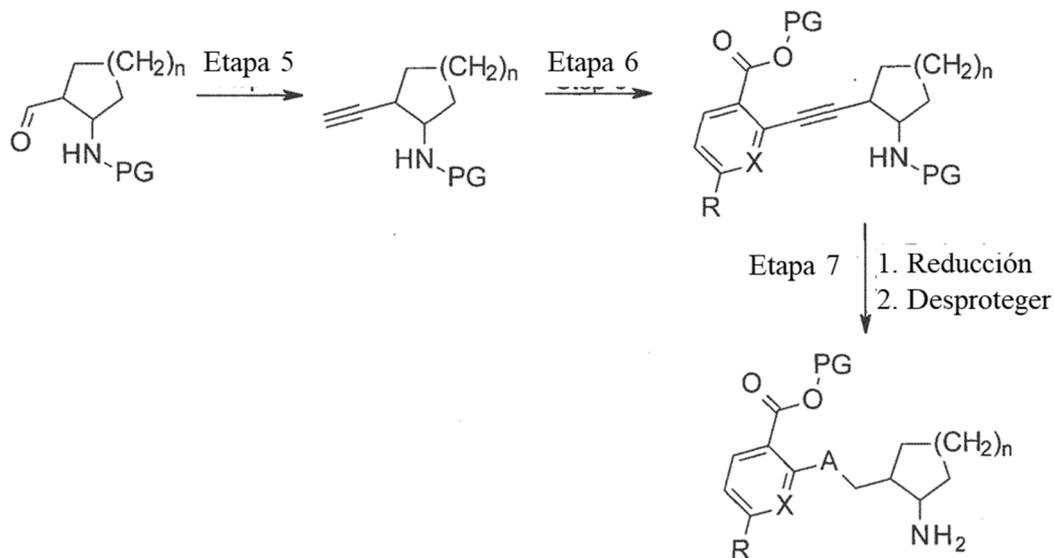
- "DCC" se refiere a 1,3-diciclohexilcarbodiimida; "DIC" se refiere a 1,3-diisopropilcarbodiimida; "DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido; "EDCI" se refiere a clorhidrato de 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etilcarbodiimida; "EDTA" se refiere a ácido etilendiaminetetraacético; "EIA" se refiere a enzoinmunoanálisis; "EIMS" se refiere a espectrometría de masas ionizada por electrones; "ESMS" se refiere a espectrometría de masas por electronebulización; "EtOAc" se refiere a acetato de etilo; "HATU" se refiere a hexafluorofosfato de (dimetilamino)-N,N-dimetil(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metaniminio; "HBTU" se refiere a hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi)(dimetilamino)-N,N-dimetilmetaniminio; "HOAT" se refiere a 1-hidroxi-7-azobenzotriazol; "HOBT" se refiere a 1-hidroxi-benzotriazol hidratado; "Cl₅₀" se refiere a la concentración de un agente que produce un 50% de la respuesta inhibitoria máxima posible para este agente; "LPS" se refiere a lipopolisacárido; "NSAID" se refiere a un fármaco antiinflamatorio no esteroideo; "PBS" se refiere a solución salina tamponada con fosfato; "PGE₂" se refiere a una prostaglandina E₂; "PGH₂" se refiere a una prostaglandina H₂; "PGI₂" se refiere a una prostaglandina I₂; "PyBOP" se refiere a (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio); "PyBrOP" se refiere a hexafluorofosfato de bromo(tri-pirrolidinil)fosfonio; "rhIL-1 β" se refiere a interleuquina 1β humana recombinante; "SFC" se refiere a cromatografía de fluidos supercríticos; "TBME" se refiere a *t*-butil metil éter; y "t_R" se refiere a tiempo de retención.
- Los siguientes esquemas, preparaciones y Ejemplos ilustran adicionalmente la invención.

Esquema 1



- En el Esquema 1, Etapa 1, se lleva a cabo una oxidación de un alcohol primario en condiciones bien conocidas en la técnica, por ejemplo, usando el Dess-Martin Periodinane™ como agente oxidante para proporcionar el producto de aldehído de la Etapa 1. "PG" es a grupo protector desarrollado para grupos amino o carboxi, tales como carbamatos, amidas, y ésteres. Dichos grupos protectores son bien conocidos y apreciados en la técnica. Como alternativa, el 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-*N*-óxido se puede usar como agente oxidante con bromuro de potasio y la mezcla puede enfriarse a aproximadamente -10 °C seguido de la adición de hipoclorito de sodio para dar el producto de aldehído de la Etapa 1. Cuando A = CH₂, el aldehído puede hacerse reaccionar con un reactivo de Wittig adecuado junto con una base tal como *tert*-butóxido de potasio para dar el producto de alqueno de la Etapa 2. El producto de Wittig de la Etapa 2 se puede preparar tratando el (carboxi 5-sustituido-2-protégido)encilo adecuado o el bromuro de piridil trifenilfosfonio con una base fuerte a una temperatura de aproximadamente 0 °C, seguido de la adición gota a gota de un carbamato de 2-formilcicloalquilo. Como alternativa, en la Etapa 4, cuando A = N, el aldehído puede tratarse en condiciones de aminación reductora con la anilina adecuada con una fuente de ácido tal como ácido acético y un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico de aproximadamente 0 °C a temperatura ambiente con o sin calentamiento a aproximadamente 60 °C para dar el producto acoplado de la Etapa 4, subetapa 1. Este producto puede a continuación desprotegerse en condiciones bien conocidas en la técnica tales como usando yodotrimetilsilano para retirar el grupo protector de amina o en condiciones ácidas tales como usando una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano para dar el producto de la Etapa 4, subetapa 2. En la Etapa 3, subetapa 1, cuando A = CH₂, el doble enlace del producto de la Etapa 2 puede reducirse en condiciones bien conocidas en la técnica tales como hidrogenación con un catalizador de Pd al 5%/C al 10% o Pt/C al 5% en un disolvente tal como EtOAc y/o metanol a aproximadamente 101 a 413 kPa para dar el producto de la Etapa 3. Una persona experta en la técnica se dará cuenta que existen diferentes catalizadores de Pd, condiciones del disolvente, y condiciones de hidrogenación que se pueden usar para reducir dobles enlaces. El producto de la Etapa 3, subetapa 1 puede desprotegerse en la subetapa 2 como se describe en el Esquema 1, subetapa 2 para dar el producto de la Etapa 3, subetapa 2.

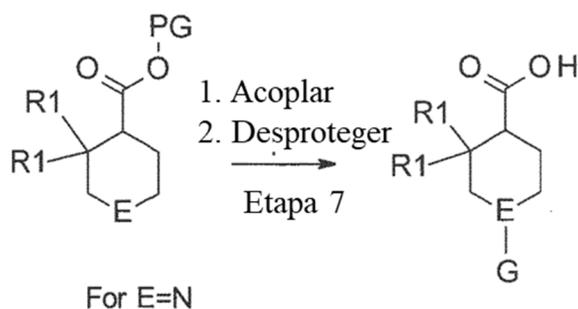
Esquema 2



5 Como alternativa, en el Esquema 2, el aldehído de la Etapa 1, Esquema 1 puede convertirse en un triple enlace con 1-diazo-1-dimetoxifosforil-propan-2-ona y una base inorgánica tal como carbonato potásico en un disolvente tal como metanol para dar el producto de la Etapa 5. El producto de la Etapa 5 puede acoplarse a continuación en condiciones de paladio con un halobenzoato opcionalmente sustituido (tal como un yodobenzoato) en un disolvente tal como tetrahidrofurano junto con yoduro de cobre (I) y un catalizador de paladio tal como bis(trifenilfosfina)cloruro de paladio (II) para dar el producto de la Etapa 6. El triple enlace puede reducirse como se describe en el Esquema 1, Etapa 3, subetapa 1 en condiciones de hidrogenación para dar el producto de la Etapa 7, subetapa 1. La amina puede, a continuación, desprotegerse como se describe en el Esquema 1, Etapa 4, subetapa 2 para dar el producto de la Etapa 7, subetapa 2.

10

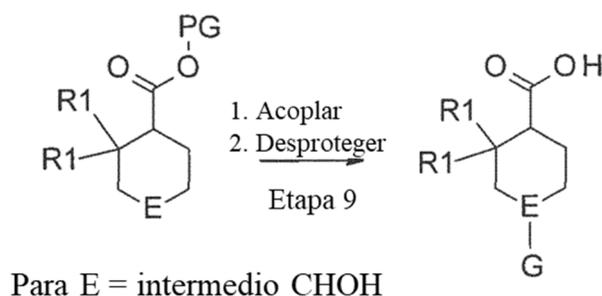
Esquema 3



15 En el Esquema 3, donde E=NH, una piperidina carboxi protegida 3-sustituida experimenta una sustitución nucleófila aromática con un grupo G sustituido con halógeno en una variedad de condiciones. Por ejemplo, una base inorgánica tal como carbonato potásico o una base orgánica tal como N,N-diisopropiletilamina o piridina y calentando a aproximadamente 130-150 °C para dar el producto de la Etapa 8, subetapa 1. Estos puede ser seguido de desprotección del grupo carboxi de la piperidina en condiciones convencionales con una base inorgánica tal como una solución acuosa de hidróxido sódico o hidróxido de litio en un disolvente tal como metanol y tetrahidrofurano para dar el producto de la Etapa 8, subetapa 2. Se pueden utilizar también condiciones ácidas tales como HCl 1 N, HCl 4 M en 1,4-dioxano, o una solución acuosa de ácido sulfúrico para desproteger el grupo carboxi protegido. Se puede llevar a cabo también la sustitución nucleófila aromática en condiciones netas usando un microondas y calentando a aproximadamente 200 °C para dar el producto de la Etapa 8, subetapa 1. Como alternativa, a una piperidina 4-carboxi sustituida puede acoplarse usando paladio y una base, tal como, *tert*-butóxido de sodio y un catalizador tal como metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II), en condiciones de reflujo para dar el producto de la Etapa 8 donde el ácido carboxílico no está protegido.

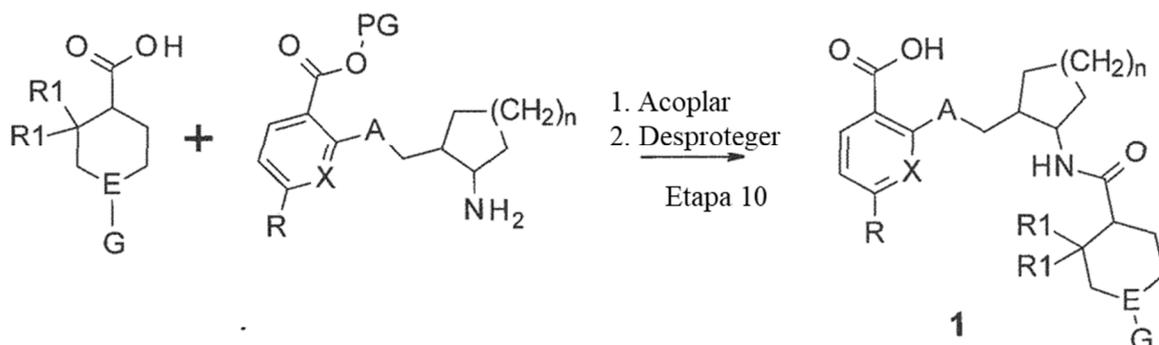
20

Esquema 4



En el Esquema 4, donde E = CHOH, un intermedio de ciclohexanol 4-carboxi protegido se alquila con bromuro de bencilo usando una base orgánica tal como diisopropiletilamina para dar el producto de la Etapa 9 donde E = CH(OCH₂).

Esquema 5



5

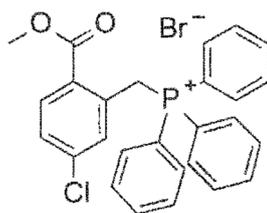
Los productos de la Etapa 8 y la Etapa 9 se pueden hacer reaccionar a continuación con el producto adecuado del Esquema 1, Etapa 4, subetapa 2; Esquema 1, Etapa 3, subetapa 2; o Esquema 2, Etapa 7, subetapa 2 en condiciones de amidación usando una base tal como diisopropiletilamina, un reactivo de acoplamiento tal como anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico para dar el producto de la Etapa 10, subetapa 1. Un experto en la técnica reconocerá que existen numerosos procedimientos y reactivos para la formación de amida resultante de la reacción de ácidos carboxílicos y aminas. Por ejemplo, la reacción del compuesto de amina con un ácido carboxílico adecuado en presencia de un reactivo de acoplamiento con o sin una base orgánica tal como diisopropiletilamina o trietilamina puede proporcionar un compuesto de Fórmula 1. Los reactivos de acoplamiento incluyen carbodiimidias, tales como DCC, DIC, EDCl o un carbodiimidazol tal como CDI. Se pueden utilizar también aditivos de acoplamiento de amida, tales como 1-hidroxibenzotriazol hidratado y HOAt para potenciar la reacción. Además, sales de uronio o fosfonio de aniones no nucleófilos, tales como HBTU, HATU, BOP, PyBOP, y PyBrOP podrían utilizarse en lugar de los reactivos de acoplamiento más tradicionales. Se puede utilizar un aditivo tal como DMAP para potenciar la reacción. El producto de la Etapa 10, subetapa 1 puede a continuación desprotegerse en condiciones básicas como se describe en el Esquema 3, Etapa 8, subetapa 2 para dar los compuestos de Fórmula 1.

Puede formarse una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la invención, tal como una sal de clorhidrato, por ejemplo, por reacción de una base libre adecuada de Fórmulas 1, 2 o 3, un ácido farmacéuticamente aceptable adecuado tal como ácido clorhídrico en un disolvente adecuado tal como éter dietílico en condiciones convencionales bien conocidas en la técnica. Además, la formación de dichas sales puede producirse simultáneamente con la desprotección de un grupo protector de nitrógeno. La formación de dichas sales es bien conocida y apreciada en la técnica. Véanse, por ejemplo, Gould, P. L., "Salt selection for basic drugs", International Journal of Pharmaceutics, 33: 201-217 (1986); Bastin, R.J., y col. "Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities", Organic Process Research and Development, 4: 427-435 (2000); y Berge, S.M., y col., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19, (1977).

Las siguientes preparaciones y ejemplos ilustran adicionalmente la invención.

