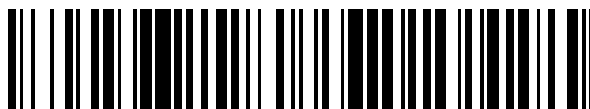


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 349**

51 Int. Cl.:

C07D 209/52 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 17/04 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.11.2014** **PCT/JP2014/080681**
87 Fecha y número de publicación internacional: **28.05.2015** **WO15076310**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2014** **E 14863377 (9)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2020** **EP 3072884**

54 Título: **Derivado de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano y su uso para fines médicos**

30 Prioridad:

20.11.2013 JP 2013239460

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.07.2020

73 Titular/es:

SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO., LTD.
(50.0%)
35, Higashi Sotobori-cho, Higashi-ku, Nagoya-shi
Aichi 461-8631, JP y
UBE INDUSTRIES, LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:

TANIKO, KAORI;
MIYAZAWA, TOSHIYUKI;
KANEKO, TATSUROH;
KURUMAZUKA, DAISUKE;
HARADA, SATOKO;
IZUCHI, TORU;
OKABE, MORIO;
IWAMURA, RYO;
TSUZAKI, YASUNORI;
SETOGUCHI, HIROYUKI;
IMURA, YUUKI;
AKAZA, HIROTO;
SHIMIZU, MOTOHISA y
KIMURA, TOMIO

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 774 349 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

Derivado de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano y su uso para fines médicos

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano que son útiles como medicamentos y a sus usos médicos. Los compuestos tienen diferentes usos médicos como fármacos antagonistas de receptores opioides μ .

Antecedentes de la técnica

- 10 Opiode es un término colectivo para péptidos de síntesis o endógenos que tienen actividades similares a alcaloides y morfina, tales como analgésicos narcóticos y analgésicos sintéticos relacionados con los mismos. Para los receptores opioides que están implicados en la expresión de la acción de opioides, se conocen actualmente cuatro clases de subtipos μ , κ , δ y ORL-1. Entre estos, los receptores opioides μ son receptores que son los más relevantes para la acción de la morfina, y además de la morfina, también actúan el fentanilo y metionina-encefalina y β -endorfina, que son opioides endógenos.

- 15 Al administrar morfina o fentanilo, que es un agonista de receptores opioides μ , se produce picor. En experimentos con animales también, la morfina induce movimientos de rascado en la administración intratecal espinal en monos, administración en el asta dorsal medular en ratas y la administración intracisternal en ratones. Además, puesto que el picor en enfermedades de prurito refractario mejora por fármacos antagonistas de receptores opioides μ , se considera que la activación de los receptores opioides μ por la metionina-encefalina y β -endorfina, que son opioides endógenos, está implicada en la aparición de picor.

- 20 Puesto que se ha confirmado en diferentes ensayos clínicos que los fármacos antagonistas de receptores opioides μ tales como la naltrexona, suprimen el picor en pacientes en diálisis y pacientes con cirrosis hepática colestásica, se espera el desarrollo de fármacos antagonistas de receptores opioides μ como fármacos antiprurito, pero hasta ahora no ha habido fármacos aprobados. Además, en la naltrexona se reconocen efectos secundarios tales como náuseas, vómitos, hiperalgesia tal como dolor de estómago y diarrea, y por lo tanto la naltrexona no es necesariamente satisfactoria como un fármaco antiprurito (bibliografía no de patente 1). Por lo tanto, se desea la creación de un medicamento selectivo para receptores opioides μ que cause menos efectos secundarios y por lo tanto sea muy seguro.

- 30 Hasta ahora, se han descrito muchos derivados de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano que tienen una actividad antagonista de receptores opioides μ (bibliografía de patentes 1 a 15 y bibliografía no de patentes 2 a 4) y derivados de 2-azabicyclo[3.3.1]nonano que tienen una actividad antagonista de receptores opioides μ -, κ - y σ (bibliografía de patente 16), pero ninguno de los compuestos descritos en estos documentos son diferentes de los compuestos de la presente invención en estructura.

Lista de citas

Bibliografía de patentes

- 35 Bibliografía de patente 1: WO2000/039089

Bibliografía de patente 2: US 6313312

Bibliografía de patente 3: WO2001/098267

Bibliografía de patente 4: US2002/0025948

Bibliografía de patente 5: WO2003/035622

- 40 Bibliografía de patente 6: US2003/0087898

Bibliografía de patente 7: WO2005/018645

Bibliografía de patente 8: US2005/0043327

Bibliografía de patente 9: WO2005/018670

Bibliografía de patente 10: US2005/0043345

- 45 Bibliografía de patente 11: WO2005/033080

Bibliografía de patente 12: US2005/0075387

Bibliografía de patente 13: WO2005/037790

Bibliografía de patente 14: US2005/0113437

Bibliografía de patente 15: WO2008/075162

Bibliografía de patente 16: WO2004/089909

Bibliografía no de patentes

5 Bibliografía no de patente 1: *Drugs*, 35, 192-213 (1988)

Bibliografía no de patente 2: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21 (2011) 4608-4611

Bibliografía no de patente 3: *Medicinal Chemistry Communications*, 2 (2011) 1001-1005

Bibliografía no de patente 4: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22 (2012) 2200-2203

Resumen de la invención

10 Problemas técnicos

El objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables, que tiene una acción antagonista frente a receptores opioides μ , que cause menos efectos secundarios y por lo tanto sea más seguro, y proporcionar un agente para prevenir o tratar el prurito, basado en una acción antagonista frente a receptores opioides μ .

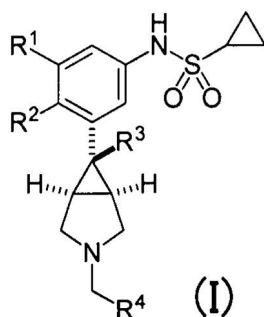
15 Soluciones a los problemas

Basado en los puntos mencionados antes, con el fin de resolver los problemas mencionados antes, se hicieron muchos estudios intensivos con el objeto de crear un fármaco antagonista de receptores opioides μ que tuviera una estructura nueva. Por consiguiente, se encontró que un compuesto que tiene la siguiente fórmula general (I) y una de sus sales farmacológicamente aceptables tiene una excelente acción antagonista de receptores opioides μ , y se completó la

20 presente invención.

Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos que tienen cada uno la fórmula general (I) o sus sales farmacológicamente aceptables, y estos compuestos y sus sales farmacológicamente aceptables se denominarán "compuesto(s) de la presente invención" en la presente memoria. La presente invención se puede representar como realizaciones de ejemplo de los siguientes puntos (1) a (15).

25 (1) Un compuesto representado por la fórmula general (I), o una de sus sales farmacológicamente aceptables:

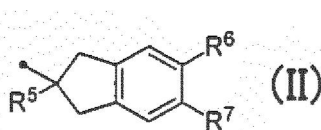


en donde

R^1 y R^2 son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, con la condición de que R^1 y R^2 no son simultáneamente átomos de halógeno,

30 R^3 representa un grupo alquilo C_1 - C_3 o un grupo vinilo,

R^4 representa la fórmula (II):



en donde R^5 representa un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C_1 - C_3 , y R^6 y R^7 son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

o la fórmula (III):

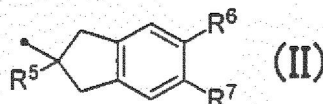


en donde el anillo A representa un grupo cicloalquilo C₅-C₇ sustituido con átomo(s) de halógeno que está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₃, o un grupo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros sustituido con átomo(s) de halógeno.

(2) El compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables según (1), en donde R¹ es un átomo de hidrógeno en la fórmula general (I).

(3) El compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables según (1), en donde R³ es un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo vinilo en la fórmula general (I).

(4) El compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables según (1), en donde R⁴ es la fórmula (II) en la fórmula general (I):



en donde R⁵ representa un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C₁-C₃, y R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

(5) El compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables según (4), en donde R⁵ es un grupo hidroxilo o un grupo metoxi, y R⁶ y R⁷ son cada uno un átomo de hidrógeno en la fórmula (II).

(6) El compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables según (5), en donde R¹ es un átomo de hidrógeno, R² es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, y R³ es un grupo etilo en la fórmula general (I).

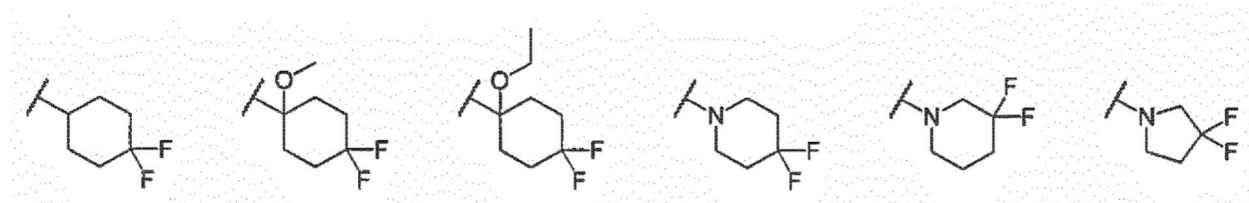
(7) El compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables según (1), en donde R⁴ es la fórmula (III):



en donde el anillo A es un grupo cicloalquilo C₅-C₇ sustituido con átomo(s) de halógeno que está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₃, o un grupo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros sustituido con átomo(s) de halógeno.

(8) El compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables según (7), en donde el anillo A es un grupo ciclohexilo sustituido con átomo(s) de flúor, que está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₃, o un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de 5 a 6 miembros sustituido con átomo(s) de flúor en la fórmula (III).

(9) El compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables según (8), en donde el anillo A es cualquier grupo seleccionado del siguiente grupo:



en la fórmula (III).

(10) El compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables según (8), en donde R¹ es un átomo de hidrógeno, R² es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor y R³ es un grupo etilo en la fórmula general (I).

(11) El compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables según (9), en donde R¹ es un átomo de hidrógeno, R² es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor y R³ es un grupo etilo en la fórmula general (I).

(12) El compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables según (4), que se selecciona del grupo que consiste en:

N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-[(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida,

5 N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-[(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-4-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida,

N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-[(2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida,

10 N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-[(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-5-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida,

N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-[(2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-4-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida,

N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-[(2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-5-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida,

15 N-(3-((1R,5S,6r)-3-[(2-etoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida,

N-(3-((1R,5S,6r)-3-[(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-6-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida,

20 N-(3-((1R,5S,6r)-3-[(2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-6-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida,

N-(3-((1R,5S,6r)-3-[(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-6-vinil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida, y

N-(3-((1R,5S,6r)-3-[(5,6-difluoro-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida.

25 (13) El compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables según (7), que se selecciona del grupo que consiste en:

N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(4,4-difluorociclohexil)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida,

N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(4,4-difluorociclohexil)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-4-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida,

30 N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(4,4-difluoro-1-metoxiciclohexil)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida,

N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida,

35 N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida,

N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-4-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida,

N-(3-((1R,5S,6r)-3-[1-etoxi-(4,4-difluorociclohexil)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida,

40 N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-4-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida, y

N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(3,3-difluoropiperidin-1-il)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida.

45 (14) Un medicamento que contiene el compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables según uno cualquiera de (1) a (13) como un principio activo.

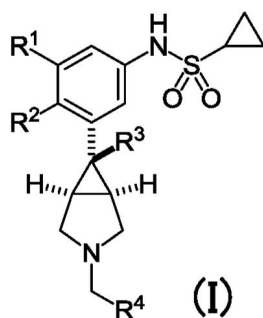
(15) El medicamento según (14) para usar en la prevención o tratamiento del prurito.

Efectos ventajosos de la invención

El compuesto de la presente invención tiene una excelente acción antagonista de receptores opioides μ , y por lo tanto es útil como un agente para prevenir o tratar el prurito. Además, puesto que los compuestos principales de la presente invención son agentes antagonistas que tienen poca acción agonista en los receptores opioides μ y también tienen alta selectividad por los receptores opioides μ , los compuestos proporcionan medicamentos seguros y útiles con menos efectos secundarios.

Descripción de realizaciones

El compuesto de la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I), o una de sus sales farmacológicamente aceptables. Ahora se describirán los respectivos sustituyentes y realizaciones preferidas de los mismos. Además, salvo que se especifique de otra forma, Me representa un grupo metilo y Et representa un grupo etilo.



R¹ y R² son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, con la condición de que R¹ y R² no son simultáneamente átomos de halógeno. Como átomo de halógeno para R¹ y R², se prefiere un átomo de flúor. Además, para R¹, se prefiere un átomo de hidrógeno.

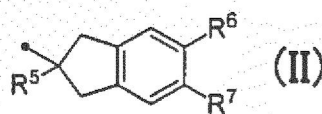
En una realización específica de la fórmula general (I) de la presente invención, cada uno de R¹ y R² es un átomo de hidrógeno.

En una realización específica de la fórmula general (I) de la presente invención, R¹ es un átomo de flúor, y R² es un átomo de hidrógeno.

En una realización específica de la fórmula general (I) de la presente invención, R¹ es un átomo de hidrógeno, y R² es un átomo de flúor.

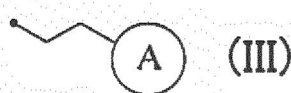
R³ es un grupo alquilo C₁-C₃ o un grupo vinilo, preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo vinilo, más preferiblemente un grupo etilo.

R⁴ es la fórmula (II):



en donde R⁵ representa un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C₁-C₃, y R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

o la fórmula (III):



en donde el anillo A es un grupo cicloalquilo C₅-C₇ sustituido con átomo(s) de halógeno que está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₃, o un grupo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros sustituido con átomo(s) de halógeno.

R⁵ en la fórmula (II) es preferiblemente un grupo hidroxilo o un grupo metoxi.

Cada uno de R⁶ y R⁷ en la fórmula (II) es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, más preferiblemente un átomo de hidrógeno.

La fórmula (II) es preferiblemente un grupo 2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo, un grupo 2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo, un grupo 2-etoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo, o un grupo 5,6-difluoro-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo, más preferiblemente un grupo 2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo o un grupo 2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo.

5 En una realización específica de la fórmula general (I) de la presente invención, la fórmula (II) es un grupo 2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo.

En una realización específica de la fórmula general (I) de la presente invención, la fórmula (II) es un grupo 2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo.

10 La fórmula (III) es preferiblemente un grupo 2-(4,4-difluorociclohexil)etilo, un grupo 2-(4,4-difluoro-1-metoxiciclohexil)etilo, un grupo 2-(1-etoxi-4,4-difluorociclohexil)etilo, un grupo 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etilo, un grupo 2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)etilo o un grupo 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etilo.

La fórmula (III) es más preferiblemente un grupo 2-(4,4-difluorociclohexil)etilo, un grupo 2-(4,4-difluoro-1-metoxiciclohexil)etilo, un grupo 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etilo grupo o un grupo 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etilo. Además, más preferiblemente, la fórmula (III) es un grupo 2-(4,4-difluorociclohexil)etilo o un grupo 2-(4,4-difluoro-1-metoxiciclohexil)etilo.

15 En una realización específica de la fórmula general (I) de la presente invención, la fórmula (III) es un grupo 2-(4,4-difluorociclohexil)etilo.

En una realización específica de la fórmula general (I) de la presente invención, la fórmula (III) es un grupo 2-(4,4-difluoro-1-metoxiciclohexil)etilo.

Las definiciones de los términos usados en la presente memoria descriptiva son como sigue.

20 "Grupo alquilo C₁-C₃" significa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, y los ejemplos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo y un grupo isopropilo grupo.

"Grupo cicloalquilo C₅-C₇" significa un grupo hidrocarbonado alifático saturado cíclico que tiene de 5 a 7 átomos de carbono, y los ejemplos incluyen un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo y un grupo cicloheptilo.

25 "Grupo alcoxi C₁-C₃" significa un grupo oxi al que está unido el "grupo alquilo C₁-C₃" definido antes, y los ejemplos incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi y un grupo isopropoxi.

"Átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

30 "Grupo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros" significa un grupo heterocíclico saturado de un anillo de 5 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo(s) tal como nitrógeno, oxígeno, azufre, y los ejemplos incluyen un grupo tetrahidrofurilo, un grupo 1,3-dioxolanilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo 1,3-dioxanilo, un grupo 1,4-dioxanilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo y un grupo azepanilo.

"Grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de 5 a 6 miembros" significa un grupo heterocíclico saturado de un anillo de 5 a 6 miembros que contiene al menos un átomo(s) de nitrógeno, y los ejemplos incluyen un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo y un grupo morfolinilo.

35 En el caso de que esté presente un isómero óptico, un isómero geométrico o un isómero de rotación en el compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I), esos isómeros también están abarcados en el alcance de la presente invención, y en el caso de que esté presente tautomería de protón, esos tautómeros también están abarcados en el alcance de la presente invención.

40 El compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) se puede formar en una sal de ácido farmacológicamente aceptable por tratamiento con un ácido. Los ejemplos de dicha sal incluyen sales de ácido inorgánico tales como un hidrocloreto, un hidrobromuro, un hidroyoduro, un nitrato, un sulfato y un fosfato; y sales de ácido orgánico tales como un acetato, un trifluoroacetato, un benzoato, un oxalato, un malonato, un succinato, un maleato, un fumarato, un tartrato, un citrato, un metanosulfonato, un etanosulfonato, un trifluorometanosulfonato, un bencenosulfonato, un p-toluenosulfonato, un glutamato y un aspartato.

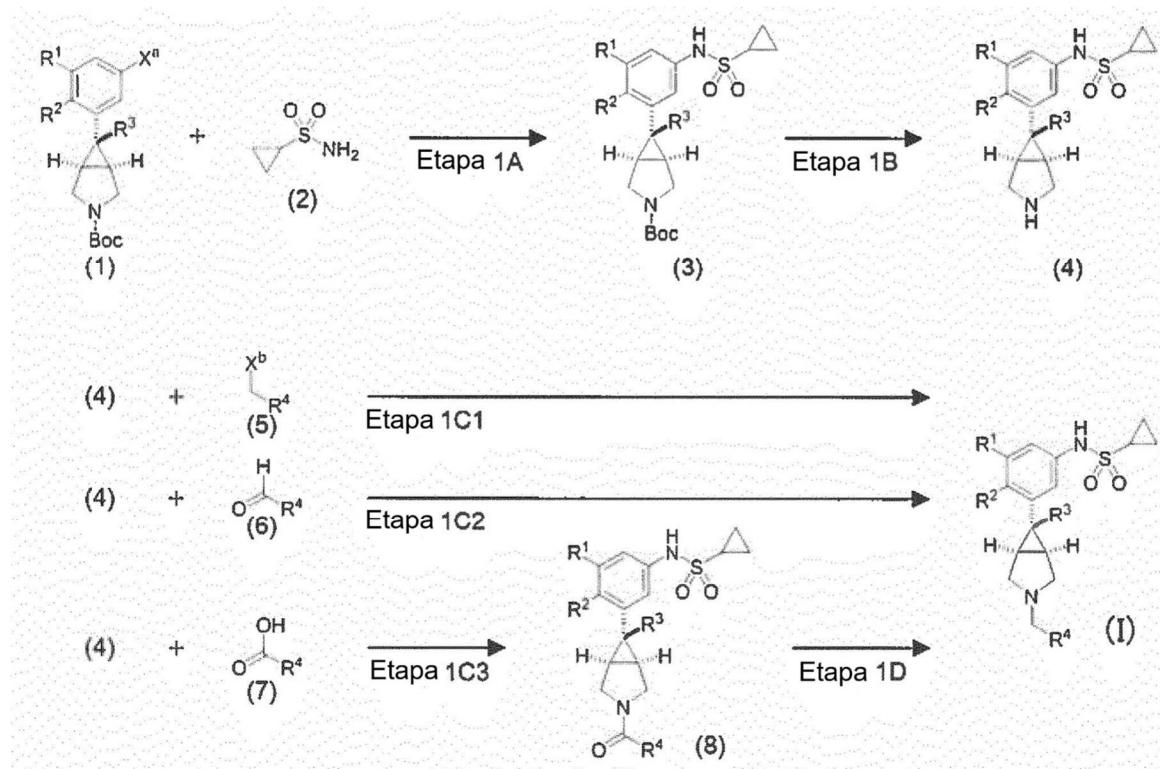
45 El compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) también puede formar una sal básica farmacológicamente aceptable por tratamiento con una base. Los ejemplos de dicha sal incluyen sales de metales tales como una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de calcio, una sal de magnesio; sales inorgánicas tales como una sal de amonio y sales de amina orgánicas tales como una sal de trietilamina, una sal de guanidina.