30 Preparación 1

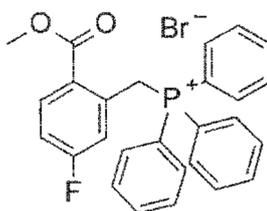
Bromuro de (5-cloro-2-(metoxicarbonil)bencil)trifenilfosfonio



- 5 Combine 2-(bromometil)-5-clorobenzoato de metilo (120 g, 455 mmol) y trifetilfosfina (131 g, 501 mmol) en tolueno (1.1 l). Caliente la mezcla a reflujo durante una noche agitando a la vez. Enfríe la mezcla heterogénea a temperatura ambiente. Filtre la mezcla para recoger el precipitado de color blanco. Lave secuencialmente la torta de filtro con tolueno (500 ml) y hexanos (2 x 500 ml). Seque el sólido al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (225 g, 94%). ESMS (m/z) 445 (M⁺)

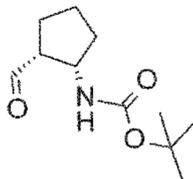
Preparación 2

Bromuro de (5-fluoro-2-(metoxicarbonil)encil)trifenilfosfonio



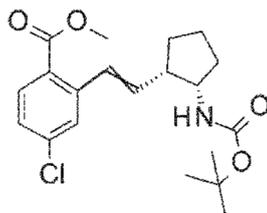
- 10 Prepare el compuesto del título esencialmente según el procedimiento de la Preparación 1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,84 (dd, J = 8,8, 5,8 Hz, 1 H), 7,80-7,56 (m, 16H), 7,07-6,99 (m, 1H), 6,20 (d, J = 15,4 Hz, 2 H), 3,48 (s, 3H).

Preparación 3

((1S,2R)-2-formilciclopentil)carbamato de *terc*-butilo

- 15 Disuelva el ((1S,2R)-2-(hidroximetil)ciclopentil)carbamato de *terc*-butilo (Hanselmann, R. Zhou, J. Ma, P. Confalone, P.N. J. Org. Chem. 2003, 68 (22) 8739-8741) (65 g, 0,30 mol) en diclorometano (1,3 l). Enfríe la solución a -5 °C y añada 3,3,3-triacetoxi-3-yodofaluro (185 g, 436 mmol) por partes. Después de la adición, diluya la mezcla de reacción con diclorometano (2 l). lave secuencialmente la mezcla con 20 % en peso de solución acuosa de Na₂S₂O₃ (3 x 2 l) y solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 2L). Seque la mezcla de diclorometano con Na₂SO₄, filtre, recoja el filtrado,
- 20 y elimine el disolvente a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino, (65 g, 100%). EIMS (m/z) 213 (M⁺).

Preparación 4

2-(2-((1S,2S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)vinil)-4-clorobenzoato de metilo

- 25 Suspenda el bromuro de (5-cloro-2-metoxicarbonil)encil)trifenilfosfonio (225 g, 428 mmol) en tetrahidrofurano (1,6 l). Enfríe la suspensión a 0 °C y añada *terc*-butóxido de potasio (45 g, 401 mmol) en partes durante 2 minutos. Mantenga la temperatura de la solución de color amarillo resultante a 0 °C. Añada ((1S,2R)-2-formilciclopentil)carbamato de *terc*-butilo (65 g, 305 mmol) como una solución en tetrahidrofurano (300 ml) gota a gota durante 20 minutos manteniendo a la vez la temperatura de la reacción por debajo de 5 °C. Permita que la mezcla de reacción se caliente a temperatura ambiente y agite durante la noche. Diluya la mezcla de reacción con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 l) y
- 30

5 extraiga con EtOAc (2 x 1,5 l). Combine los extractos orgánicos y lave los extractos combinados con agua (3 l). Seque la capa orgánica con Na₂SO₄; filtre; recoja el filtrado; y concentre a presión reducida para proporcionar un residuo en bruto. Divida el residuo en dos partes. Purifique la primera parte del residuo en bruto usando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 25% a 50% de hexanos: 10% de TMBE en diclorometano y la segunda parte con un gradiente de 25% a 35% de hexanos: 10% de TMBE en diclorometano para proporcionar una mezcla 4:1 de E:Z del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo que solidifica hasta un sólido de color blanco tras un periodo de reposo, (99,5 g, 262 mmol, 86%). ESMS (m/z) 402 (M+Na)⁺.

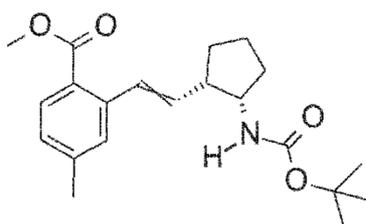
Los siguientes compuestos en la Tabla 1 pueden prepararse esencialmente mediante el procedimiento de Preparación 4 usando el reactivo de bromuro de trifenilfosfonio sustituido adecuadamente.

10

Tabla 1

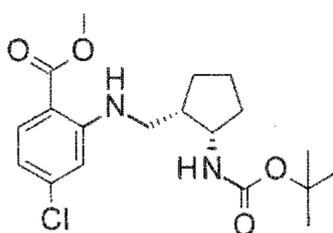
Prep. N.º	Nombre químico	Estructura	ESMS (m/z)
5 ¹	2-(2-((1S,2S)-2-((<i>tert</i> -butoxicarbonil)amino)ciclopentil)vinil)nicotinato de etilo(E:Z 1:1)		361 (M+H) ⁺
6 ²	4-bromo-2-(2-((1S,2S)-2-((<i>tert</i> -butoxicarbonil)amino)ciclopentil)vinil)benzoato de metilo		(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 446/448 (M+Na) ⁺
7 ²	2-(2-((1S,2S)-2-((<i>tert</i> -butoxicarbonil)amino)ciclopentil)vinil)benzoato de metilo (E:Z 6:1)		368 (M+Na) ⁺
8 ³	2-(2-((1S,2S)-2-((<i>tert</i> -butoxicarbonil)amino)ciclopentil)vinil)-4-fluorobenzoato de metilo		386 (M+Na) ⁺
¹ Cromatografía con un gradiente de 10% a 50% de EtOAc en diclorometano ² Cromatografía con un gradiente de 10% a 50% de EtOAc en hexanos ³ Cromatografía con un gradiente de 15 % a 60 % de EtOAc en hexanos			

Preparación 9

2-(2-((1S,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)vinil)-4-metilbenzoato de metilo

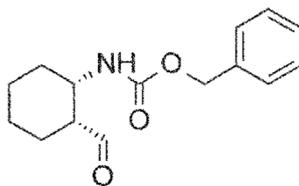
5 Añada 4-bromo-2-(2-((1S,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)vinil) benzoato de metilo (0,73 g, 1,72 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml) a un recipiente microondas; a continuación purgue el recipiente con nitrógeno durante treinta minutos. Añada carbonato potásico (310 mg, 2,24 mmol), ácido metilborónico (514 mg, 8,59 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (115 mg, 0,099 mmol). Caliente el recipiente en un microondas durante 45 minutos a 150 °C. Combine la mezcla en bruto resultante con dos lotes adicionales, preparados esencialmente mediante el mismo procedimiento, para un rendimiento teórico combinado de 5,13 mmol. Reparta las mezclas combinadas entre EtOAc y agua y separe la fase orgánica de la fase acuosa. Lave secuencialmente la fase orgánica con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 x) y solución acuosa saturada de cloruro sódico. Seque la fase orgánica con MgSO₄, filtre; recoja el filtrado; y concentre a sequedad. Someta el aceite de color negro resultante a cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 10/90 a 40/60 de EtOAc/hexanos, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,13 g, 3,14 mmol, 61% de rendimiento global). ESMS (*m/z*) 382 (M+Na)⁺.

Preparación 10

2-(((1S,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)metil)amino)-4-clorobenzoato de metilo

15 Combine 2-amino-4-clorobenzoato de metilo (1,9 g, 10 mmol) y Na₂SO₄ (1,4 g, 9,8 mmol). Añada ((1S,2R)-2-formilciclopentil)carbamato de *tert*-butilo (2,0 g, 9,4 mmol) como una solución en 1,2-dicloroetano (30 ml). Enfríe la solución en agitación a 0 °C y añada triacetoxiborohidruro de sodio (4 g, 19 mmol) por partes. Añada ácido acético (0,9 ml, 16 mmol) gota a gota. Permita que la reacción caliente a temperatura ambiente y agite durante la noche. Diluya la mezcla de reacción con agua (50 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 ml), a continuación extraiga la mezcla con diclorometano (2x300 ml). Combine los extractos orgánicos y seque con Na₂SO₄. Filtre la mezcla; recoja el filtrado; y concentre el filtrado. Someta el residuo resultante a cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,8 g, 50%). ESMS (*m/z*) (³⁵Cl/³⁷Cl) 383/385 (M+H)⁺.

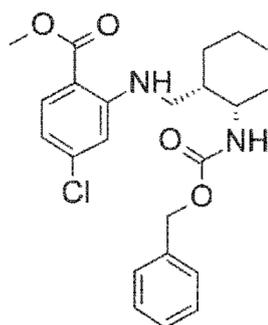
25 Preparación 11

N-[(1S,2R)-2-formilciclohexil]carbamato de bencilo

30 Disuelva *N*-[(1S,2R)-2-(hidroximetil)ciclohexil]carbamato de bencilo (4,312 g, 16,37 mmol) (Peter, M.; Van Der Eycken, J.; Bernath, G.; Fueloep, F. Tet. Asymm. 1998, 9 (13) 2339-2347) en diclorometano (5,57 ml). Añada 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-*N*-óxido (0,0259 g 0,0164 mmol) y bromuro de potasio (0,197 g, 1,64 mmol). Enfríe la mezcla a -10 °C. Añada hipoclorito de sodio (0,77 M en agua, 23,36 ml, 18,01 mmol) gota a gota durante 15 minutos y agite la mezcla durante 1,5 horas. Añada diclorometano (50 ml) y agite la mezcla durante 30 minutos. Caliente a temperatura ambiente y agite la mezcla durante la noche. Añada hipoclorito de sodio (0,77 M en agua, 15 ml, 11,55 mmol) gota a gota durante 10 minutos y agite la mezcla durante 20 minutos. Separe las fases y extraiga la fase acuosa con diclorometano (2 x 100 ml). Combine los extractos orgánicos. Prepare una solución de cloruro de hidrógeno / yoduro de potasio disolviendo yoduro potásico (1 g) en una solución acuosa 1 M de HCl (150 ml). Lave los extractos orgánicos combinados con la solución de cloruro de hidrógeno/yoduro de potasio, seguido de una solución acuosa 2 M de tiosulfato sódico (100 ml), y a continuación agua (100 ml). Separe las fases. Seque la fase orgánica con MgSO₄; filtre; recoja el filtrado; y concentre a presión reducida. Someta el material en bruto resultante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 5% de diclorometano/hexanos a 75% de diclorometano/hexanos durante 30 minutos, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,563 g, 84 %). ESMS (*m/z*) 262 (M+H)⁺, 284 (M+Na)⁺.

Preparación 12

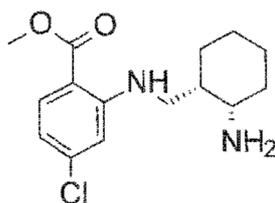
2-(((1S,2S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)ciclohexil)metil)amino)-4-clorobenzoato de metilo



5 Disuelva el 2-amino-4-clorobenzoato de metilo (0,799 g, 4,22 mmol) y N-[(1S,2R)-2-formilciclohexil]carbamato de bencilo (1,16 g 4,44 mmol) en diclorometano (10 ml). Añada ácido acético (2 ml, 34,90 mmol) y agite durante 30 minutos. Añada triacetoxiborohidruro de sodio (1,96 g; 8,89 mmol) en una parte y agite durante la noche. Añada hielo (~15 g) a la mezcla y agite hasta que el hielo se funda. Extraiga la mezcla con diclorometano (3 x 50 ml). Lave los extractos orgánicos combinados con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml); seque con MgSO₄; filtre; recoja el filtrado; y concentre a sequedad. Someta el material en bruto a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexanos a 35% de EtOAc/hexanos, para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,15 g, 60%). ESMS (*m/z*) (³⁵Cl/³⁷Cl) 431/433 (M+H)⁺.

10 Preparación 13

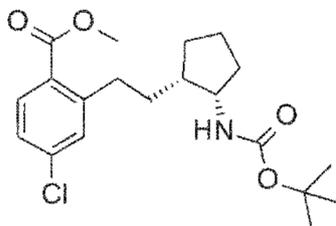
2-[[[(1S,2S)-2-aminociclohexil]metilamino]-4-clorobenzoato de metilo



15 Disuelva el 2-(((1S,2S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)ciclohexil)metil amino)-4-clorobenzoato de metilo (1,15 g, 2,66 mmol) en acetonitrilo (20 ml). Añada yodotrimetilsilano (0,42 ml, 2,92 mmol) y agite la mezcla durante 35 minutos. Añada yodotrimetilsilano (0,42 ml, 2,92 mmol) y agite la mezcla durante 30 minutos. Añada yodotrimetilsilano adicional (0,42 ml, 2,92 mmol) y agite la mezcla durante 5 minutos. Diluya la mezcla con EtOAc (50 ml). Lave los extractos orgánicos con una solución acuosa 2 M de tiosulfato sódico (20 ml). Separe las fases. Extraiga la fase acuosa con EtOAc (2 x 15 ml). Combine las fases orgánicas y los extractos orgánicos; lave con una solución acuosa 2 M de tiosulfato sódico (20 ml); seguido de una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml). Seque con MgSO₄; filtre; recoja el filtrado; y concentre el filtrado. Someta el residuo a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de diclorometano a 10% de metanol/diclorometano durante 25 minutos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,472 g, 60%). ESMS (*m/z*) (³⁵Cl/³⁷Cl) 297/299 (M+H)⁺.

20 Preparación 14

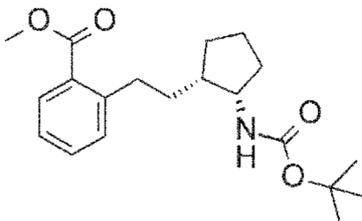
2-(2-((1S,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)etil)-4-clorobenzoato de metilo



25 En un recipiente de reacción PARRTM, suspenda 5% de Pt/C (1,1 g, 0,71 mmol) en EtOAc (100 ml), a continuación añada 2-(2-((1S,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)vinil)-4-clorobenzoato de metilo (45 g, 26 mmol) y EtOAc adicional (100 ml). Cierre herméticamente el recipiente, purgue y presurice la mezcla con gas hidrógeno a 207 kPa. Después de 30 minutos, ventee y filtre la mezcla de reacción. Recoja el filtrado. Combine este filtrado con material preparado mediante procedimientos análogos partiendo con 45 g, 5 g, y 5 g de 2-(2-((1S,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)vinil)-4-clorobenzoato de metilo. Retire el disolvente de las soluciones combinadas a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (99 g, 99% calculado globalmente sobre una base proporcional al lote) en forma de un sólido de color blanco. ESMS (*m/z*) (³⁵Cl/³⁷Cl) 404/406 (M+Na)⁺.