50 Además, el compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) o una de sus sales farmacológicamente aceptables, puede estar presente como un hidrato o un solvato, y estos están abarcados dentro del alcance de la presente invención.

Ahora se representará un método general para producir el compuesto de la presente invención. El método específico individual para producir el compuesto de la presente invención se explicará con detalle en los ejemplos descritos a continuación.

Método de producción 1

- 5 El "método de producción 1" es un método para producir el compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I).



en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se han definido antes, X^a representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un grupo trifluorometanosulfonilo, X^b representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo metanosulfonilo, un grupo bencenosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, o un grupo trifluorometanosulfonilo, y Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo.

La "Etapa 1A" es una etapa para producir un compuesto (3) haciendo reaccionar un compuesto (1) y un compuesto (2) en una atmósfera de gas inerte en un disolvente inerte en presencia de un catalizador de paladio, un compuesto de fosfina orgánica y una base. El compuesto (1) y el compuesto (2) son conocidos, o se pueden producir a partir de compuestos conocidos de acuerdo con métodos conocidos (el compuesto (1) se puede producir con referencia a, por ejemplo, el método descrito en la bibliografía de patente 1, bibliografía de patente 5, WO 2009/027293, *Journal of Medicinal Chemistry*, 53 (2010) 2534-2551).

Los ejemplos del gas inerte incluyen helio, nitrógeno, argón.

El disolvente inerte usado no está específicamente limitado siempre de que no inhiba la reacción y disuelva las sustancias de materia prima en cierta medida, y los ejemplos incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno; éteres tales como 1,2-dimetoxietano, tetrahydrofurano, 2-metiltetrahydrofurano, 1,4-dioxano; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; disolventes mezclados opcionales de los mismos, y se prefieren tolueno, 2-metiltetrahydrofurano, 1,4-dioxano, o disolventes mezclados opcionales de los mismos.

Los ejemplos del catalizador de paladio usado incluyen complejos de paladio orgánico tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, bis(η^3 -alil- μ -cloropaladio); sales de paladio tales como dicloropaladio, diacetoxipaladio y se prefiere el bis(η^3 -alil- μ -cloropaladio). La cantidad usada del catalizador de paladio en general es una cantidad molar de 0.0001 a 1 vez, preferiblemente una cantidad molar de 0.005 a 0.3 veces con respecto a 1 mol del compuesto (1).

Los ejemplos de compuestos de fosfina orgánicos usados incluyen tri-n-butilfosfina, tri-terc-butilfosfina, triclohexilfosfina, butildi-1-adamantilfosfina, trifenilfosfina, tri(o-tolil)fosfina, 1,3-bis(difenilfosfino)propano, 2-(di-terc-

- butilfosfino)bifenilo, 2-(díciclohexilfosfino)-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (en lo sucesivo abreviado como SPhos), 2-(díciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (en lo sucesivo abreviado como XPhos), 2-(di-terc-butilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (en lo sucesivo abreviado como terc-butil-XPhos), 2-(di-terc-butilfosfino)-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 1,2,3,4,5-pentaenil-1'-(di-terc-butilfosfino)ferroceno y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno y terc-butil-Xphos o se prefiere 2-(di-terc-butilfosfino)-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo. La cantidad usada del compuesto de fosfina orgánico en general es una cantidad molar de 0.5 a 5 veces, preferiblemente una cantidad molar de 1 a 3 veces con respecto a 1 mol de paladio.
- Los ejemplos de la base usada incluyen acetatos de metal alcalino tales como acetato de sodio, acetato de potasio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio; fosfatos de metales alcalinos tales como fosfato de trisodio, fosfato de tripotasio; alcóxidos de metales alcalinos tales como terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio; e hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio y se prefiere el carbonato de potasio o carbonato de cesio. La cantidad usada de la base en general es una cantidad molar de 0.5 a 10 veces, preferiblemente una cantidad molar de 1 a 5 veces con respecto a 1 mol del compuesto (1).
- En esta etapa, se puede añadir un fluoruro para promover la reacción. Lo ejemplos del fluoruro usado incluyen fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, fluoruro de tetrametilamonio, fluoruro de tetraetilamonio, fluoruro de tetrabutilamonio. La cantidad usada del fluoruro en general es una cantidad molar de 0.5 a 10 veces, preferiblemente una cantidad molar de 1 a 5 veces con respecto a 1 mol del compuesto (1).
- La cantidad usada del compuesto (2) en general es una cantidad molar de 0.5 a 10 veces, preferiblemente una cantidad molar de 1 a 5 veces con respecto a 1 mol del compuesto (1).
- La temperatura de reacción difiere dependiendo del tipo y cantidades usadas de las materias primas y disolventes, y en general es de 0°C a 150°C, preferiblemente de 50°C a 120°C.
- El tiempo de reacción difiere dependiendo de la temperatura de reacción y en general es de 10 minutos a 120 horas, preferiblemente de 30 minutos a 48 horas.
- La "Etapa 1B" es una etapa para producir un compuesto (4) por eliminación del grupo Boc en el compuesto (3). Esta etapa se puede llevar a cabo por referencia a un documento publicado (véase T. W. Greene & P. G. M. Wuts, *Protective groups in Organic Synthesis* 4ª Ed., John Wiley & Sons, Inc., páginas 582 y 725), y se lleva a cabo, por ejemplo, tratando el compuesto (3) con un ácido en un disolvente inerte, pero la etapa no está limitada a este método.
- El disolvente inerte usado no está específicamente limitado siempre que no inhiba la reacción y disuelva las sustancias de materia prima en cierta extensión, y los ejemplos incluyen éteres tales como éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano; hidrocarburos alifáticos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano; agua; disolventes mezclados opcionales de los mismos, y se prefieren tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloruro de metileno, agua o disolventes mezclados opcionales de los mismos.
- Los ejemplos del ácido usado incluyen cloruro de hidrógeno, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, y se prefieren cloruro de hidrógeno, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético. La cantidad usada del ácido en general es una cantidad molar de 1 a 200 veces, preferiblemente una cantidad molar de 5 a 100 veces con respecto a 1 mol del compuesto (3), o el ácido se puede usar en una gran cantidad en exceso como un disolvente.
- En esta etapa, se puede añadir un compuesto de anisol tal como anisol, tioanisol, para así promover la reacción. La cantidad usada del compuesto de anisol en general es una cantidad molar de 1 a 200 veces, preferiblemente una cantidad molar de 2 a 100 veces con respecto a 1 mol del compuesto (3).
- La temperatura de reacción difiere dependiendo de los tipos y cantidades usadas de las materias primas y disolventes, y en general es de -30°C a 150°C, preferiblemente de 0°C a 100°C.
- El tiempo de reacción difiere dependiendo de la temperatura de reacción y en general es de 10 minutos a 48 horas, preferiblemente de 30 minutos a 24 horas.
- La "Etapa 1C1" es una etapa para producir el compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I), haciendo reaccionar el compuesto (4) y un compuesto (5) en un disolvente inerte en presencia de una base. El compuesto (5) es conocido, o se puede producir a partir de compuestos conocidos de acuerdo con un método conocido.
- El disolvente inerte usado no está específicamente limitado siempre que no inhiba la reacción y disuelva las sustancias de materia prima en cierta extensión, y los ejemplos incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno; éteres tales como éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano; hidrocarburos alifáticos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo; alcoholes tales como metanol,

etanol, propanol, isopropanol; disolventes mezclados opcionales de los mismos, y se prefiere etanol.

Los ejemplos de la base usada incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina; bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, y se prefiere trietilamina o diisopropiletilamina. La cantidad usada de la base en general es una cantidad molar de 0.5 a 20 veces, preferiblemente una cantidad molar de 1 a 10 veces con respecto a 1 mol del compuesto (4).

La cantidad usada del compuesto (5) en general es una cantidad molar de 0.2 a 10 veces, preferiblemente una cantidad molar de 0.5 a 3 veces con respecto a 1 mol del compuesto (4).

La temperatura de reacción difiere dependiendo de los tipos y cantidades usadas de las materias primas y disolventes, y en general es de -30°C a 200°C, preferiblemente de 0°C a 150°C.

El tiempo de reacción difiere dependiendo de la temperatura de reacción y en general es de 10 minutos a 120 horas, preferiblemente de 30 minutos a 48 horas.