30 Preparación 15

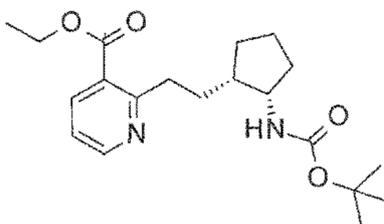
Metil 2-(2-((1S,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)etil)benzoato de metilo



Prepare el compuesto del título esencialmente de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 14. ESMS (m/z) 370 ($M+Na$)⁺

5 Preparación 16

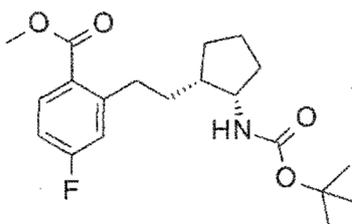
2-(2-((1S,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)etil)nicotinato de etilo



10 En una atmósfera de nitrógeno, trate 10% de Pd/C (501 mg, 0,471 mmol) con un volumen mínimo de EtOAc para suspender libremente los sólidos. Añada 2-(2-((1S,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)vinil)nicotinato (1,7 g, 4,9 mmol) y metanol (47 ml). Cierre herméticamente el recipiente, purgue con gas hidrógeno, y agite en una atmósfera de hidrógeno. Después de 1 hora, lave el recipiente con nitrógeno y filtre la mezcla. Enjuague los sólidos con EtOAc. Recoja y concentre el filtrado para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con aproximadamente un 90% de pureza (1,76 g, 4,37 mmol, 93%). ESMS (m/z) 363 ($M+H$)⁺.

Preparación 17

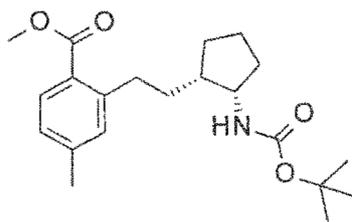
15 2-(2-((1S,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)etil)-4-fluorobenzoato de metilo



20 A un recipiente de presión, añada 10% de Pd/C (0,17 g) y cubra el sólido con metanol (50 ml). Añada una solución de 2-(2-((1S,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)vinil)-4-fluorobenzoato de metilo (1,7 g, 4,7 mmol) en metanol (50 ml). Purgue el recipiente con nitrógeno y a continuación hidrógeno. Presurice el recipiente con hidrógeno a 413 kPa y agite durante la noche. Despresurice y filtre la mezcla para retirar las partículas. Concentre el filtrado para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,7 g, 4,7 mmol, 100%). ESMS (m/z) 388 ($M+Na$)⁺.

Preparación 18

2-(2-((1S,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)etil)-4-metilbenzoato de metilo

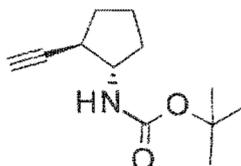


25 Suspenda 10% de Pd/C (0,23 g) en volumen mínimo de EtOAc, a continuación 2-(2-((1S,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)vinil)-4-metilbenzoato de metilo (1,13 g, 3,14 mmol) como una solución en metanol

- (63 ml). Enjuague el recipiente con hidrógeno y agite en una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. en un recipiente de presión separado, trate 10% de paladio sobre carbono (0,67 g) con una cantidad mínima de metanol para suspender libremente los sólidos. Añada la mezcla inicial de reacción con nitrógeno para humedecer libremente el paladio. Enjuague el recipiente secuencialmente con nitrógeno y a continuación hidrógeno. Agite la solución a temperatura ambiente con 413 kPa de hidrógeno durante 1 hora. Filtre la reacción a través de tierra de diatomeas, y lave la torta de filtro con metanol y EtOAc. Concentre el filtrado para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,85 g, 2,35 mmol, 75 %). ESMS (m/z) 384 ($M+Na$)⁺.

Preparación 19

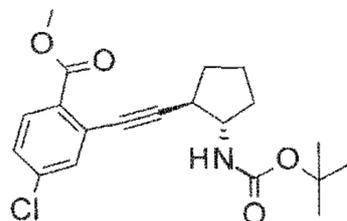
(±)-N-(*trans*-2-etinilciclopentil)carbamato de *tert*-butilo



- Añada 1-diazo-1-dimetoxifosforil-propan-2-ona (1,49 ml, 6,98 mmol) a una mezcla de (±)-N-[*cis*-2-formilciclopentil]carbamato de *tert*-butilo (1,24 g, 5,81 mmol) y carbonato potásico (1,61 g, 11,63 mmol) en metanol (50 ml). Agite la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Concentre la mezcla a presión reducida para proporcionar un residuo en bruto. Diluya el residuo en bruto con EtOAc (100 ml), lave con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml), separe las capas, y recoja la capa orgánica. Seque la capa orgánica con MgSO₄; filtre; recoja el filtrado; y concentre a presión reducida. Somete el residuo a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0% a 100% EtOAc en hexanos, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,66 g, 54 %). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 6,92 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,71 (app quint $J = 7,3$ Hz, 1H), 2,84 (s, 1H), 1,95-1,70 (m, 2H), 1,60-1,46 (m, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,37-1,29 (m, 2H).

Preparación 20

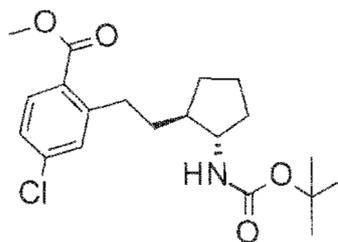
2-((*trans*-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)etnil)-4-clorobenzoato de metilo



- Añada diisopropilamina (0,44 ml, 3,11 mmol) a una solución de (±)-N-(*trans*-2-etinilciclopentil)carbamato de *tert*-butilo (0,65 g, 3,11 mmol) y 4-cloro-2-yodobenzoato de metilo (1,11 g, 3,73 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml). Purgue la solución con nitrógeno durante 5 minutos. Añada yoduro de cobre (I) (11,8 mg, 0,062 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina) de paladio (II) (43 mg, 0,062 mmol). Agite la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Inactive la reacción con agua (50 ml) y extraiga con EtOAc (3 x 50 ml). Combine los extractos orgánicos; lave con salmuera (50 ml); recoja la capa orgánica; seque con MgSO₄; filtre; recoja el filtrado; y concentre a presión reducida. Somete el material en bruto resultante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0% a 50 % EtOAc en hexanos, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,57 g, 49%). ESMS (m/z) (³⁵Cl/³⁷Cl) 400/402 ($M+Na$)⁺.

Preparación 21

2-(2-(*trans*-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)etil)-4-clorobenzoato de metilo

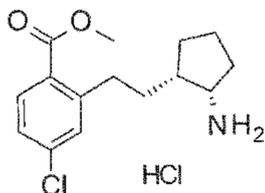


- Añada 10% de paladio sobre carbono (0,40 g, 0,38 mmol) a una solución de 2-((*trans*-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)etil)-4-clorobenzoato de metilo (0,57 g, 1,51 mmol) en EtOAc (20 ml). Purgue la

solución con hidrógeno y agite en una atmósfera de hidrógeno durante 1,5 horas. Filtre la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas. Concentre el filtrado a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con aproximadamente un 90% de pureza mediante RMN ^1H (0,56 g, 87%). ESMS (m/z) ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 404/406 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

5 Preparación 22

Clorhidrato de 2-(2-((1S,2S)-2-aminociclopentil)etil)-4-clorobenzoato de metilo



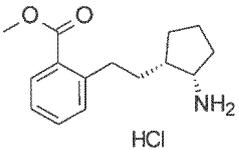
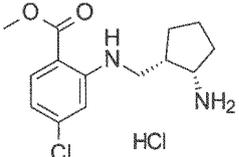
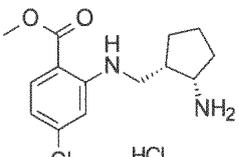
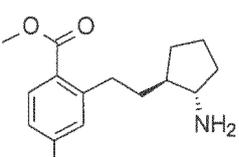
10 Disuelva 2-(2-((1S,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)vinil)-4-clorobenzoato (99 g, 260 mmol) en cloruro de 1,4-dioxano (500 ml) y añada hidrógeno (solución 4,0 M en 1,4-dioxano, 1,0 l, 4,0 mol). Agite la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Diluya la solución con TBME (500 ml) y filtre para recoger el precipitado de color blanco resultante. Lave el precipitado con TBME (3 x 300 ml). Recoja y concentre el filtrado para proporcionar una cantidad adicional de un sólido de color blanco. Filtre la mezcla para recoger el sólido de color blanco y lave el sólido con TBME (3 x 300 ml). Combine ambos cultivos de sólidos blancos para proporcionar el compuesto del título (67.4 g, 96%). ESMS (m/z) 282 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15 Prepare los siguientes compuestos en la Tabla 2 esencialmente de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 22.

Tabla 2

Prep. N.º	Nombre químico	Estructura	ESMS (m/z) ($\text{M}+1$) $^+$
23 ^{1,2}	Clorhidrato 2-(2-((1S,2S)-2-aminociclopentil)etil)-4-fluorobenzoato de metilo		266
24 ^{1,3}	Clorhidrato 2-(2-((1S,2S)-2-aminociclopentil)etil)-4-metilbenzoato de metilo		262
25 ^{3,4}	Diclorhidrato 2-(2-((1S,2S)-2-aminociclopentil)etil)nicotinato de etilo		263

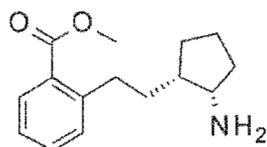
(continuación)

Prep. N.º	Nombre químico	Estructura	ESMS (m/z) (M+1) ⁺
26 ^{1,2,5}	Clorhidrato 2-(2-((1S,2S)-2-aminociclopentil)etil)benzoato de metilo		248
27 ^{3,4}	Cloruro de 2-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)metil)amino)-4-clorobenzoato de hidrógeno metilo		(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 283/285
28 ^{1,3}	Cloruro de (±)-2-(((cis)-2-aminociclopentil)metil)amino)-4-clorobenzoato de hidrógeno		(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 283/285
29 ^{1,2}	Clorhidrato de (±)-2-(2-(trans-2-aminociclopentil)etil)-4-clorobenzoato de metilo		(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 283/285

¹ Suspensa el material de partida en diclorometano antes de añadir HCl 4 N en dioxano.
² Aísle el compuesto del título mediante precipitación con éter dietílico y filtración.
³ Aísle el compuesto del título mediante concentración de la mezcla de reacción en bruto.
⁴ Suspensa el material de partida directamente en 4.0 M de HCl en dioxano.
⁵ Añada HCl 4 N en dioxano al material de partida a 5 °C y deje calentar a temperatura ambiente.

Preparación 30

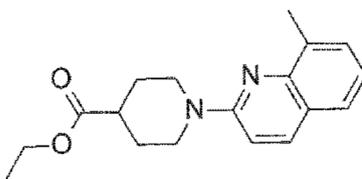
2-(2-((1S,2S)-2-aminociclopentil)etil)benzoato de metilo



- 5 Suspensa 5% de Pd/C (0,82 g, 0,4 mmol) en metanol (20 ml) en un matraz PARR™, a continuación añada clorhidrato de 2-(2-((1S,2S)-2-aminociclopentil)etil)-4-clorobenzoato de metilo (8,0 g, 25 mmol), metanol (180 ml), y trietilamina (14 ml, 99 mmol) a la suspensión. Cierre herméticamente el matraz, purgue, y presurice el matraz a 427 kPa con gas hidrógeno. Vuelva a presurizar el matraz con hidrógeno según sea necesario. Después de 3 horas, filtre la mezcla de reacción. Concentre el filtrado a presión reducida. Diluya el residuo con agua (100 ml) y extraiga con diclorometano (3 x 250 ml). Seque las capas orgánicas combinadas con Na₂SO₄; filtre; recoja el filtrado; y concentre el filtrado para proporcionar el compuesto del título con una pureza del 97% (65 g, 26 mmol, 105%) en forma de un sólido de color blanco. ESMS (m/z) 248 (M+H)⁺

Preparación 31

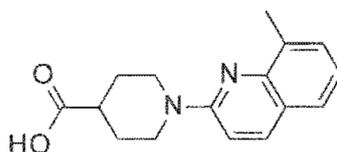
1-(8-metilquinolin-2-il)piperidina-4-carboxilato de etilo



- 5 Combine 2-cloro-8-metil-quinolina (50 g, 281 mmol) y piperidina-4-carboxilato de etilo (67 g, 426 mmol) en DMSO (400 ml). Añada carbonato potásico (80 g, 579 mmol) y caliente la mezcla a 130 °C, a continuación agite durante la noche a 130 °C. Enfríe la mezcla de reacción a temperatura ambiente, diluya con agua (2,0 l), y extraiga con EtOAc (2 x 1,5 l). Combine los extractos; seque con Na₂SO₄; filtre para retirar los sólidos; recoja el filtrado; y concentre para proporcionar un residuo. Somete el residuo a cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 10/90 a 20/80 de hexanos/TBME, para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color naranja, viscoso, (75,5 g, 90%). ESMS (m/z) 299 (M+H)⁺

Preparación 32

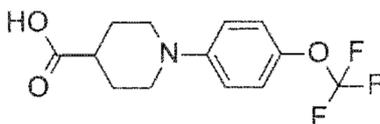
- 10 Ácido 1-(8-metilquinolin-2-il)piperidina-4-carboxílico



- 15 Combine 1-(8-metilquinolin-2-il)piperidina-4-carboxilato de etilo (75,5 g, 253 mmol), tetrahidrofurano (1,0 l) y metanol (500 ml) a continuación añada una solución acuosa de hidróxido sódico 5 M (510 ml, 2,55 mol) a la solución. Agite la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Concentre la mezcla de reacción a presión reducida; diluya con agua (500 ml); y enfríe la mezcla resultante a 5 °C. Acidifique la mezcla a pH 6 - 7 con una solución acuosa de HCl 5 M para inducir la precipitación. Aísle el sólido mediante filtración. Lave el sólido vigorosamente con agua. Seque el sólido en un horno de vacío a 40 °C durante la noche para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (65 g, 95%). ESMS (m/z) 271 (M+H)⁺.

Preparación 33

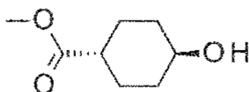
- 20 Ácido 1-(4-(Trifluorometoxi)fenil)piperidina-4-carboxílico



- 25 Combine el ácido piperidina-4-carboxílico (1,00 g, 7,74 mmol), p-bromofenil trifluorometil éter (1,87 g, 7,74 mmol), *tert*-butóxido de sodio (1,86 g, 19,4 mmol), y 1,4-dioxano (77 ml). Arrastre con nitrógeno durante 30 minutos. Añada metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) y mantenga a reflujo durante la noche. Enfríe la reacción a temperatura ambiente. Reparta la mezcla entre agua y EtOAc. Acidifique la capa acuosa a pH 4 con HCl 3 N y extraiga con EtOAc (3 x 100 ml). Lave las capas orgánicas combinadas con una solución acuosa saturada de NaCl; seque con MgSO₄; filtre; recoja el filtrado; y concentre para dar el compuesto del título (1,39 g, 4,81 mmol, 62%). ESMS (m/z) 290 (M+H)⁺.

Preparación 34

- 30 *trans*-4-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de metilo

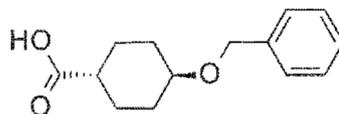


- 35 Añada (trimetilsilil)diazometano (2,0 M en hexanos, 7,6 ml, 15 mmol) por partes durante 15 minutos a una solución de ácido *trans*-4-hidroxiciclohexano-1-carboxílico (2,0 g, 13,8 mmol) en tolueno anhidro (30 ml) y metanol (10 ml). Agite la mezcla durante diez minutos y a continuación añada ácido acético (1,0 mg, 0,017 mmol). Concentre la mezcla para proporcionar un aceite. Seque el aceite a presión reducida durante la noche para proporcionar el compuesto del título

(2,14 g, 97%, ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 4,54 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,83-1,75 (m, 4H), 1,30 (m, 2H), 1,15 (m, 2H).

Preparación 35

Ácido *trans*-4-(benciloxi)ciclohexano-1-carboxílico

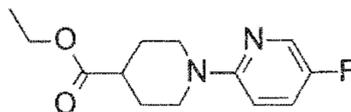


5

Caliente una mezcla precintada de *trans*-4-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de metilo (1,0 g, 6,3 mmol), bencilbromuro (0,76 ml, 6,4 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,5 ml, 14 mmol) a 150 °C durante una hora. Añada HCl 1 N (25 ml) mezcla heterogénea resultante y extraiga con EtOAc (3 x). Seque los extractos orgánicos combinados con MgSO_4 y concentre hasta un aceite de color naranja. Disuelva el aceite de color naranja residual en metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (10 ml). Añada hidróxido sódico 5 N (3,0 ml). Agite la mezcla durante la noche. Neutralice la solución con HCl 5 N (3,0 ml) y concentre a sequedad. Disuelva los sólidos resultantes en EtOAc y agua. Separa las capas, y extraiga la capa acuosa con EtOAc (2 x). Seque los extractos orgánicos combinados con MgSO_4 ; filtre; recoja el filtrado; y concentre para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (1,16 g, 4,95 mmol, 78%). ESMS (m/z) 233 (M-H).

15 Preparación 36

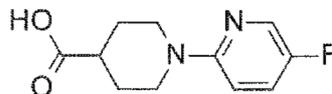
1-(5-fluoropiridin-2-il)piperidina-4-carboxilato de etilo



Combine piperidina 4-carboxilato de etilo (2,8 ml, 18 mmol) y 2,5-difluoropiridina (2,0 ml, 25 mmol) y piridina (2,0 ml) en un recipiente. Cierre herméticamente el recipiente y caliente a 200 °C durante 1 hora. Enfríe la mezcla a temperatura ambiente; diluya la mezcla con agua (15 ml) y EtOAc (50 ml); y separe las fases. Lave la capa de EtOAc con una solución acuosa saturada de NaCl (15 ml). Seque la capa de EtOAc con Na_2SO_4 ; filtre; recoja el filtrado; y concentre la solución para proporcionar un aceite de color pardo. Someta el aceite de color marrón cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice, eluyendo con 90:10 a 70:30 de hexanos:acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,32 g, 9,2 mmol, 52%). ESMS (m/z) 253 (M+H)⁺.

25 Preparación 37

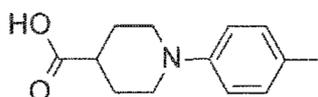
ácido 1-(5-Fluoropiridin-2-il)piperidina-4-carboxílico



Añada una solución acuosa de hidróxido sódico 2,0 M (12 ml, 24 mmol) a una solución de 1-(5-fluoro-2-piridil)piperidina-4-carboxilato de etilo (2,32 g, 9,2 mmol) en tetrahidrofurano (9 ml) y metanol (18 ml). Agite la solución a temperatura ambiente durante 5 horas. Concentre la solución y trate el residuo con una solución acuosa de HCl 5 N (4,8 ml, 24 mmol) Para inducir la precipitación. Filtre la suspensión; recoja el precipitado de color blanco; y seque a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,9 g, 8,4 mmol, 92%). ESMS (m/z) 225 (M+H)⁺.

35 Preparación 38

Ácido 1-(*p*-Tolil)piperidina-4-carboxílico



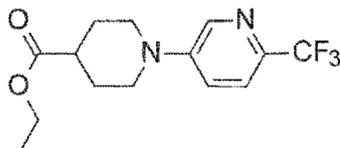
Arrastre 1,4-dioxano (60 ml) con nitrógeno gas durante 10 minutos. Añada ácido isonipecótico (750 mg, 5,81 mmol), 4-bromotolueno (1,0 g, 5,85 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (1,4 g, 13 mmol) a la mezcla. Arrastre de nuevo la mezcla con nitrógeno. Añada metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) a la mezcla y mantenga a reflujo durante la noche en una atmósfera de nitrógeno. Reparta la

40

solución entre EtOAc y agua. Acidifique la capa acuosa con HCl 3 N a pH 4. Extraiga la capa acuosa con EtOAc (3 x 35 ml). Lave los extractos orgánicos combinados con una solución acuosa saturada de NaCl; seque con MgSO₄; recoja el filtrado; y concentre para proporcionar el compuesto del título (545 mg, 2,49 mmol, 43%). ESMS (m/z) 220 (M+H)⁺.

Preparación 39

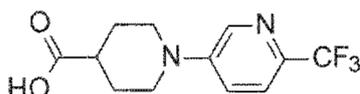
- 5 1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)piperidina-4-carboxilato de etilo



- 10 Añada piperidina 4-carboxilato de etilo (0,93 ml, 6,1 mmol) y 5-fluoro-2-(trifluorometil)piridina (1,0 g, 6,1 mmol). Purgue la mezcla con nitrógeno durante 5 minutos, a continuación caliente a 200 °C en un microondas iniciador BIOTAGE™ durante 90 minutos. Purifique la mezcla de reacción mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 100% de hexanos a 40% de EtOAc en hexanos, para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,27 g, 4,2 mmol, 69%). ESMS (m/z) 303 (M+H)⁺.

Preparación 40

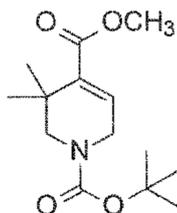
Ácido 1-(6-(Trifluorometil)piridin-3-il)piperidina-4-carboxílico



- 15 Disuelva 1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)piperidina-4-carboxilato de etilo (1,27 g, 4,20 mmol) en metanol (2 ml), tetrahidrofurano (10 ml), y una solución acuosa de NaOH (5 M, 1,68 ml, 8,40 mmol). Agite la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Concentre la mezcla para proporcionar un sólido de color blanco; diluya con agua (20 ml); y ajuste el pH a 5 con HCl 5 N. Concentre la solución para proporcionar un sólido de color blanco. Suspnda el sólido en etanol (100 ml) y filtre para retirar las sales. Concentre el filtrado a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,10 g, 4,01 mmol, 95%). ESMS (m/z) 278 (M+H)⁺.
- 20

Preparación 41

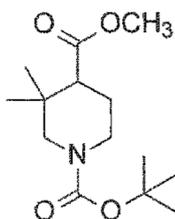
3,3-dimetil-2,6-dihidropiridin-1,4-dicarboxilato de O1-*terc*-butil-O4-metilo



- 25 Añada acetato de paladio (II) (4,40 g, 20,0 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (13,3 g, 22,8 mmol), 3,3-dimetil-4-(trifluorometilsulfonilo)-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (72,0 g, 150 mmol), acetonitrilo anhidro (850 ml), metanol anhidro (570 ml), y trietilamina (36,0 ml, 245 mmol) a autoclave PARR™ de 2 l ajustado con un agitador mecánico. Cierre herméticamente el reactor; purgue; y presurice con monóxido de carbono a 689 kPa. Caliente la mezcla a 65 °C durante 2,25 h; a continuación enfríe la mezcla a temperatura ambiente; y ventee cuidadosamente el recipiente de reacción (*¡Precaución! ¡Gas venenoso!*) Concentre a presión reducida. Combine este material con otros
- 30 cinco lotes de material preparado esencialmente por el mismo procedimiento en escalas similares y someta el material combinado a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0% a 20% TBME en hexanos, para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo con aproximadamente 83% de pureza en masa (260 g, 88%). ESMS (m/z) 214 (M - t-Bu + 2H)⁺.

Preparación 42

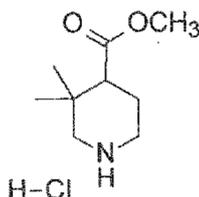
- 35 3,3-dimetilpiperidina-1,4-dicarboxilato de O1-*terc*-butil-O4-metilo



- 5 Suspense paladio (10 % de peso en carbono, 5,4 g, 5,1 mmol) en metanol (700 ml), a continuación añada una solución de 3,3-dimetil-2,6-dihidropiridin-1,4-dicarboxilato de O1-*terc*-butil-O4-metilo (130 g, 396 mmol) en metanol (700 ml). Cierre herméticamente la mezcla en un recipiente; y purgue secuencialmente el recipiente con nitrógeno y a continuación hidrógeno. Presurice el recipiente a 414 kPa de hidrógeno y agite a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Libere la presión y filtre la mezcla para retirar el catalizador. Combine el filtrado con el de otra reacción preparada mediante un procedimiento similar y elimine los disolventes volátiles a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo con aproximadamente un 85% de pureza en masa (240 g, 95%). ESMS (m/z) 216 (M - t-Bu + 2H)⁺.

10 Preparación 43

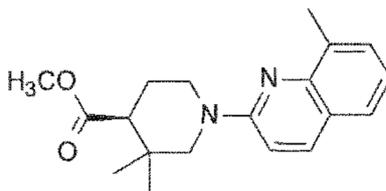
Clorhidrato de 3,3-dimetilpiperidina-4-carboxilato de metilo



- 15 Añada HCl (solución 4,0 M en 1,4-dioxano, 2,0 l, 8,0 mol) a una solución de 3,3-dimetil-piperidina-1,4-dicarboxilato de O1-*terc*-butil-O4-metilo (240 g, 752 mmol) en 1,4-dioxano (500 ml). Agite la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche, a continuación concentre a presión reducida. Diluya el residuo con TBME (500 ml) y aísle los sólidos por filtración. Enjuague la torta de filtro con TBME (2 x 400 ml) y seque los sólidos en un horno de vacío a 35 °C durante la noche para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (144 g, 92%). ESMS (m/z) 172 (M+H)⁺.

Preparación 44

- 20 (-)-(4S)-3,3-dimetil-1-(8-metil-2-quinolil)piperidina-4-carboxilato de metilo

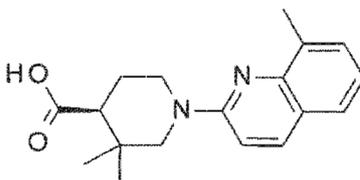


- 25 Combine el clorhidrato de 3,3-dimetilpiperidina-4-carboxilato de metilo (144 g, 693 mmol), 2-cloro-8-metilquinolina (125 g, 704 mmol), DMSO (1,4 l), y K₂CO₃ (210 g, 1,52 mol). Agite la mezcla resultante a 131 ± 1 °C durante la noche. Enfríe la mezcla a temperatura ambiente, filtre para retirar los sólidos; diluya con agua (2 l); y extraiga con EtOAc (2 x 3 l). Lave los extractos orgánicos combinados con agua (3 x 1,5 l); seque con Na₂SO₄; filtre; recoja el filtrado; y concentre a presión reducida. someta el material en bruto resultante a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 25% a 30% (10% de TBME en DCM) en hexanos, para proporcionar el compuesto del título como un racemato. disuelva este material en metanol (7,5 l) y filtre la solución. Etiquete el filtrado como "Solución A" Someta el material a SFC quiral (Chiralpak OJ-H, 50 mm x 250 mm x 5 μm) usando 15% (0.2% de dimetiletilamina en *i*-PrOH) en CO₂ como fase móvil a un caudal de 400 g/min, inyectando 5 ml de Solución A cada 95 segundos hasta que todo el material se ha consumido. Para cada inyección, recoja la primera fracción a eluir (*t_R* = 2,57 min mediante el Procedimiento SFC 1) y descarte la segunda (*t_R* = 3,17 min mediante el Procedimiento SFC 1). Combine las fracciones recogidas con las procedentes de un aislado de una reacción previa y elimine los compuestos volátiles para proporcionar 98 g de clorhidrato de 3,3-dimetilpiperidina-4-carboxilato de metilo en bruto. Recristalice el material a partir del etanol caliente (1,38 l); aísle los cristales por filtración; y seque en un horno de vacío a 40 °C durante la noche para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco (156 g, rendimiento del 43% sobre una base proporcional al lote). ESMS (m/z) 313 (M+H)⁺, [α]_D²⁰ -45° (c 0,21, CH₂Cl₂). ee = >99% como se determinó mediante el Procedimiento SFC 1. Para el Procedimiento SFC 1: Se llevaron a cabo los análisis en una columna Daicel ChiralPak OJ-H (100 mm de longitud, 4,6 mm de diámetro interno, 5 μm de tamaño de partículas). La fase móvil usada es: 8% (20 mM de NH₃ en *i*-PrOH) y 92% de CO_{2(scf)} a una presión de 100 bares (10000 kPa). El
- 30
- 35
- 40

análisis se llevó a cabo a una temperatura de 35 °C y un caudal de 3 ml/minuto. La adquisición de UV (DAD) se realizó a una longitud de onda de 220 nm.

Preparación 45

(-)-ácido (4S)-3,3-Dimetil-1-(8-metil-2-quinolil)piperidina-4-carboxílico.