La "Etapa 1C2" es una etapa para producir el compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I), haciendo reaccionar el compuesto (4) y un compuesto (6) en un disolvente inerte en presencia o ausencia de un agente de deshidratación para formar una forma de imina, y después reducción de la forma de imina usando un compuesto de boro hidrogenado. El compuesto (6) es conocido, o se puede producir a partir de compuestos conocidos de acuerdo con un método conocido.

El disolvente inerte usado no está específicamente limitado siempre que no inhiba la reacción y disuelva las sustancias de materia prima en cierta extensión, y los ejemplos incluyen hidrocarburos saturados alifáticos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano; alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, y se prefiere cloruro de metileno o 1,2-dicloroetano.

Los ejemplos del agente de deshidratación incluyen tamices moleculares (nombre comercial), sulfato magnésico anhidro. La cantidad usada del agente de deshidratación es en general de 50 g a 2 000 g, preferiblemente de 100 g a 1 000 g con respecto a 1 mol del compuesto (4).

La cantidad usada del compuesto (6) en general es una cantidad molar de 0.2 a 10 veces, preferiblemente una cantidad molar de 0.5 a 3 veces con respecto a 1 mol del compuesto (4). En el caso en que el compuesto (4) es una sal de adición de ácido (por ejemplo, un hidrocloreto), se puede añadir una base, y en dicho caso los ejemplos de la base usada incluyen trimetilamina, diisopropiletilamina. La cantidad usada de la base en general es una cantidad molar de 0.2 a 10 veces, preferiblemente una cantidad molar de 0.5 a 3 veces con respecto a 1 mol del compuesto (4).

La temperatura de reacción difiere dependiendo de los tipos y cantidades usadas de las materias primas y disolventes, y en general es de -30°C a 150°C, preferiblemente de 0°C a 100°C.

El tiempo de reacción difiere dependiendo de la temperatura de reacción y en general es de 10 minutos a 48 horas, preferiblemente de 30 minutos a 24 horas.

La forma de imina obtenida se reduce usando un compuesto de boro hidrogenado después de aislarla o sin aislarla. Los ejemplos del compuesto de borohidruro incluyen borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, y se prefiere triacetoxiborohidruro de sodio. La cantidad usada del compuesto de borohidruro en general es una cantidad molar de 0.5 a 10 veces, preferiblemente una cantidad molar de 1 a 5 veces con respecto a 1 mol del compuesto (4).

En esta etapa, la reacción para la síntesis de la forma de imina y la posterior reacción de reducción se puede llevar a cabo en forma continua en el mismo sistema sin aislar la forma de imina, y en el caso en que la forma de imina obtenida se aísla, el disolvente inerte usado en la reacción de reducción no está específicamente limitado siempre que no inhiba la reacción y disuelva las sustancias de materia prima en cierta extensión, y los ejemplos incluyen hidrocarburos alifáticos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano; y alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, y se prefiere cloruro de metileno o 1,2-dicloroetano.

La temperatura de reacción difiere dependiendo de los tipos y cantidades usadas de las materias primas y disolventes, y en general es de -30°C a 150°C, preferiblemente de 0°C a 100°C.

El tiempo de reacción difiere dependiendo de la temperatura de reacción y en general es de 10 minutos a 48 horas, preferiblemente de 30 minutos a 24 horas.

La "Etapa 1C3" es una etapa de producción de un compuesto (8) por conversión del grupo carboxi en un compuesto (7) en "una forma activa de un grupo carboxi" tal como un cloruro de ácido, un anhídrido de ácido mixto, un imidazol, usando un agente para la activación de un grupo carboxi en un disolvente inerte, y haciendo reaccionar la forma activa con el compuesto (4) en presencia de una base. Se puede usar la "forma activa de un grupo carboxi" en la reacción con el compuesto (4) sin aislarla. El compuesto (7) es conocido, o se puede producir a partir de compuestos conocidos de acuerdo con un método conocido.

El disolvente inerte usado no está específicamente limitado siempre que no inhiba la reacción y disuelva las sustancias de materia prima en cierta extensión, y los ejemplos incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno; éteres tales como éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano; hidrocarburos alifáticos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo; disolventes mezclados opcionales de los mismos, y se prefieren cloruro de metileno, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, o disolventes mezclados opcionales de los mismos.

El agente para activar un grupo carboxi usado incluye cloruros tales como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, oxiclорuro de fósforo, pentacloruro de fósforo; agentes de condensación tales como dicitclohexilcarbodiimida (en lo sucesivo abreviado como DCC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (en lo sucesivo abreviado como EDC), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (en lo sucesivo abreviado como HBTU), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (en lo sucesivo abreviado como TBTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (en lo sucesivo abreviado como HATU), hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)dimetilaminomorfolinocarbenio (en lo sucesivo abreviado como COMU), 1,1-carbonildiimidazol (en lo sucesivo abreviado como CDI); así como ésteres de cloroformiato tales como cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo, y se prefiere cloruro de tionilo o un agente de condensación. La cantidad usada del agente de activación en general es una cantidad molar de 0.5 a 10 veces, preferiblemente una cantidad molar de 1 a 5 veces con respecto a 1 mol del compuesto (7).

Los ejemplos de la base usada incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, N,N-dimetilaminopiridina; bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, y se prefieren trietilamina, diisopropiletilamina o N,N-dimetilaminopiridina. La cantidad usada de la base en general es una cantidad molar de 0.5 a 10 veces, preferiblemente una cantidad molar de 1 a 5 veces con respecto a 1 mol del compuesto (4).

La cantidad usada del compuesto (7) en general es una cantidad molar de 0.2 a 10 veces, preferiblemente una cantidad molar de 0.5 a 3 veces con respecto a 1 mol del compuesto (4).

La temperatura de reacción difiere dependiendo de los tipos y cantidades usadas de las materias primas y disolventes, y en general es de -30°C a 200°C, preferiblemente de 0°C a 150°C.

El tiempo de reacción difiere dependiendo de la temperatura de reacción y en general es de 10 minutos a 48 horas, preferiblemente de 30 minutos a 24 horas.

La "Etapa 1D" es una etapa de producción del compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) por reducción del compuesto (8) en un disolvente inerte.

El disolvente inerte usado no está específicamente limitado siempre que no inhiba la reacción y disuelva las sustancias de materia prima en cierta extensión, y los ejemplos incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno; éteres tales como éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano; hidrocarburos alifáticos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano; disolventes mezclados opcionales de los mismos, y se prefiere tetrahidrofurano.

Los ejemplos del agente de reducción usado incluyen compuestos de borohidruro de metales alcalinos tales como borohidruro de litio, borohidruro de sodio; boranos tales como complejo de borano-tetrahidrofurano, N,N-dimetilanilinaborano y borano-sulfuro de dimetilo; hidruro de litio y aluminio, y se prefieren borohidruro de sodio, complejo de borano-tetrahidrofurano, o hidruro de litio y aluminio. La cantidad usada del agente de reducción en general es una cantidad molar de 0.5 a 20 veces, preferiblemente una cantidad molar de 1 a 10 veces con respecto a 1 mol del compuesto (8).

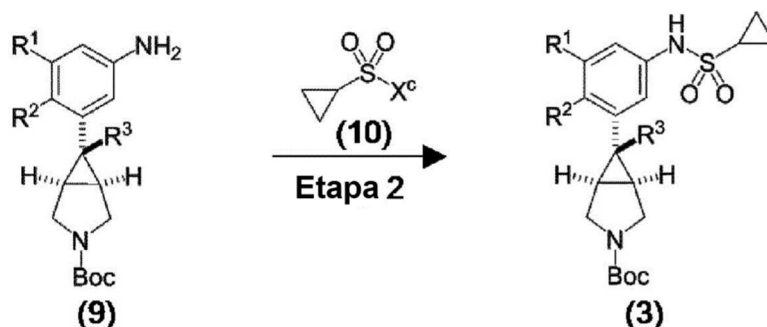
En el caso en el que se usa borohidruro de sodio como agente de reducción, se prefiere añadir un complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico. La cantidad usada del complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico en general es una cantidad molar de 0.2 a 10 veces, preferiblemente una cantidad molar de 0.5 a 3 veces con respecto a 1 mol del borohidruro de sodio.

La temperatura de reacción difiere dependiendo de los tipos y cantidades usadas de las materias primas y disolventes, y en general es de -30°C a 150°C, preferiblemente de 0°C a 100°C.

El tiempo de reacción difiere dependiendo de la temperatura de reacción y en general es de 10 minutos a 48 horas, preferiblemente de 30 minutos a 24 horas.

Método de producción 2

El "Método de producción" es otro método para producir el compuesto (3) mencionado antes.



en donde R^1 , R^2 , R^3 y Boc son como se han definido antes, y X^c representa un átomo de cloro, un átomo de flúor, o un grupo trifluorometanosulfonilo.

La "Etapa 2" es una etapa para producir el compuesto (3) haciendo reaccionar un compuesto (9) y un compuesto (10) en un disolvente inerte en presencia de una base. El compuesto (9) y el compuesto (10) son conocidos o se pueden producir a partir de compuestos conocidos de acuerdo con un método conocido (el compuesto (9) se puede producir por referencia al método descrito en, por ejemplo, la bibliografía de patente 1, bibliografía de patente 5, WO2009/027293, *Journal of Medicinal Chemistry*, 53 (2010) 2534-2551).

El disolvente inerte usado no está específicamente limitado siempre que no inhiba la reacción y disuelva las sustancias de materia prima en cierta extensión, y los ejemplos incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno; éteres tales como éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano; hidrocarburos alifáticos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona; disolventes mezclados opcionales de los mismos, y se prefiere el cloruro de metileno.