5

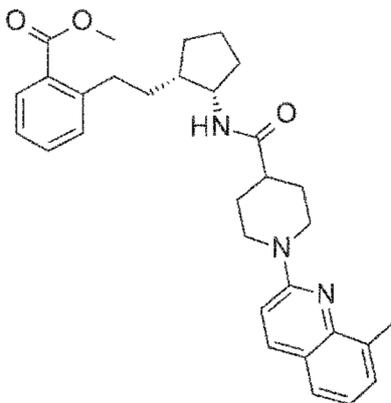
Trate el (4S)-3,3-dimetil-1-(8-metil-2-quinolil)piperidina-4-carboxilato de metilo (154 g, 493 mmol) con ácido sulfúrico (10% v/v en agua, 2,31 l, 2,75 mol). Caliente la mezcla a reflujo con agitación durante la noche. Enfríe la mezcla a temperatura ambiente, a continuación añada NaOH (50 % en peso en agua) hasta que el pH alcanza 13. Añada TBME (500 ml) para dar una mezcla trifásica. Desde la parte superior a la parte inferior, etiquete las capas "Capa A", "Capa B", y "Capa C". Retire la Capa C. Añada agua a las Capas A y B, (600 ml) a continuación, deje a un lado la capa orgánica. Combine la capa acuosa con la Capa C. Extraiga la Capa C con TBME (500 ml) y a continuación deje a un lado la capa orgánica. Añada HCl (5,0 M en agua) a la Capa C hasta que el pH alcance 6,5. Extraiga la Capa C con TBME (2 x 400 ml). Combine todos los extractos orgánicos; seque con MgSO₄; filtre; recoja el filtrado; y concentre a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un 96% de pureza (145 g, 95%). ESMS (m/z) 299 (M+H)⁺, [α]²⁰_D -59,6° (c 3,12, CH₃OH).

10

15

Preparación 46

2-(2-((1S,2S)-2-(1-(8-metilquinolin-2-il)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)etil)benzoato de metilo



20

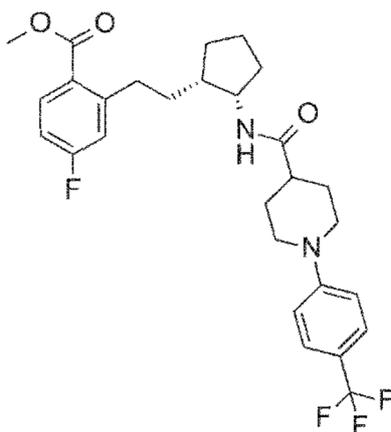
25

30

Disuelva el 2-(2-((1S, 2S)-2-aminociclopentil)etil)benzoato de metilo (6,5 g, 26 mmol, 97% de pureza) y ácido 1-(8-metilquinolin-2-il)piperidina-4-carboxílico (7,8 g, 29 mmol) en diclorometano (350 ml). Enfríe la mezcla a 0 °C y añada diisopropiletilamina (10 ml, 57 mmol). Añada ácido 1-propanofosfónico cíclico anhídrido (50 % en peso en EtOAc 25 ml, 41,6 mmol) a una velocidad para mantener la temperatura interna de la reacción entre 0 °C y 4 °C. Permita que la reacción se caliente a temperatura ambiente durante la noche. Vierta cuidadosamente la mezcla en una solución acuosa de NaHCO₃ (1,0 l). Separe las capas y extraiga la capa acuosa con diclorometano (500 ml). Combine las capas orgánicas; lave las capas orgánicas combinadas con una solución acuosa saturada de NaCl (200 ml); seque con Na₂SO₄; filtre; recoja el filtrado; y concentre el filtrado para proporcionar un residuo. Somete el residuo a cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 20 a 29% de TBME en una mezcla 1:1 de diclorometano y hexanos. Vuelva a purificar las fracciones mixtas mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de diclorometano en 25% de TBME en diclorometano para dar el compuesto del título (10,8 g, 84%). ESMS (m/z) 500 (M+H)⁺

Preparación 47

4-fluoro-2-(2-((1S,2S)-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)etil)benzoato de metilo

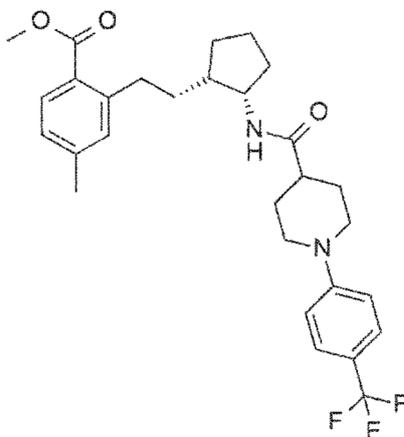


5 Combine el clorhidrato 2-(2-((1S,2S)-2-aminociclopentil)etil)-4-fluorobenzoato de metilo (0,15 g, 0,50 mmol), ácido 1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carboxílico (0,14 g, 0,52 mmol), y EtOAc (5 ml). Añada diisopropiletilamina (0,26 ml, 1,5 mmol) y ácido 1-propanofosfónico cíclico anhídrido (solución al 50% en EtOAc, 0,51 ml, 0,99 mmol). Agite la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Diluya la reacción con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y agite durante treinta minutos. Diluya la capa orgánica con EtOAc (10 ml) y reparta. Lave los compuestos orgánicos de nuevo con una solución acuosa saturada de NaHCO₃; seque con MgSO₄; filtre y recoja el filtrado; y concentre hasta un sólido de color blanco. Someta el residuo cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 10% a 50% de EtOAc en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,127 mg, 0,24 mmol, 49%). ESMS (m/z) 521 (M+H)⁺.

10

Preparación 48

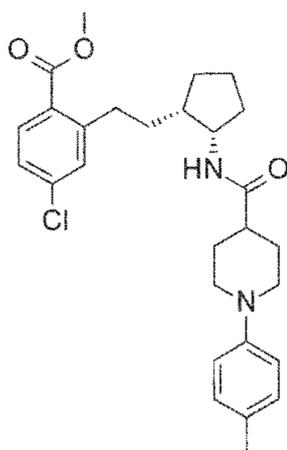
4-metil-2-(2-((1S,2S)-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)etil)benzoato de metilo



15 Prepare el compuesto del título esencialmente de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 48. ESMS (m/z) (M+1)⁺ 517

Preparación 49

4-cloro-2-(2-((1S,2S)-2-(1-(p-tolil)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)etil)benzoato de metilo



- 5 Combine el clorhidrato de 2-(2-((1S,2S)-2-aminociclopentil)etil)-4-clorobenzoato de metilo (100 mg, 0,314 mmol), Ácido 1-(p-tolil)piperidina-4-carboxílico (75 mg, 0,342 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidratado (12 mg, 0,087 mmol) en diclorometano (5 ml) y trietilamina (0,150 ml, 1,08 mmol) para proporcionar una suspensión. Añada EDCI (100 mg, 0,52 mmol). Agite la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Someta la mezcla a cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 50/50 de EtOAc/heptano, para proporcionar el compuesto del título (95 mg, 0,196 mmol, 62%). ESMS (m/z) 483 (M+H)⁺ en forma de un sólido de color blanco.

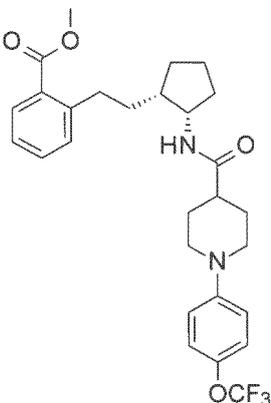
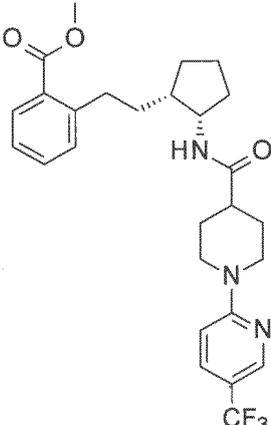
Prepare los siguientes compuestos en la Tabla 3 esencialmente de acuerdo con el procedimiento relacionado anteriormente para la Preparación 49.

10

Tabla 3

Prep. N.º	Nombre químico	Estructura	ESMS (m/z) (M+1) ⁺
50 ¹	4-cloro-2-(2-((1S,2S)-2-(1-(5-fluoropiridin-2-il)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)etil) benzoato de metilo		488
51	2-(2-((1S,2S)-2-((trans)-4-(benciloxi) ciclohexano-1-carboxamido)ciclopentil)etil)-4-clorobenzoato de metilo		498

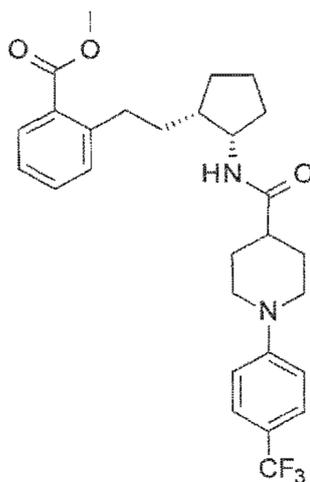
(continuación)

Prep. N.º	Nombre químico	Estructura	ESMS (m/z) (M+1) ⁺
52 ³	2-(2-((1S,2S)-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)etil)benzoato de metilo		519
53 ²	2-(2-((1S,2S)-2-(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)etil)benzoato de metilo		504

¹ Cromatografía con un gradiente de elución de 95:5 a 50:50 de hexanos:acetato de etilo.² Cromatografía con un gradiente de elución de 100:0 a 50:50 hexanos:acetato de etilo.

Preparación 54

2-(2-((1S,2S)-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)etil)benzoato de metilo



- 5 Combine el clorhidrato de 2-(2-((1S,2S)-2-aminociclopentil)etil) benzoato de metilo (0,25 g, 0,88 mmol), ácido 1-(4-(trifluorometil)fenil) piperidina-4-carboxílico (0,25 g, 0,88 mmol), y dimetilformamida (4,4 ml). Añada BOP (0,52 g, 1,1 mmol) y trietilamina (0,43 ml, 3,1 mmol). Agite la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Diluya con agua y extraiga con EtOAc (3 x 20 ml). Lave los extractos orgánicos combinados con solución acuosa saturada de cloruro sódico; y seque con MgSO₄; filtre; recoja el filtrado; y concentre a presión reducida. Someta el residuo

concentrado cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 10/90 a 75/25 de EtOAc/hexanos, para proporcionar el compuesto del título (0,3 g, 70%). ESMS (m/z) 503 (M+H)⁺.

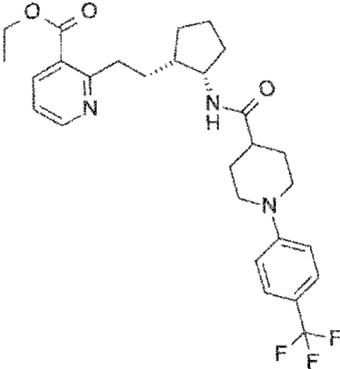
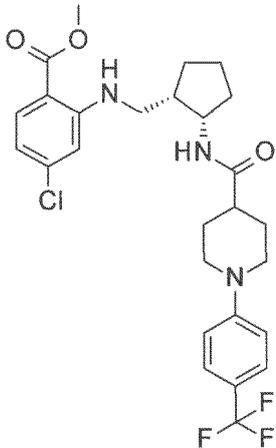
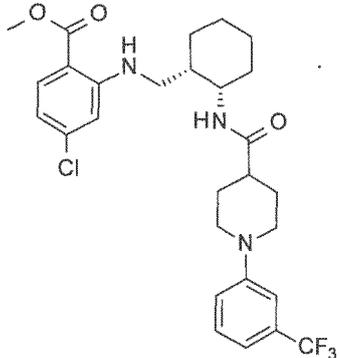
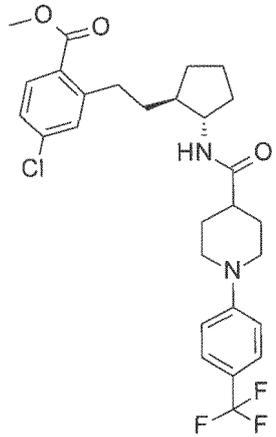
Prepare los siguientes compuestos en la Tabla 4 esencialmente de acuerdo con el procedimiento relacionado anteriormente para la Preparación 54.

5

Tabla 4

Prep. N.º	Nombre químico	Estructura	ESMS (m/z) (M+1) ⁺
55 ¹	4-cloro-2-(2-((1S,2S)-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)etil)benzoato de metilo		(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 537/539
56 ^{2,3}	4-cloro-2-(2-((1S,2S)-2-(1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)etil)benzoato de metilo		(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 538/540
57 ⁴	4-cloro-2-(2-((1S,2S)-2-((S)-3,3-dimetil-1-(8-metilquinolin-2-il)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)etil)benzoato de metilo		(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 562/564

(continuación)

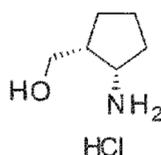
Prep. N.º	Nombre químico	Estructura	ESMS (m/z) (M+1) ⁺
58 ^{2,5}	2-(2-(((1S,2S)-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil) piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)etil) nicotinato de etilo		518
59 ⁶	4-cloro-2-(((1S,2S)-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)metil)amino)benzoato de metilo		³⁵ Cl/ ³⁷ Cl 537/539
60 ^{2,7}	2-[[[(1S,2S)-2-aminociclohexil] metilamino]-4-clorobenzoato de metilo		³⁵ Cl/ ³⁷ Cl 552/554
616	(±)-4-cloro-2-(2-(trans-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)etil)benzoato de metilo		³⁵ Cl/ ³⁷ Cl 536/538

(continuación)

Prep. N.º	Nombre químico	Estructura	ESMS (m/z) (M+1) ⁺
¹ Lleve a cabo la cromatografía usando un gradiente de 0:100 a 25:75 de diclorometano:EtOAc. ² Use diisopropiletamina como la base. ³ Lleve a cabo la cromatografía usando un gradiente de 10:90 a 20:80 de hexanos: EtOAc. ⁴ Lleve a cabo la cromatografía usando un gradiente de 10:90 a 0:100 de hexanos: EtOAc. ⁵ Lleve a cabo la cromatografía usando un gradiente de 0:100 a 50:50 de diclorometano:acetato de etilo. ⁶ Lleve a cabo la cromatografía usando un gradiente de 10:90 a 0:100 de hexanos: EtOAc. Después de la cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice, purifique el residuo mediante cromatografía en fase inversa, eluyendo con acetonitrilo y agua modificada con ácido fórmico al 0,1% para dar el compuesto del título. ⁷ Purifique el residuo en bruto dos veces mediante cromatografía en columna usando 100:0 a 85:15 de diclorometano:acetato de etilo como eluyente. Purifique el residuo resultante de nuevo mediante cromatografía en columna usando un gradiente de 100:0 a 10:90 de diclorometano:EtOAc.			

Preparación 62

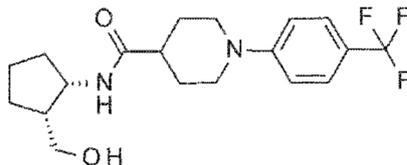
Clorhidrato de ((1R,2S)-2-Aminociclopentano)metanol



- 5 Combine ((1S,2R)-2-(hidroximetil)ciclopentil)carbamato de *tert*-butilo (1,15 g, 5,34 mmol) y HCl (4,0 M en dioxano, 62 ml). Agite la solución a temperatura ambiente durante dos horas y a continuación concentre a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (802 mg, 5,29 mmol). ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 3,00 (dd, *J* = 11,2, 4,9 Hz, 1H), 2,94-2,84 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 1H), 1,49-1,29 (m, 1H), 1,14-0,72 (m, 5 H).

Preparación 63

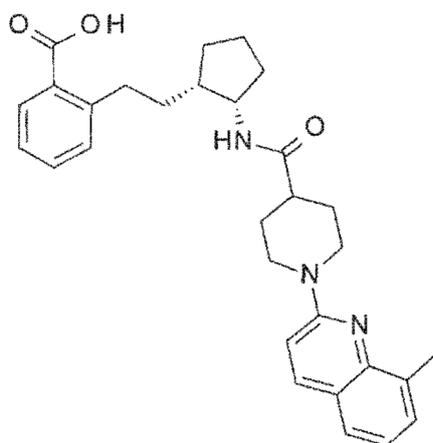
- 10 *N*-((1S,2R)-2-(Hidroximetil)ciclopentil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carboxamida



- 15 Disuelva el clorhidrato de ((1R,2S)-2-aminociclopentil)metanol (200 mg, 1,3 mmol) en dimetilformamida (6,6 ml) y añada ácido 1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carboxílico (360 mg, 1,32 mmol), diisopropiletamina (1,38 ml, 7,91 mmol) y hexafluorofosfato de 0-(7-Azobenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (601 mg, 1,58 mmol). Agite la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Diluya la mezcla con EtOAc y lave la mezcla resultante secuencialmente con una solución acuosa de HCl 1 N, una solución acuosa saturada de NaHCO₃, una solución acuosa al 5% de LiCl, y una solución acuosa saturada de NaCl. Seque la fase orgánica con Na₂SO₄; filtre, recoja el filtrado; y concentre a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (600 mg, 98%). ESMS (m/z) 371 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 1

Ácido 2-(2-((1S,2S)-2-(1-(8-Metilquinolin-2-il)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)etil)benzoico

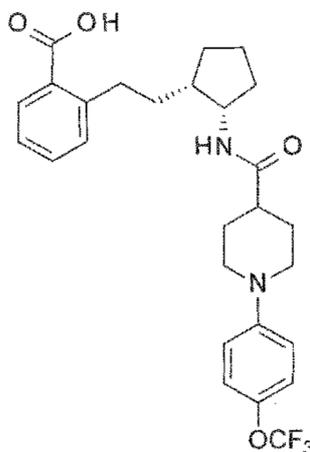


Disuelva el 2-(2-((1S,2S)-2-(1-(8-metilquinolin-2-il)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)etil)benzoato de metilo (10,7 g, 21,4 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) y metanol (100 ml). Añada gota a gota una solución acuosa de hidróxido sódico 5 M (45 ml, 225 mmol) a la mezcla. Agite la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche.

5 Caliente la mezcla de reacción a 35 °C y agite durante 8 horas más. Enfríe la mezcla a temperatura ambiente y concentre esta a presión reducida. Diluya el residuo con agua (500 ml) y acidifique la mezcla resultante a pH 6-7 con HCl 1 N. Aísle el precipitado sólido mediante filtración y lave la torta de filtro vigorosamente con agua. Seque el sólido para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (10 g, 96%). ESMS (m/z) 486 (M+H)⁺

10 Ejemplo 2

Ácido 2-(2-((1S,2S)-2-(1-(4-(Trifluorometoxi)fenil)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)etil)benzoico

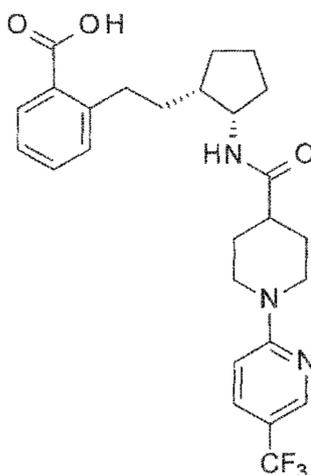


Añada una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N (0,70 ml, 1,4 mmol) a una solución de 2-(2-((1S,2S)-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)etil) benzoato de metilo (135 mg, 0,260 mmol) en metanol (2,0 ml) y tetrahidrofurano (2,0 ml). Caliente la mezcla a 70 °C. Después de tres horas, añada una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N (0,70 ml, 1,4 mmol). Caliente la mezcla a 70 °C durante una hora más. Añada HCl 5 N (0,56 ml). Concentre la mezcla a sequedad. Triture los sólidos con una pequeña cantidad de metanol y a continuación añada agua. Recoja los sólidos por filtración al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un 93% de pureza mediante LCMS (114 mg, 0,20 mmol, 81%). ESMS (m/z) 505 (M+H)⁺.

15

20 Ejemplo 3

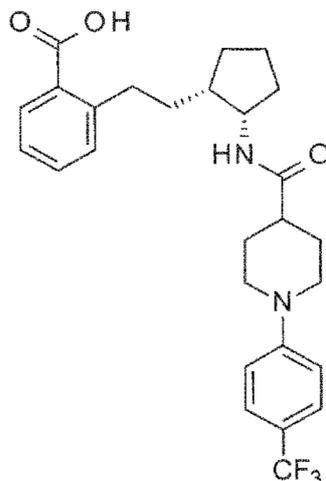
Ácido 2-(2-((1S,2S)-2-(1-(5-(Trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)etil)benzoico



- 5 Añada una solución acuosa de hidróxido sódico 5 N (2 ml, 10 mmol) a una solución de 2-(2-((1S,2S)-2-(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)etil)benzoato de metilo (700 mg, 1,39 mmol) en metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (10 ml). Caliente la mezcla a 70 °C. Después de tres horas, añade una solución acuosa de hidróxido sódico 5 N (2 ml, 10 mmol). Caliente la reacción a 70 °C durante dos horas más. Añada HCl 5 N (4 ml) y concentre a sequedad. Triture los sólidos con una pequeña cantidad de metanol y a continuación añade agua. Recoja los sólidos por filtración al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (551 mg, 1,13 mmol, 82%). ESMS (m/z) 490 (M+H)⁺.

Ejemplo 4

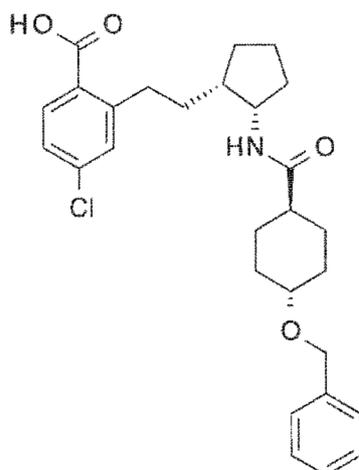
- 10 Ácido 2-(2-((1S,2S)-2-(1-(4-(Trifluorometil)fenil)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)etil)benzoico



- 15 Disuelva el 2-(2-((1S,2S)-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)etil)benzoato de metilo (0,3 g, 0,6 mmol) en metanol (3 ml) y tetrahidrofurano (10 ml). Añada hidróxido de litio (0,5 M en agua, 5 ml, 2 mmol). Caliente la mezcla a 45 °C durante la noche. Enfríe la mezcla a temperatura ambiente y retire los compuestos volátiles en un rotavapor. Acidifique la solución con HCl 5 N para inducir la precipitación. Recoja el precipitado; lave con agua; y seque al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,31 g, 0,63 mmol, 100%). ESMS (m/z) 489 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

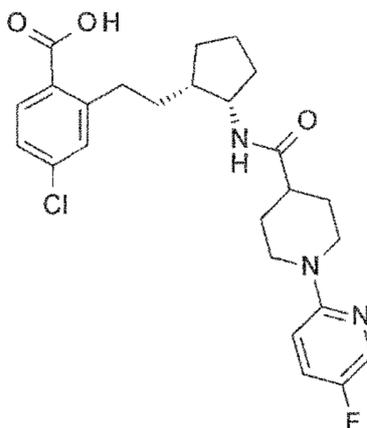
Ácido 2-(2-((1S,2S)-2-((trans)-4-(Benciloxi)ciclohexano-1-carboxamido)ciclopentil)etil)-4-clorobenzoico



5 Añada una solución acuosa de hidróxido sódico 4 N (2,0 ml) a una solución de 2-(2-((1S,2S)-2-((trans)-4-(benziloxi)ciclohexano-1-carboxamido)ciclopentil)etil)-4-clorobenzoato de metilo (518 mg, 1.04 mmol) en metanol (5 ml) y tetrahidrofurano (4 ml). Caliente la mezcla a 70 °C. Después de 3 horas, añada una solución acuosa de HCl 5 N (2 ml) y concentre a sequedad. Triture los sólidos con una pequeña cantidad de metanol y a continuación añada agua. Recoja los sólidos mediante filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (425 mg, 0,878 mmol, 84%). ESMS (m/z) (³⁵Cl/³⁷Cl) 484/486 (M+H)⁺.

Ejemplo 6

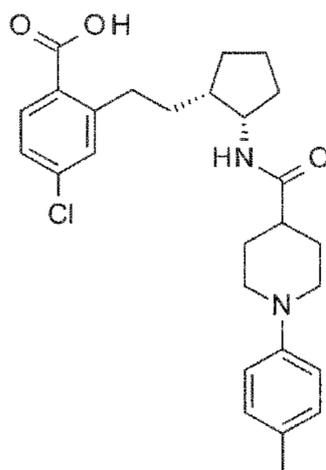
Ácido 4-Cloro-2-(2-((1S,2S)-2-(1-(5-fluoropiridin-2-il)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)etil)benzoico



10 Añada solución acuosa de hidróxido sódico 2,0 M (0,4 ml, 0,8 mmol) a una solución de 4-cloro-2-(2-((1S,2S)-2-(1-(5-fluoropiridin-2-il)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)etil) benzoato de metilo (80 mg, 0,16 mmol) en tetrahidrofurano (1,0 ml) y metanol (2 ml). Caliente la mezcla a 52 °C durante 6,5 horas. Enfrie la mezcla de reacción y concentre a presión reducida. Trate la mezcla con hielo y acidifique a pH 4 usando HCl 1,0 N. Diluya la mezcla con una solución acuosa saturada de NaCl (15 ml) y extraiga con EtOAc (20 ml). Seque el extracto orgánico con Na₂SO₄; filtre; recoja el filtrado; y concentre a presión reducida. Triture la goma resultante con un volumen mínimo de éter dietílico y aisle el sólido de color blanco resultante por filtración para proporcionar el compuesto del título (77 mg, 0,16 mmol, 100%). ESMS (m/z) (³⁵Cl/³⁷Cl) 474/476 (M+H)⁺.

Ejemplo 7

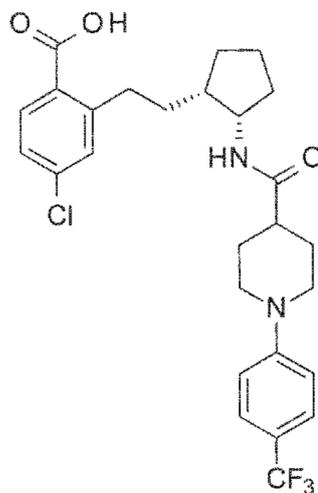
20 Ácido 4-Cloro-2-(2-((1S,2S)-2-(1-(p-tolil)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)etil)benzoico



5 Añada una solución acuosa de hidróxido sódico 5,0 N (1,0 ml, 5,0 mmol) a una solución de 4-cloro-2-(2-((1S,2S)-2-(1-(p-tolil)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)etil)benzoato de metilo (95 mg, 0,196 mmol) en metanol (2 ml) y tetrahidrofurano (2 ml). Caliente la mezcla a 70 °C durante 4 horas. Añada una solución acuosa de HCl 5 N (1,0 ml) y retire los compuestos volátiles para proporcionar un sólido. Triture el sólido con una pequeña cantidad de metanol y a continuación añada agua. Recoja el sólido de color beige mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 0,13 mmol, 65%). ESMS (m/z) (³⁵Cl/³⁷Cl) 469/471 (M+H)+.

Ejemplo 8

Ácido 4-Cloro-2-(2-((1S,2S)-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)etil)benzoico

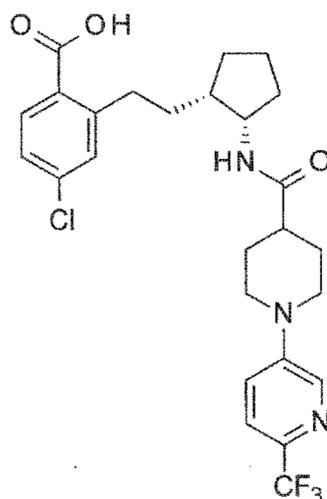


10 Disuelva el 4-cloro-2-(2-((1S,2S)-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)etil)benzoato de metilo (1,4 g, 2,61 mmol) en tetrahidrofurano (26 ml). Añada una solución acuosa de LiOH (0,5 M, 21 ml). Caliente la mezcla a 110 °C durante 2 horas y a continuación caliente a 100 °C durante 3,5 horas. Permita que la mezcla enfríe a temperatura ambiente y agite durante la noche. Caliente la mezcla a 100 °C hasta que todo el material de partida se ha consumido (aproximadamente 5 horas). Enfríe la reacción a temperatura ambiente y evapore el disolvente.

15 Acidifique el residuo a pH 5 con una solución acuosa de HCl 5 N. Recoja el precipitado de color blanco resultante; lave con agua; y seque al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,34 g, 2,56 mmol, 98 %). ESMS (m/z) (³⁵Cl/³⁷Cl) 523/525 (M+H)+.