Los ejemplos de la base usada incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, N,N-dimetilaminopiridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (en lo sucesivo abreviado como DBU); y similares; y bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, y similares, y se prefiere trietilamina o piridina. La cantidad usada de la base en general es una cantidad molar de 0.5 a 10 veces, preferiblemente una cantidad molar de 1 a 5 veces con respecto a 1 mol del compuesto (9). En el caso en el que se use piridina como la base, la piridina se puede usar en una cantidad en exceso grande como el disolvente.

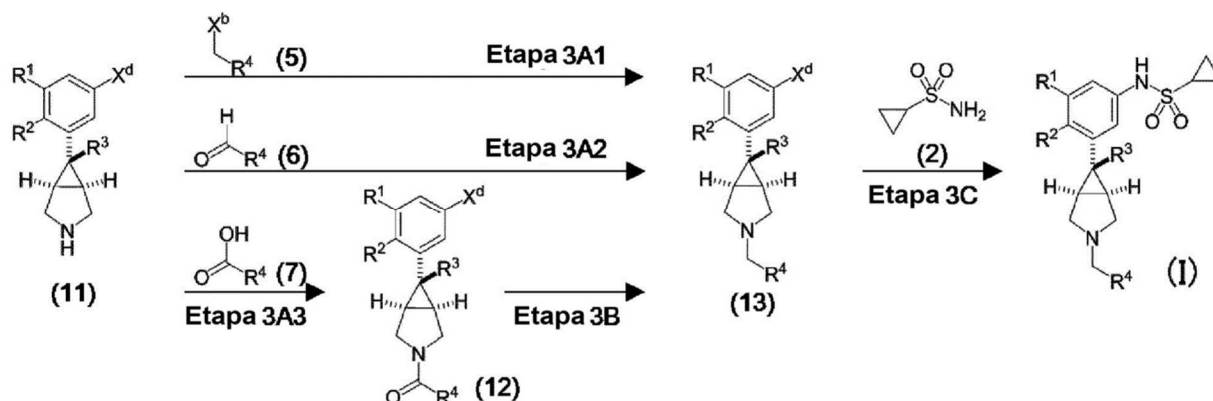
La cantidad usada del compuesto (10) en general es una cantidad molar de 0.2 a 10 veces, preferiblemente una cantidad molar de 0.5 a 3 veces con respecto a 1 mol del compuesto (9).

La temperatura de reacción difiere dependiendo de los tipos y cantidades usadas de las materias primas y disolventes, y en general es de -30°C a 200°C , preferiblemente de 0°C a 150°C .

El tiempo de reacción difiere dependiendo de la temperatura de reacción y en general es de 10 minutos a 48 horas, preferiblemente de 30 minutos a 24 horas.

Método de producción 3

El "Método de producción 3" es otro método para producir el compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I).



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^b y Boc son como se han definido antes y X^d representa un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

La "Etapa 3A1" es una etapa para producir el compuesto (13) haciendo reaccionar un compuesto (11) y el compuesto mencionado antes (5) en un disolvente inerte en presencia de una base. El compuesto (11) es conocido, o se puede producir a partir de compuestos conocidos de acuerdo con un método conocido (el compuesto (11) se puede producir por referencia, por ejemplo, a la bibliografía de patente 1, bibliografía de patente 5, WO2009/027293, *Journal of Medicinal Chemistry*, 53 (2010) 2534-2551). Esta etapa se lleva a cabo de acuerdo con la "Etapa 1C1" mencionada antes, excepto que se usa el compuesto (11) en lugar del compuesto (4).

La "Etapa 3A2" es una etapa para producir un compuesto (13) haciendo reaccionar el compuesto (11) y el compuesto mencionado antes (6) en un disolvente inerte en presencia o ausencia de un agente de deshidratación para formar una forma de imina, y reduciendo la forma de imina usando un compuesto de borohidruro. Esta etapa se lleva a cabo de acuerdo con la "Etapa 1C2" mencionada antes, excepto que se usa el compuesto (11) en lugar del compuesto (4).

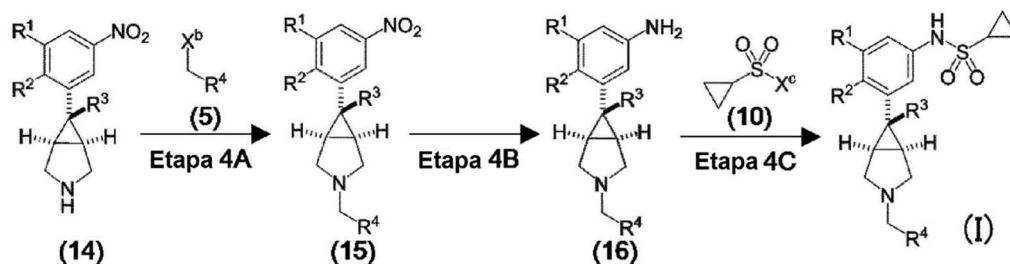
La "Etapa 3A3" es una etapa para producir un compuesto (12) convirtiendo el grupo carboxi en el compuesto (7) mencionado antes en "una forma activa de un grupo carboxi" tal como un cloruro de ácido, un anhídrido de ácido mixto, una imidazolida, usando un agente para activar un grupo carboxi en un disolvente inerte, y haciendo reaccionar la forma activa con el compuesto (11) en presencia de una base. Esta etapa se lleva a cabo de acuerdo con la "Etapa 1C3" mencionada antes, excepto que se usa el compuesto (11) en lugar del compuesto (4).

La "Etapa 3B" es una etapa para producir un compuesto (13) reduciendo el compuesto (12) en un disolvente inerte. Esta etapa se lleva a cabo de acuerdo con la "Etapa 1D" mencionada antes, excepto que se usa el compuesto (12) en lugar del compuesto (8).

La "Etapa 3C" es una etapa para producir el compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) haciendo reaccionar el compuesto (13) y el compuesto mencionado antes (2) en una atmósfera de gas inerte, en un disolvente inerte en presencia de un catalizador de paladio, un compuesto de fosfina orgánico y una base. Esta etapa se lleva a cabo de acuerdo con la "Etapa 1A" mencionada antes, excepto que se usa el compuesto (13) en lugar del compuesto (1).

Método de producción 4

El "Método de producción 4" es otro método para producir el compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I).



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^b y X^c son como se han definido antes.

La "Etapa 4A" es una etapa para producir un compuesto (15) haciendo reaccionar un compuesto (14) y el compuesto mencionado antes (5) en un disolvente inerte en presencia de una base. El compuesto (14) es conocido, o se puede producir a partir de compuestos conocidos según un método conocido (el compuesto (14) se puede producir por referencia al método descrito, por ejemplo, en la bibliografía de patente 1, bibliografía de patente 5, WO2009/027293, *Journal of Medicinal Chemistry*, 53 (2010) 2534-2551). Esta etapa se lleva a cabo de acuerdo con la "Etapa 1C1" mencionada antes excepto que se usa el compuesto (14) en lugar del compuesto (4).

La "Etapa 4B" es una etapa para producir un compuesto (16) reduciendo el compuesto (15) en un disolvente inerte.

El disolvente inerte usado no está específicamente limitado siempre que no inhiba la reacción y disuelva las sustancias de materia prima en cierta extensión, y los ejemplos incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol; agua; disolventes mezclados opcionales de los mismos, y se prefieren etanol, agua o disolventes mezclados opcionales de los mismos. El método de reducción se puede llevar a cabo, por ejemplo, usando hidrógeno gaseoso en presencia de paladio/carbón, platino/carbón, negro de platino, o usando hierro reducido y cloruro amónico.

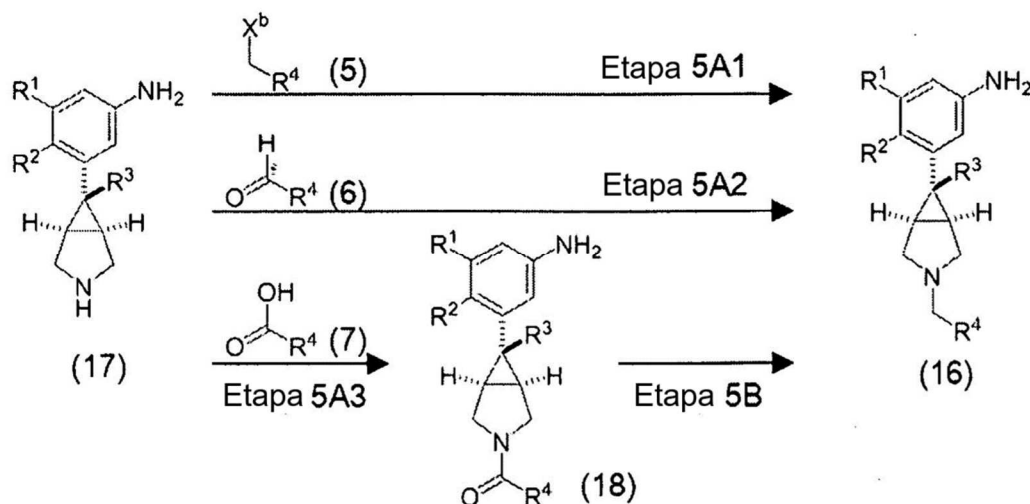
La temperatura de reacción difiere dependiendo de los tipos y cantidades usadas de las materias primas, disolvente, y en general es de 0°C a 150°C , preferiblemente de 0°C a 100°C .

El tiempo de reacción difiere dependiendo de la temperatura de reacción y en general es de 10 minutos a 48 horas, preferiblemente de 30 minutos a 24 horas.

La "Etapa 4C" es una etapa para producir el compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) haciendo reaccionar el compuesto (16) y el compuesto mencionado antes (10) en un disolvente inerte en presencia de una base. Esta etapa se lleva a cabo de acuerdo con la "Etapa 2" mencionada antes excepto que se usa el compuesto (16) en lugar del compuesto (9).

Método de producción 5

El "Método de producción 5" es otro método para producir el compuesto (16) mencionando antes.



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y X^b son como se han definido antes.

La "Etapa 5A1" es una etapa para producir un compuesto (16) haciendo reaccionar un compuesto (17) y el compuesto mencionado antes (5) en un disolvente inerte en presencia de una base. El compuesto (17) es conocido, o se puede producir a partir de compuestos conocidos según un método conocido (el compuesto (17) se puede producir refiriéndose al método descrito, por ejemplo, en la bibliografía de patente 1, bibliografía de patente 5, WO2009/027293, *Journal of Medicinal Chemistry*, 53 (2010) 2534-2551). Esta etapa se lleva a cabo de acuerdo con la "Etapa 1C1" mencionada antes excepto que se usa el compuesto (17) en lugar del compuesto (4).

La "Etapa 5A2" es una etapa para producir el compuesto (16) haciendo reaccionar el compuesto (17) y el compuesto mencionado antes (6) en un disolvente inerte en presencia o ausencia de un agente de deshidratación para formar una forma de imina, y reduciendo la forma de imina usando un compuesto de borohidruro. Esta etapa se lleva a cabo de acuerdo con la "Etapa 1C2" mencionada antes excepto que se usa el compuesto (17) en lugar del compuesto (4).

La "Etapa 5A3" es una etapa para producir un compuesto (18) convirtiendo el grupo carboxi en el compuesto (7) mencionado antes en "una forma activa de un grupo carboxi" tal como un cloruro de ácido, un anhídrido de ácido mixto, una imidazolida, usando un agente para activar un grupo carboxi en un disolvente inerte, y haciendo reaccionar la forma activa con el compuesto (17) en presencia de una base. Esta etapa se lleva a cabo de acuerdo con la "Etapa 1C3" mencionada antes excepto que se usa el compuesto (17) en lugar del compuesto (4).

La "Etapa 5B" es una etapa para producir un compuesto (16) reduciendo el compuesto (18) en un disolvente inerte. Esta etapa se lleva a cabo de acuerdo con la "Etapa 1D" mencionada antes excepto que se usa el compuesto (18) en lugar del compuesto (8).

El compuesto de la presente invención producido por dicha forma actúa como un fármaco antagonista de receptores opioides μ , y por lo tanto se puede usar como un medicamento para prevenir o tratar el prurito. Además, los compuestos principales del compuesto de la presente invención actúan selectivamente en los receptores opioides μ , y muestran una amplia diferencia entre la concentración de fármaco que no se une a proteína en el plasma sanguíneo y el valor de IC_{50} de la actividad inhibitoria de hERG, lo que representa una acción antipicor, y por lo tanto son ventajosos desde el punto de vista de los efectos secundarios.

Los ejemplos de enfermedades específicas en las que hay que tratar el prurito incluyen sarpullido por calor, urticaria, sarna, tricofitia corporal, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis numular, dermatitis asteatótica, penfigoide ampolloso, liquen plano, trastornos hepáticos inducidos por fármacos, eccema de manos, pie de atleta, pustulosis palmoplantar, condiloma acuminado, prurito cutáneo, cirrosis biliar primaria, colestasis, hepatitis, diabetes

mellitus, insuficiencia renal crónica, diálisis renal, conjuntivitis crónica, conjuntivitis alérgica, blefaroespasma, otitis externa, rinitis alérgica, candidiasis vulvar, vulvitis senil, tricomoniasis vaginal, prurito anal, hipertiroidismo, hipotiroidismo, tumores malignos, trastornos mentales, xeroderma, psoriasis, picor durante la infección por VIH, picor asociada con el uso de medicamentos de anticuerpos. Además, se esperan efectos similares en mamíferos distintos del ser humano.

Además, puesto que el compuesto de la presente invención tiene una acción antagonista de receptores opioides μ , se puede esperar un efecto como un agente para prevenir o tratar efectos secundarios de agonistas de receptores opioides μ tales como estreñimiento, náuseas y vómitos, y estreñimiento idiopático, íleo postoperatorio, íleo paralítico, síndrome del intestino irritable. Además, puesto que el compuesto de la presente invención tiene una acción antagonista de receptores opioides μ , se puede esperar que el compuesto sea también útil para el tratamiento de dependencia de fármacos, dependencia de sustancias, depresión, exceso de ingestión de opiáceos, esquizofrenia y obesidad.

Como forma farmacéutica en el caso en que el compuesto de la presente invención se use como un medicamento, se pueden seleccionar diferentes formas farmacéuticas descritas en Las Normas Generales para las Preparaciones de la "Farmacopea Japonesa", dependiendo del propósito. Por ejemplo, en la formación de una forma de un agente en píldora, es suficiente seleccionar un componente ingerible por vía oral que se usa en la técnica. Los ejemplos incluyen excipientes tales como lactosa, celulosa cristalina, azúcar blanco, fosfato de potasio. Además, si se desea, se pueden combinar diferentes aditivos que se usan en general en el campo de la formulación tales como un aglutinante, un disgregante, un lubricante y un agente de desfloculación.

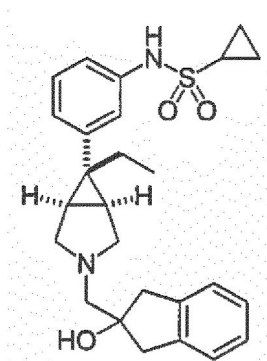
La cantidad del compuesto de la presente invención contenido como un principio activo en la formulación de la presente invención no está específicamente limitada, y se selecciona de forma adecuada de un amplio intervalo. La dosis del compuesto de la presente invención se determina de forma adecuada dependiendo del su uso previsto, la edad, sexo y otras afecciones de un paciente, y el grado de una enfermedad, y en el caso de administración oral, una cantidad adecuada por día del compuesto de la presente invención es de 1 μ g a 20 mg, preferiblemente de 10 μ g a 2 mg por 1 kg de peso corporal, y esta dosis se puede administrar de forma adecuada dividiendo en 1 a 4 porciones al día. Sin embargo, la dosis y frecuencia se determinan teniendo en cuenta circunstancias relevantes que incluyen el grado de un síntoma que se va a tratar, selección de un compuesto que se va a administrar y la ruta de administración seleccionada.

Ejemplos

La presente invención se explicará además con más detalle con los ejemplos (ejemplos 1 a 20), ejemplos de referencia (ejemplos de referencia 1 a 16) y ejemplos de ensayo que se indican a continuación, pero estos ejemplos son para comprender mejor la presente invención. Además, DUIS es un modo de ionización de un espectro de masas, es un modo mixto de ESI y APCI.

Ejemplo 1

N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-[(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-fenil)ciclopropanosulfonamida



Ejemplo 1-(a):

N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-[(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-fenil)ciclopropanosulfonamida (forma libre)

Se añadieron 120 mg (0.495 mmol) de metanosulfonato de (2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 2-(b), y 350 μ l (2.51 mmol) de trietilamina a una disolución de 200 mg (0.583 mmol) de hidrocloreto de la N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-fenil)-ciclopropanosulfoamida, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 1-(d), en 10 ml de etanol, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua

a la disolución de la reacción, el resultado se extrajo con cloruro de metileno y el extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; tolueno:acetato de etilo = 50 : 50 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para obtener 98 mg de un aceite incoloro. Este aceite incoloro se disolvió en 1 ml de acetato de etilo, la disolución se sometió a un tratamiento de ultrasonidos, se le añadió una pequeña cantidad de hexano, la disolución se agitó y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se secó a 40°C a presión reducida para dar 53.5 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco. (Rendimiento 24%)

Espectro de masas (CI, m/z): 453[M⁺+1].

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9.58 (0.9H, s ancho), 7.20 (1H, dd, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.19-7.06 (5H, m), 7.05-6.99 (1H, m), 6.99-6.94 (1H, m), 4.52 (1H, s), 3.14 (2H, d, J = 9.8 Hz), 2.99 (2H, d, J = 16.2 Hz), 2.95-2.85 (2H, m), 2.80 (2H, d, J = 16.2 Hz), 2.64 (2H, s), 2.55 (1H, tt, J = 7.6, 5.2 Hz), 1.90 (2H, q, J = 7.4 Hz), 1.72-1.66 (2H, m), 0.92-0.86 (4H, m), 0.77 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Ejemplo 1-(b):

Hidrocloreto de la N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-[(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida

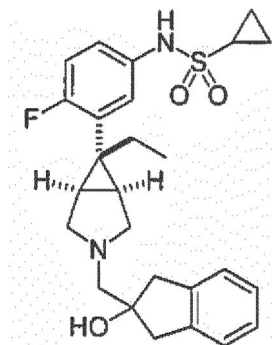
Bajo una corriente de argón, se añadieron 60 µl (0.24 mmol) de una disolución de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano 4 N a una disolución de 86 mg (0.19 mmol) de N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-[(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo 1-(a), en 2.0 ml de acetato de etilo, y el resultado se agitó a 40°C y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de completarse la reacción, la disolución de la reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron 2.0 ml de acetona al residuo, el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar 82 mg de un sólido blanco. 40 mg del sólido blanco obtenido se disolvieron en 0.5 ml de metanol, se le añadieron 1.5 ml de acetato de etilo, y el resultado se agitó a 40°C durante 10 minutos. La disolución de la reacción se concentró a una presión reducida, se le añadió una pequeña cantidad de acetato de etilo y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar 27 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco. (Rendimiento 60%, calculado como monohidrocloreto)

Espectro de masas (CI, m/z): 453[M⁺+1].