Ejemplo 9

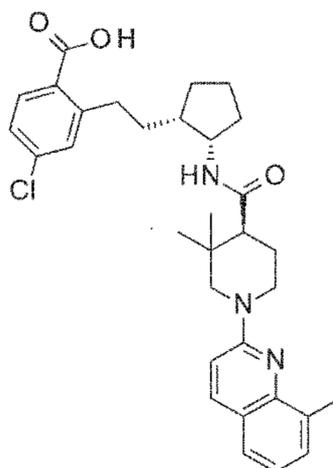
20 ácido 4-cloro-2-(2-((1S,2S)-2-(1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)etil)benzoico



- 5 Añada una solución acuosa de NaOH (1,0 M, 0,5 ml) a una solución de 4-cloro-2-(2-((1S,2S)-2-(1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)etil)benzoato de metilo (58 mg, 0,11 mmol) en metanol (3,0 ml). Caliente la mezcla a 50 °C y agite durante la noche. Añada una solución acuosa de HCl (5 M, 0,5 ml). Concentre a presión reducida. Retire azeotrópicamente agua con tolueno. Suspenda el residuo en 20% de tetrahidrofurano en EtOAc (10 ml); lave con una solución acuosa saturada de NaCl (10 ml); seque con MgSO₄; filtre; recoja el filtrado; y concentre a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (51 mg, 0,097 mmol, 90%). ESMS (m/z) (³⁵Cl/³⁷Cl) 524/526 (M+H)⁺.

Ejemplo 10

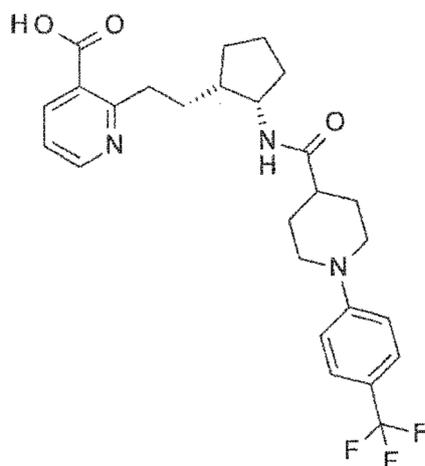
- 10 Ácido 4-Cloro-2-(2-((1S,2S)-2-((S)-3,3-dimetil-1-(8-metilquinolin-2-il)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)etil)benzoico



- Disuelva el 4-cloro-2-(2-((1S,2S)-2-((S)-3,3-dimetil-1-(8-metilquinolin-2-il)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)etil)benzoato de metilo (284 mg, 0,505 mmol) en metanol (3 ml) y tetrahidrofurano (3 ml). Añada una solución acuosa de LiOH (0,5 M, 5 ml). Caliente la mezcla a 50 °C durante la noche. Concentre la solución.
- 15 Acidifique la mezcla acuosa a pH 1 usando una solución acuosa de HCl 1 N. Diluya la mezcla con agua (20 ml) y agite durante 30 minutos. Aísle el precipitado de color ligeramente amarillo por filtración y seque empujando aire a través de la torta de filtro para proporcionar el compuesto del título (174 mg, 0,318 mmol, 63%). ESMS (m/z) (³⁵Cl/³⁷Cl) 548/550(M+H)⁺. ¹H RMN (400,13 MHz, d₆-DMSO) δ 7,91 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,70-7,68 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,23-7,17 (m, 3H), 7,05 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,63-4,60 (m, 1H), 4,23-4,20 (m, 1H), 4,09 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,03-3,00 (m, 2H), 2,83-2,82 (m, 2H), 2,39-2,27 (m, 1H), 1,89-1,87 (m, 11H), 0,96 (s, 3H), 0,91 (s, 3H).
- 20

Ejemplo 11

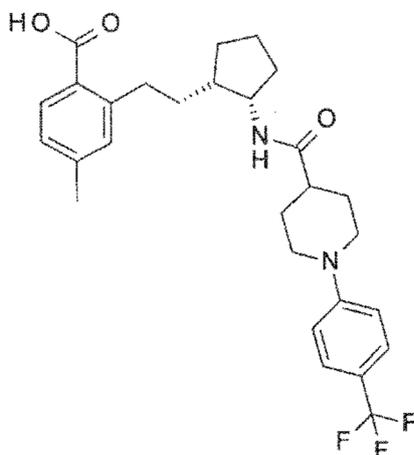
Ácido 2-(2-((1S,2S)-2-(1-(4-(Trifluorometil)fenil)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)etil)nicotínico



Disuelva el 2-(2-((1S,2S)-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)etil)nicotinato de etilo (146 mg, 0,282 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y metanol (1 ml). Añada una solución acuosa de hidróxido de litio 0,5 M (1,5 ml, 0,75 mmol). Cierre herméticamente el recipiente y caliente el recipiente cerrado herméticamente a 45 °C durante la noche. Enfríe la mezcla a temperatura ambiente y concentre para retirar los compuestos orgánicos volátiles. Acidifique la mezcla a pH 3 con una solución acuosa de HCl 1 N y recoja el precipitado resultante por filtración. Acidifique además el filtrado a pH 1 para obtener una goma de color amarillo. Combine Todas las soluciones y aísle y concentre. Someta el residuo a cromatografía en columna en fase inversa, eluyendo con un gradiente de 10% a 55% de acetonitrilo y agua modificada con 10 mM de (NH₄)₂CO₃ y 5% de metanol, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (50 mg, 0,10 mmol, 36%). ESMS (m/z) 490 (M+H)⁺.

Ejemplo 12

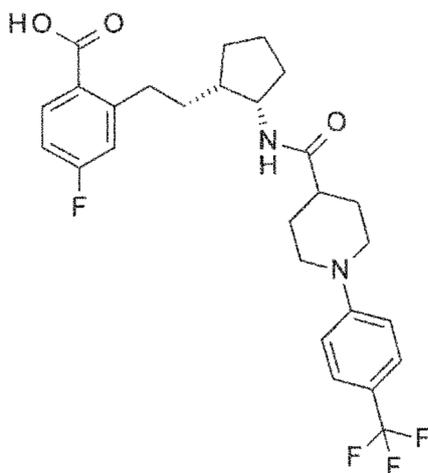
Ácido 4-Metil-2-(2-((1S,2S)-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)etil)benzoico



Disuelva el 4-metil-2-(2-((1S,2S)-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)etil)benzoato de etilo (369 mg, 0,714 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y metanol (10 ml) Añada una solución acuosa de hidróxido de litio (0,5 M, 15 ml). Caliente la mezcla a 45 °C y agite durante la noche. Después de 22 horas, aumente la temperatura a 70 °C durante una hora, a continuación almacene la mezcla a 4 °C hasta que se reanude el calentamiento. Caliente la reacción a 55 °C durante 5 horas. Concentre la mezcla, añada HCl 5 N para acidificar la mezcla a pH 1. Agite durante 20 minutos. Aísle el precipitado blanco por filtración. Seque el sólido en una cámara de vacío a 40 °C para proporcionar el compuesto del título (338 mg, 0,672 mmol, 94%). ESMS (m/z) 503 (M+H)⁺.

Ejemplo 13

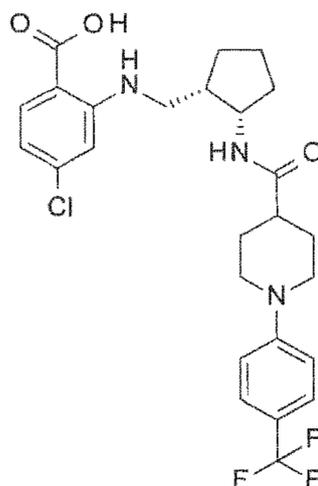
Ácido 4-fluoro-2-(2-((1S,2S)-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)etil)benzoico



- 5 Disuelva el 4-fluoro-2-(2-(((1S,2S)-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)etil)benzoato de metilo (127 mg, 0.244 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml), metanol (1 ml) y una solución acuosa de hidróxido de litio (0.5 M, 1.5 ml). Caliente la solución a 45 °C durante la noche. Concentre parcialmente la solución para retirar los extractos orgánicos lleve la solución acuosa a pH 1 con HCl. Aísle el precipitado blanco por filtración y seque empujando aire a través del precipitado para dar el compuesto del título (116 mg, 0,229 mmol, 94%). ESMS (m/z) 507 (M+H)⁺.

Ejemplo 14

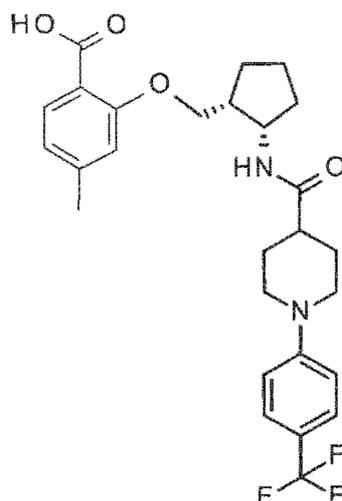
Ácido 4-Cloro-2-(((1S,2S)-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)metil)amino)benzoico



- 10 Disuelva el 4-cloro-2-(((1S,2S)-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)metil)amino)benzoato de metilo (0,25 g, 0,46 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (1 ml) Añada hidróxido sódico acuoso 5,0 M (0,19 ml, 0,93 mmol). Cierre herméticamente el recipiente y caliente un microondas Biotage Initiator™ a 100 °C durante 30 minutos. Diluya la mezcla con agua (50 ml) y añada un segundo lote de ácido 4-cloro-2-(((1S,2S)-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)metil)amino)benzoico (0,29 g, 0,52 mmol) preparado de una manera análoga. Añada una solución acuosa de HCl 1,0 N a la solución agitando vigorosamente hasta que el pH alcanza 7. Aísle el precipitado por filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,50 g, 0,95 mmol, 84% de rendimiento global). ESMS (m/z) (³⁵Cl/³⁷Cl) 537/539 (M+H)⁺.
- 15

Ejemplo 15

Ácido 4-Metil-2-(((1R,2S)-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)metoxi)benzoico



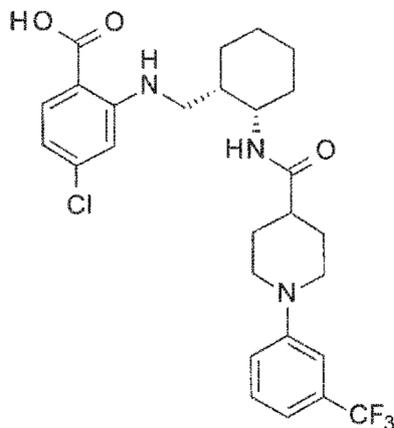
- 5 Combine ácido 2-fluoro-4-metilbenzoico (50 mg, 0,32 mmol) y *N*-((1*S*,2*R*)-2-(hidroximetil)ciclopentil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carboxamida (141 mg, 0,324 mmol) y tetrahidrofurano (3,24 ml). Añada hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 97 mg, 2,43 mmol) por partes. Caliente la mezcla a reflujo durante la noche. Enfríe la mezcla a temperatura ambiente. Diluya con EtOAc y separe las fases orgánica y acuosa. Seque la fase orgánica con Na₂SO₄; filtre; recoja el filtrado; y concentre a presión reducida. someta el residuo a cromatografía en columna ultrarrápida en fase inversa, eluyendo con 10% a 100% de acetonitrilo en agua. Recoja las fracciones deseadas. Retire los disolventes y seque el residuo resultante al vacío a 50 °C para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (59,4 mg, 0,117 mmol, 36%). ESMS (m/z) 505 (M+H)⁺.
- 10 Prepare los siguientes compuestos en la Tabla 5 esencialmente de acuerdo con el procedimiento relacionado anteriormente para el Ejemplo 15.

Tabla 5

Ej. N.º	Nombre químico	Estructura	ESMS (m/z) (M+1) ⁺
16	Ácido 2-(((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(1-(4-(Trifluorometil)fenil)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)metoxi)benzoico		481
17	Ácido 4-Cloro-2-(((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)metoxi)benzoico		(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 525/527

Ejemplo 18

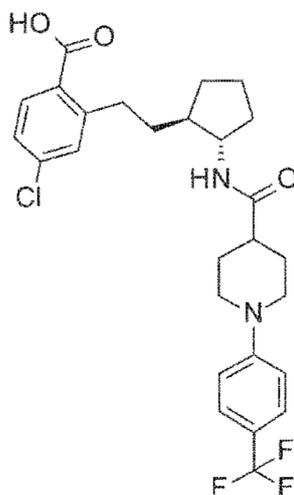
Ácido 4-Cloro-2-[[[(1S,2S)-2-[[1-[3-(trifluorometil)fenil]piperidina-4-carbonil]amino]ciclohexil]metilamino]benzoico



- 5 Disuelva 4-cloro-2-[[[(1S,2S)-2-[[1-[3-(trifluorometil)fenil]piperidina-4-carbonil]amino]ciclohexil]metilamino]benzoato de metilo (0,046 g, 0,083 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml), y metanol (1 ml). Añada hidróxido sódico 5 N en agua (1,00 ml, 5,00 mmol). Agite durante la noche. Acidifique la mezcla a pH 7 usando una solución acuosa de cloruro de hidrógeno 1 N. Concentre la mezcla a presión reducida hasta un volumen de ~3 ml. Recoja el sólido por filtración y lave el sólido con agua. Seque el sólido en un horno de vacío a 50 °C durante la noche para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,032 g, 71%). ESMS (m/z) (³⁵Cl/³⁷Cl) 538/540 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 19

Ácido (±)-4-Cloro-2-(2-(*trans*-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)etil)benzoico



- 15 Disuelva 4-cloro-2-(2-(*trans*-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carboxamido)ciclopentil)etil)benzoato de metilo (0,046 g, 0,085 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y MeOH (0,5 ml). Añada una solución acuosa de hidróxido sódico 5 M (0,034 ml, 0,17 mmol). Agite la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Diluya con agua (5 ml) y ajuste el pH a 4 mediante la adición gota a gota de una solución acuosa de HCl 0,1 M. Extraiga la capa acuosa con EtOAc (3 x 10 ml). Combine los extractos orgánicos; lave con salmuera (25 ml); seque con MgSO₄; filtre; recoja el filtrado; y concentre a presión reducida para formar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,041 g, 89%). ESMS (m/z) (³⁵Cl/³⁷Cl) 523/525 (M+H)⁺.