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7.29 (1H, dd, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.28-7.21 (3H, m), 7.21-7.15 (2H, m), 7.15-7.07 (2H, m), 4.62-3.90 (2H, m), 3.64-3.43 (2H, m), 3.27-3.00 (2H, m), 3.21 (2H, d, J = 16.1 Hz), 3.06 (2H, d, J = 16.1 Hz), 2.52 (1H, tt, J = 7.9, 4.9 Hz), 2.42-2.26 (2H, m), 1.83 (2H, q, J = 7.3 Hz), 1.06-0.84 (4H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz).

Ejemplo 2

N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-[(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-4-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida



Ejemplo 2-(a):

N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-[(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-4-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida (forma libre)

Se añadieron 620 mg (1.72 mmol) de hidrocloreto de la N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-4-fluorofenil)ciclopropano sulfonamida, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 3-(d), y 570 µl (4.10 mmol) de trietilamina a una disolución de 500 mg (2.06 mmol) de metanosulfonato de (2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 2-(b), en 12 ml de etanol, y el resultado se calentó a reflujo durante 14 horas. Después de completarse la reacción, la disolución de la reacción se

concentró a presión reducida. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo, y el resultado se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (tipo DIOL (fabricado por Fuji Sillycia Chemical Ltd.), disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 90 : 10 → 50 : 50 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para obtener 691 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento 86%)

Espectro de masas (CI, m/z): 471[M⁺+1].

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.24-7.13 (5H, m), 7.08 (1H, ddd, J = 8.8, 4.3, 2.8 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 9.3, 8.8 Hz), 6.17 (0.8H, s ancho), 3.43 (0.7H, s ancho), 3.27 (2H, d, J = 9.7 Hz), 3.12-3.05 (2H, m), 3.00 (2H, d, J = 16.9 Hz), 3.00 (2H, d, J = 16.9 Hz), 2.83 (2H, s), 2.42 (1H, tt, J = 8.0, 4.8 Hz), 1.93-1.80 (2H, m), 1.88 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.17-1.10 (2H, m), 0.99-0.92 (2H, m), 0.89-0.82 (3H, m).

Ejemplo 2-(b):

Hidrocloreto de la N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-[(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-4-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida

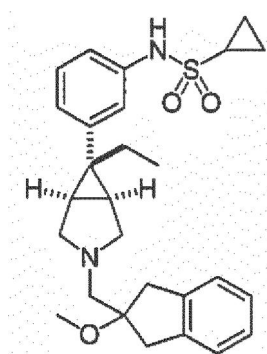
Se añadieron 1.37 ml (5.48 mmol) de una disolución de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo 4 N a una disolución de 1.29 g (2.74 mmol) de N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-[(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-4-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo 2-(a), en 20 ml de acetato de etilo, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de completarse la reacción, la disolución de la reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron 10 ml de acetona al residuo, el resultado se agitó a 50°C y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se secó a 50°C a presión reducida para dar 1.32 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. (Rendimiento 95%, calculado como monohidrocloreto)

Espectro de masas (CI, m/z): 471[M⁺+1].

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7.27-7.15 (6H, m), 7.07 (1H, dd, J = 9.9, 8.8 Hz), 4.70-3.95 (2H, m), 3.56 (2H, s), 3.26-3.01 (2H, m), 3.21 (2H, d, J = 16.2 Hz), 3.07 (2H, d, J = 16.2 Hz), 2.49 (1H, tt, J = 7.7, 5.0 Hz), 2.42-2.28 (2H, m), 1.81 (2H, q, J = 7.3 Hz), 1.02-0.87 (4H, m), 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz).

Ejemplo 3

N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-[(2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida



Ejemplo 3-(a):

N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-[(2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida (forma libre)

Se añadieron 150 mg (0.437 mmol) de hidrocloreto de N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 1-(d), y 61 µl (0.44 mmol) de trietilamina a una disolución de 123 mg (0.698 mmol) de 2-metoxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbaldehído, que se obtuvo en el ejemplo de referencia 4-(b), en 2.0 ml de cloruro de metileno, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después se le añadieron 222 mg (1.05 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de completarse la reacción, se añadieron agua y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la disolución de la reacción, y el resultado se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 79 : 21 → 58 : 42 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para

dar 89 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento 44%)

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.23 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.20-7.11 (5H, m), 7.11-7.07 (1H, m), 7.04 (1H, ddd, $J = 7.8, 2.3, 1.0$ Hz), 6.23 (0.8H, s ancho), 3.24 (3H, s), 3.17 (2H, d, $J = 9.5$ Hz), 3.11 (2H, d, $J = 16.6$ Hz), 3.00-2.92 (2H, m), 3.00 (2H, d, $J = 16.6$ Hz), 2.74 (2H, s), 2.45 (1H, tt, $J = 8.0, 4.8$ Hz), 1.95 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 1.80-1.65 (2H, m), 1.19-1.12 (2H, m), 0.99-0.91 (2H, m), 0.82 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

Ejemplo 3-(b):

Hidrocloruro de la N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-[(2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida

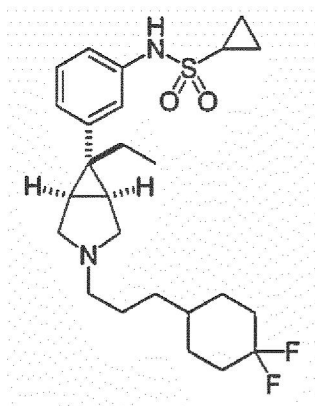
Se añadieron 68 μl (0.27 mmol) de una disolución de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano 4 N a una disolución de 85 mg (0.18 mmol) de N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-[(2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida, que se obtuvo en el ejemplo 3-(a), en 1.0 ml de 1,4-dioxano, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de completarse la reacción, la disolución de la reacción se concentró a presión reducida. Se añadió 1.0 ml de etanol al residuo, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó a 50°C a presión reducida para dar 97 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco de forma cuantitativa. (Calculado como monohidrocloruro)

Espectro de masas (FAB, m/z): 467 $[M^+ + 1]$.

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7.29 (1H, dd, $J = 8.0, 7.9$ Hz), 7.28-7.16 (5H, m), 7.13 (1H, ddd, $J = 8.0, 2.2, 0.9$ Hz), 7.12-7.06 (1H, m), 4.67-3.90 (2H, m), 3.67-3.54 (2H, m), 3.28-3.04 (6H, m), 3.14 (3H, s), 2.52 (1H, tt, $J = 7.9, 4.9$ Hz), 2.43-2.24 (2H, m), 1.84 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 1.05-0.85 (4H, m), 0.88 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

Ejemplo 4

N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(4,4-difluorociclohexil)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida



Ejemplo 4-(a):

N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(4,4-difluorociclohexil)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida (forma libre)

Se añadieron 924 mg (2.69 mmol) de hidrocloruro de la N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 1-(d), 380 μl (2.70 mmol) de trietilamina, y 1.43 g (6.75 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio a una disolución de 550 mg (3.12 mmol) de 3-(4,4-difluorociclohexil)propanal, que se obtuvo en el ejemplo de referencia 5-(d), en 12 ml de cloruro de metileno, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la disolución de la reacción, y el resultado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (tipo DNH (fabricada por Fuji Sillycia Chemical Ltd.), disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 96 : 4 $\rightarrow$ 52 : 48 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 1.11 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento 88%)

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.23 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J = 2.0, 1.8$ Hz), 7.12-7.07 (1H, m), 7.03 (1H, ddd, $J = 7.8, 2.0, 1.0$ Hz), 6.21 (0.6H, s ancho), 2.97 (2H, d, $J = 9.5$ Hz), 2.82-2.73 (2H, m), 2.49-2.38 (3H, m), 2.13-2.00 (2H, m), 1.95 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 1.82-1.19 (13H, m), 1.19-1.12 (2H, m), 0.98-0.91 (2H, m), 0.81 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

Ejemplo 4-(b):

Hidrocloreto de la N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(4,4-difluorociclohexil)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]fenil)ciclopropanosulfonamida

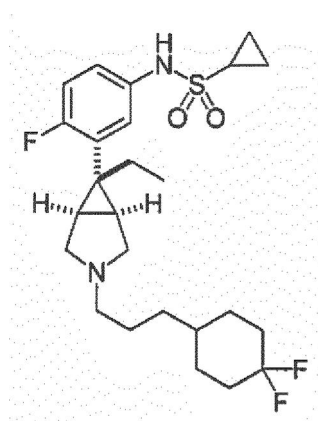
Se añadieron 1.5 ml (6.0 mmol) de una disolución de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo 4 N a una disolución de 1.42 g (3.04 mmol) de N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(4,4-difluorociclohexil)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]fenil)ciclopropanosulfonamida, que se obtuvo en el ejemplo 4-(a), en 15 ml de acetato de etilo, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de completarse la reacción, la disolución de la reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron 15 ml de acetona al residuo, y el resultado se concentró a presión reducida. Además, se añadieron 15 ml de acetona al residuo, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido precipitado se recogió por filtración, y se secó a 45°C a presión reducida para dar 1.10 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. (Rendimiento 72%, calculado como monohidrocloreto)

Espectro de masas (CI, m/z): 467[M⁺+1].

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7.28 (1H, dd, J = 7.9, 7.8 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 2.0, 1.9 Hz), 7.12 (1H, ddd, J = 7.9, 2.0, 1.0 Hz), 7.10-7.06 (1H, m), 4.61-3.73 (2H, m), 3.40-2.85 (4H, t), 2.51 (1H, tt, J = 7.8, 4.9 Hz), 2.37-2.28 (2H, m), 2.10-1.97 (2H, m), 1.88-1.65 (8H, m), 1.51-1.19 (5H, m), 1.04-0.85 (4H, m), 0.87 (3H, t, J = 7.3 Hz).