20 Ensayos biológicosEnsayo de inhibición de la enzima mPGES-1 humana

- 25 mPGES-1 humana (Invitrogen™ (n.º de Catálogo 97002RG, clon ID 6374722)) se subclonó en pcADN3.1 y se expresó transitoriamente en células HEK-293E. Se prepararon microsomas a partir de aglomerados celulares basándose en los procedimientos publicados (Oullet y col., Purification and characterization of recombinant microsomal prostaglandin E synthase-1, Protein Expression and Purification, 26 páginas 489-495 (2002); y Thoren y col., Human Microsomal Prostaglandin E Synthase-1, J. Biol Chem. 278(25) pp 22199-22209 (2003)). en resumen, los aglomerados se

colocaron en tampón de homogeneización (Tris-HCl 15 mM, pH 8,0; sacarosa 0,25 M; ácido etilendiaminatetraacético 0,1 mM (EDTA); glutatión 1 mM) y se sonicó 5 x 30 segundos en hielo. Se centrifugó el homogenado a 5.000 x g durante 10 minutos a 4 °C. La fracción de sobrenadante se decantó y cargó en tubos Beckman Quick-Seal® y se centrifugaron a 150.000 x g durante 90 minutos a 4 °C. La fracción de sobrenadante se descartó mediante decantación y los aglomerados se volvieron a suspender en tampón de ensayo (fosfato de sodio 10 mM, pH 7,0; glicerol al 10%; glutatión 2,5 mM; Complete Protease Inhibitor Cocktail™ (Roche)). Se determinó la concentración de proteína usando el reactivo Pierce Coomassie Plus™.

Para el ensayo enzimático, los microsomas se diluyeron en tampón de ensayo y se añadieron 14 µl/pocillo de la solución resultante a los pocillos de una placa de ensayo de 384 pocillos. Se generaron placas de dilución de compuestos (Nunc n.º de catálogo 249944) en un Tecan_MC384™, y se añadieron 4 µl/pocillo a las placas de ensayo. La prostaglandina H₂ (PGH₂) se diluye en tampón de ensayo inmediatamente antes de usar y se añadieron 14 µl/pocillo a las placas de ensayo. Las concentraciones finales son de 6,52 µg/ml de microsomas y 1,67 µM PGH₂. Después de una incubación de 2,5 minutos a temperatura ambiente, se añadieron 2,5 µl/pocillo de 1 mg/ml de SnCl₂ en HCl 0,5 N para detener la reacción. Cinco µl de la reacción detenida se transfirieron a una placa de 384 pocillos que contenía 45 µl de ácido fórmico al 0,1%, y las placas se almacenaron a -80 °C. Las placas se enviaron a Agilent Technologies, antes Biocius Lifesciences (Wakefield, MA 01880) para el análisis de CL/EM convencional para la PGE₂. Los datos se usaron para calcular la CI₅₀ (µM). Los compuestos de los Ejemplos inhiben la mPGES-1 humana con un valor µM de la CI₅₀ de menos 100 nM. Este resultado demuestra que el compuesto del Ejemplo 1 es un potente inhibidor de la enzima mPGES-1 en una preparación de enzimas aislada.

Ensayo basado en células para medir la selectividad eicosanoide

La línea A549 de carcinoma epitelial de pulmón humano se obtuvo de la ATCC (CCL-185) y se mantuvo en medio de crecimiento celular (medio de cultivo de células F12 de Kaighn + suero de feto de bovino al 10% (FBS)), en una atmósfera humidificada convencional con CO₂ al 5% a 37 °C. las células se pasaron a 1:3 dos veces por semana.

Para los ensayos, las células se recogieron de matraces lavando una vez con solución salina tamponada con fosfato (PBS), a continuación una vez con Tripsina-EDTA. Después de 3-5 minutos a 37 °C, las células se suspendieron en medio de crecimiento celular y se centrifugaron a 2.000 rpm, 25 °C, durante 5 minutos. El sobrenadante se aspiró y el aglomerado celular se volvió a suspender en medio de crecimiento celular. Se determinó el número de células contando una alícuota de células que se habían diluido en PBS y azul Tripán en un hemocitómetro. Se sembraron en placas las células a 40.000/pocillo en placas Falcon de 96 pocillos 24 horas antes del tratamiento. Se diluyeron los compuestos en DMSO a 100 x de la concentración final en tubos Screen Mates. El medio se retira de las células y se añade a las células medio reciente (90 µl/pocillo). Los compuestos se añadieron a 1 µl / pocillo, n=2, para dar siete concentraciones cada uno. Las células se pretrataron con compuestos durante 30 minutos a 37 °C, CO₂ al 5%. Se indujo la producción de Prostaglandina E₂ mediante la adición de interleuquina humana recombinante 1β (rhIL-1β) diluida en medio de crecimiento celular a una concentración final de 10 x. Una alícuota de 10 µl/pocillo se añadió para dar una concentración final de rhIL-1 β de 0,1 ng/ml. el periodo de tratamiento es de aproximadamente de 18 horas. Se retiró medio acondicionado de placas de polipropileno con fondo en v. El medio acondicionado se evaluó para los niveles de PGE₂ y prostaglandina I₂ (PGI₂) mediante enzoinmunoanálisis específico (EIA), de acuerdo con los protocolos del fabricante (Cayman). en resumen, se añadió medio acondicionado a cada pocillo (1 µl) de una placa de 96 pocillos revestida con un anticuerpo de captura y conteniendo tampón EIA (49 µl) suministrado por el fabricante. El trazador se diluyó con el tampón EIA (50 µl). El anticuerpo de detección se diluyó con el tampón EIA (50 µl). La placa se cubrió con película para cierre hermético adhesiva y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente con un agitador orbital a 100 rpm. El tampón de lavado se diluyó en agua purificada con MILLIPORE, y la placa se lavó 5 x 350 µl/pocillo, usando un lavador de placas. El sustrato (Reactivo de Ellman) se diluyó con agua purificada con MILLIPORE y a continuación se añadió a la placa a 200 µl/pocillo. Después de aproximadamente 90-120 minutos a temperatura ambiente en un agitador orbital a 100 rpm, las placas se leyeron a A412 en un lector de placas. Se usó una curva convencional de PGE₂ para calibrar la muestra. El Ejemplo 1 inhibe la formación de PGE₂ en este ensayo con una CI₅₀ de 0,0053 µM.

Ensayo de sangre completa humana

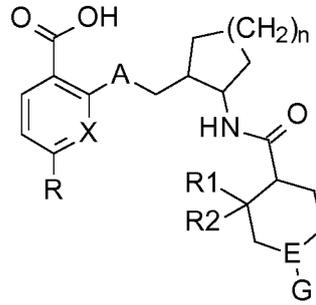
Se recogió sangre de donantes voluntarios normales en tubos VACUTAINER de heparina de sodio. Se seleccionaron los donantes, en parte, por su confirmación de que no habían tomado ningún AINE, aspirina, Celebrex®, o glucocorticoides en las dos semanas de la donación. Todos los tubos/donante se combinaron en tubos de centrifuga de 250 ml Corning cónicos y se distribuyeron 436,5 µl/pocillo en placas de polipropileno de pocillo profundo. Los compuestos se diluyeron en DMSO a una concentración final 100 x y se añadieron 4,5 µl/pocillo por duplicado o triplicado para dar curvas de 7 puntos. La sangre se pretrató con compuestos a 37 °C, en una atmósfera humidificada con CO₂ al 5%, se cubrió con una cubierta MicroClime Environmental Microplate, durante 30 minutos después de lo cual se añadieron 9 µl/pocillo de una solución de 5 mg/ml de lipopolisacárido (LPS, Sigma, serotipo 0111:B4) en 1 mg/ml BSA/PBS para dar una concentración final de LPS de 100 µg/ml. Las placas se incubaron durante 20-24 horas, a 37 °C, en una atmósfera humidificada con CO₂ al 5%. Las placas se cerraron muy herméticamente con las cubiertas de hojas de aluminio y se enfriaron en hielo durante aproximadamente 1 hora. A continuación las placas se centrifugaron a 1.800 x g, 10 minutos, 4 °C, en una centrifuga Eppendorf 5810R. Se retiró el plasma de la capa de células usando el Rainin L200 con puntas de filtración estériles y se transfirió a placas de polipropileno con fondo en

v. Cien microlitros se transfirieron cuantitativamente a bloques de tubos agrupados Costar y se añadieron 400 μ l/pocillo del reactivo de detención del metanol y los patrones internos, d_4 -PGE₂, d_4 -PGF_{2 α} , y d_4 -TYA_{2 β} . Las muestras se sometieron a vortización durante 5 minutos y se colocaron a - 20 °C durante al menos una hora. Las muestras se centrifugaron durante 10 minutos a 4000 rpm en un Eppendorf 5810R.

- 5 Se llevó a cabo la extracción en fase sólida usando placas Waters HLB de 30 mg/lecho de 96 pocillos en un colector de vacío: Etapa 1, la matriz se lava con metanol (1 ml), seguido de ácido fórmico al 0,1% en agua (1 ml); Etapa 2, se aplicó una muestra de 400 μ l junto con ácido fórmico al 0,1% en agua (900 μ l) y se dejó unirse durante 5 minutos; Etapa 3, la matriz se lavó con ácido fórmico al 0,1% en agua (600 μ l), seguido de 80/20 agua/metanol (600 μ l); Etapa 4, los productos se eluyeron con volúmenes de 2-500 μ l de EtOAc; Etapa 5 las muestras se secaron con nitrógeno y se reconstituyeron en 75/25 de agua/acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1% (50 μ l). Los productos se analizaron mediante CL/EM/EM. El Ejemplo 1 inhibe la formación de PGE₂ en este ensayo con una CI₅₀ de 0,0059 \pm 0,0034, n=6, >95% de confianza. Este resultado apoya que el Ejemplo 1 inhibe la síntesis de PGE₂ en sangre completa humana.
- 10

REIVINDICACIONES

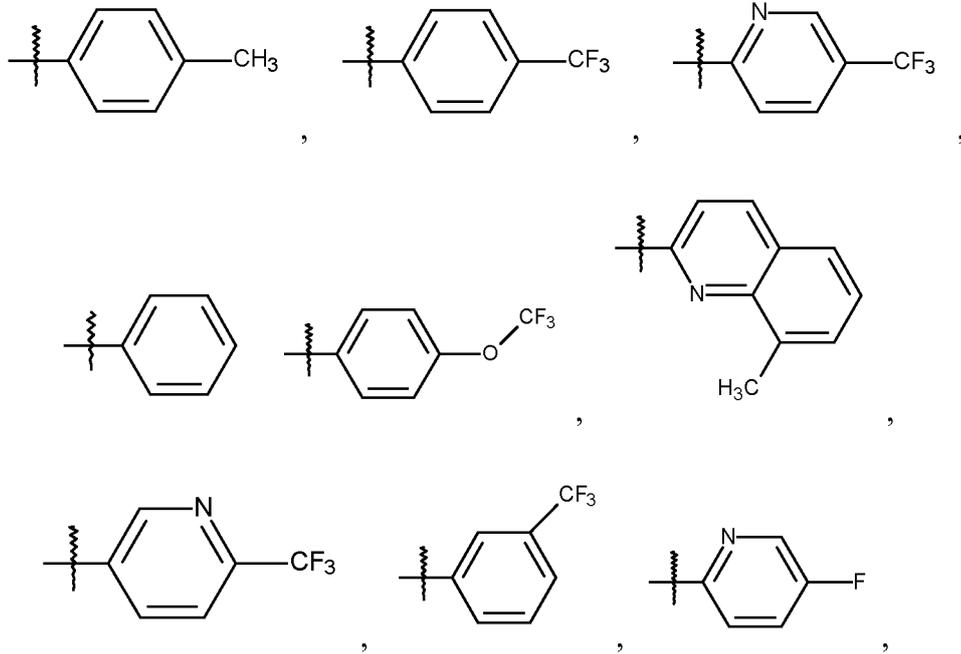
1. Un compuesto de Fórmula 1:



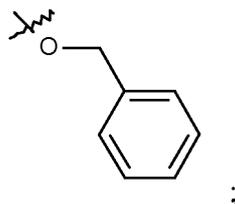
1

en la que:

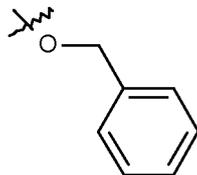
- 5 n es 1 o 2;
 A se selecciona entre: -CH₂-, -NH- y -O-;
 E es CH o N;
 X es N o CH;
 R se selecciona entre: H, -CH₃, F y Cl; y
 10 R1 y R2 son cada uno independientemente H o CH₃;
 G se selecciona entre:



15 y



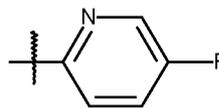
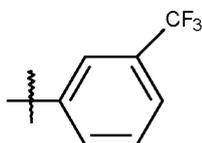
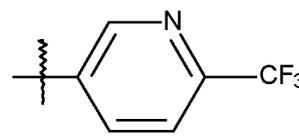
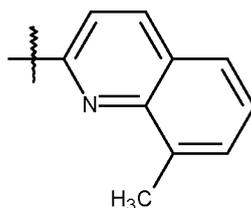
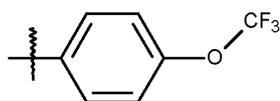
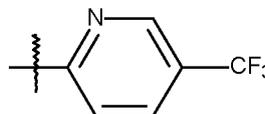
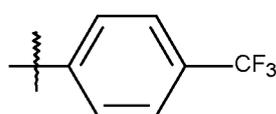
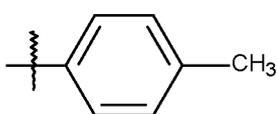
con la condición de que cuando G es



E es CH; y con la condición de que cuando A es -NH- u -O-, X es CH; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que G se selecciona entre:



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en el que n es 1.

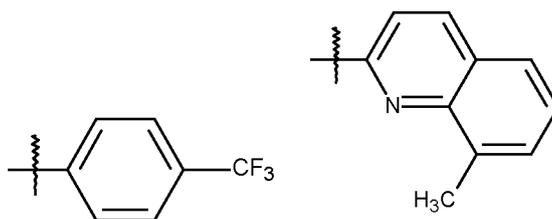
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que E es N.

15

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que R se selecciona entre: H, -CH₃, y F.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que A es -O- o -CH₂-.

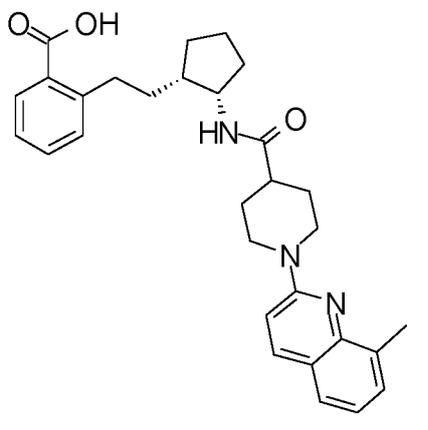
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que G es



o

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que X es -CH-

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 que es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en el que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio.

11. Una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos uno de un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 12. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en terapia.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del dolor o una inflamación asociada con artritis.