Ejemplo 5

N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(4,4-difluorociclohexil)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-4-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida



Ejemplo 5-(a):

N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(4,4-difluorociclohexil)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-4-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida (forma libre)

Se añadieron 343 mg (0.950 mmol) de hidrocloreto de N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-4-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 3-(d), 133 μl (0.954 mmol) de trietilamina y 503 mg (2.37 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio a una disolución de 175 mg (0.993 mmol) de 3-(4,4-difluorociclohexil)propanal, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 5-(d), en 4.0 ml de cloruro de metileno, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la disolución de la reacción, y el resultado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (tipo DIOL (fabricado por Fuji Silycia Chemical Ltd.), disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 50 : 50 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 370 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento 80%)

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.16 (1H, dd, J = 6.3, 2.8 Hz), 7.07 (1H, ddd, J = 8.7, 4.3, 2.8 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 9.5, 8.7 Hz), 6.16 (0.7H, s ancho), 3.02 (2H, d, J = 9.7 Hz), 2.81-2.71 (2H, m), 2.46-2.36 (3H, m), 2.13-2.00 (2H, m), 1.93 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.82-1.18 (13H, m), 1.15-1.08 (2H, m), 0.99-0.91 (2H, m), 0.84-0.77 (3H, m).

Ejemplo 5-(b):

Hidrocloreto de N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(4,4-difluorociclohexil)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-4-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida

Se añadió 1.0 ml (4.0 mmol) de disolución de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo 4 N a una disolución de 360 mg

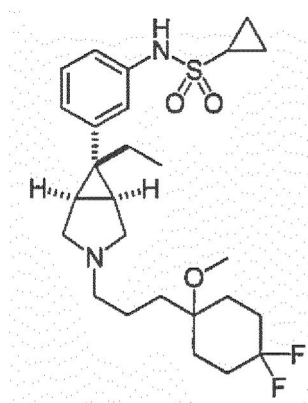
(0.743 mmol) de N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(4,4-difluorociclohexil)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-4-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida, que se obtuvo en el ejemplo 5-(a), en 5.0 ml de acetato de etilo, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de completarse la reacción, la disolución de la reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron 5.0 ml de acetato de etilo al residuo, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El sólido precipitado se recogió por filtración y se secó a 45°C a presión reducida para dar 335 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco. (Rendimiento 87%, calculado como monohidrocloruro)

Espectro de masas (CI, m/z): 485[M⁺+1].

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7.23 (1H, dd, J = 6.4, 2.7 Hz), 7.18 (1H, ddd, J = 8.8, 4.4, 2.7 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 9.9, 8.8 Hz), 4.62-3.75 (2H, m), 3.45-2.90 (4H, m), 2.48 (1H, tt, J = 7.8, 5.0 Hz), 2.38-2.28 (2H, m), 2.10-1.97 (2H, m), 1.88-1.65 (8H, m), 1.50-1.20 (5H, m), 1.00-0.87 (4H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).

Ejemplo 6

N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(4,4-difluoro-1-metoxiciclohexil)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida



Ejemplo 6-(a):

N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(4,4-difluoro-1-metoxiciclohexil)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida (forma libre)

Se añadieron 400 mg (1.17 mmol) de hidroclicloruro de N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 1-(d), 165 µl (1.18 mmol) de trietilamina y 600 mg (2.83 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio (2.83 mmol) a una disolución de 241 mg (1.17 mmol) de 3-(4,4-difluoro-1-metoxiciclohexil)propanal, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 6-(d), en 4.0 ml de cloruro de metileno, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de completarse la reacción, se añadieron después 1.0 ml de metanol y 1.0 ml de ácido clorhídrico 2 N a la disolución de la reacción, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se le añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y el resultado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 26 : 74 → 5 : 95 (V/V)), la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a una presión reducida, el residuo obtenido se sometió además a cromatografía en columna de gel de sílice (tipo DNH (fabricado por Fuji Silicia Chemical Ltd.), disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 78 : 22 → 57 : 43 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 570 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento 98%)

Espectro de masas (CI, m/z): 497[M⁺+1].

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.23 (1H, dd, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 2.1, 1.9 Hz), 7.12-7.07 (1H, m), 7.03 (1H, ddd, J = 7.8, 2.1, 1.1 Hz), 6.17 (0.7H, s ancho), 3.15 (3H, s), 3.01 (2H, d, J = 9.4 Hz), 2.81-2.71 (2H, m), 2.49-2.41 (3H, m), 2.08-1.82 (8H, m), 1.79-1.73 (2H, m), 1.60-1.39 (6H, m), 1.19-1.13 (2H, m), 0.98-0.91 (2H, m), 0.81 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Ejemplo 6-(b):

Hidroclicloruro de la N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(4,4-difluoro-1-metoxiciclohexil)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida

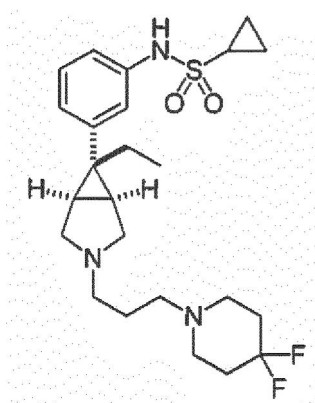
Se añadieron 861 μ l (3.44 mmol) de una disolución de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo 4 N a una disolución de 570 mg (1.15 mmol) de N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(4,4-difluoro-1-metoxiciclohexil)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida, que se obtuvo en el ejemplo 6-(a), en 3.0 ml de acetato de etilo, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de completarse la reacción, la disolución de la reacción se concentró a presión reducida. Se añadió 1.0 ml de acetona al residuo, y el resultado se agitó durante 1 hora. El sólido precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar 475 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco. (Rendimiento 78%, calculado como monohidrocloruro)

Espectro de masas (CI, m/z): 497[M⁺+1].

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7.28 (1H, dd, J = 8.0, 7.8 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 2.0, 1.9 Hz), 7.12 (1H, ddd, J = 8.0, 2.0, 1.1 Hz), 7.1 (1H, ddd, J = 7.8, 1.9, 1.1 Hz), 4.10-3.75 (2H, m), 3.30-2.97 (4H, m), 3.18 (3H, s), 2.51 (1H, tt, J = 7.9, 4.9 Hz), 2.36-2.27 (2H, m), 2.06-1.45 (14H, m), 1.05-0.85 (4H, m), 0.88 (3H, t, J = 7.3 Hz).

Ejemplo 7

N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida



Ejemplo 7-(a):

N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida (forma libre)

Se añadieron 2.44 ml (17.5 mmol) de trietilamina a una disolución de 1.17 g (4.83 mmol) de 1-(3-bromopropil)-4,4-difluoropiperidina, que se obtuvo en el ejemplo de referencia 7-(a), y 1.50 g (4.37 mmol) de hidrocloreto de N-[3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 1-(d), en 3.0 ml de etanol, y el resultado se tuvo a reflujo durante 8 horas con calentamiento. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de la reacción, y el resultado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (tipo DNH (fabricado por Fuji Sillycia Chemical Ltd.), disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 65 : 35 $\rightarrow$ 44 : 56 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 2.3 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro de forma cuantitativa.

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.23 (1H, dd, J = 7.8, 7.9 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 2.0, 1.6 Hz), 7.09 (1H, ddd, J = 7.8, 1.6, 1.1 Hz), 7.03 (1H, ddd, J = 7.9, 2.0, 1.1 Hz), 6.25 (0.5H, s ancho), 3.00 (2H, d, J = 9.5 Hz), 2.78-2.76 (2H, m), 2.62-2.38 (9H, m), 2.06-1.90 (6H, m), 1.80-1.73 (2H, m), 1.66-1.64 (2H, m), 1.18-1.13 (2H, m), 0.97-0.92 (2H, m), 0.81 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Ejemplo 7-(b):

Hidrocloreto de la N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida

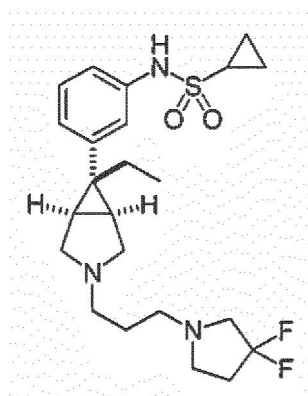
Se añadieron 3.69 ml (14.8 mmol) de una disolución de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano 4 N a una disolución de 2.3 g (4.92 mmol) de N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida, que se obtuvo en el ejemplo 7-(a), en 10 ml de 1,4-dioxano, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de completarse la reacción, la disolución de la reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron 2.0 ml de etanol al residuo, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó a 50°C a presión reducida para dar 1.74 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. (Rendimiento 65%, calculado como un dihidrocloreto)

Espectro de masas (CI, m/z): 468[M⁺+1].

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7.29 (1H, dd, J = 8.0, 7.8 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 2.0, 1.6 Hz), 7.13 (1H, ddd, J = 8.0, 2.0, 1.1 Hz), 7.09 (1H, ddd, J = 7.8, 1.6, 1.1 Hz), 4.30-3.50 (4H, m), 3.45-2.90 (8H, m), 2.58-2.16 (8H, m), 2.51 (1H, tt, J = 7.8, 4.9 Hz), 1.87-1.70 (2H, m), 1.05-0.85 (4H, m), 0.88 (3H, t, J = 7.3 Hz).

5 Ejemplo 8

N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida



Ejemplo 8-(a):

10 N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida (forma libre)

Se añadieron 0.30 g (0.88 mmol) de hidrocloreto de N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 1-(d), y 360 µl (2.6 mmol) de trietilamina a una disolución de 0.33 g (1.36 mmol) de metanosulfonato de 3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propilo obtenido en el ejemplo de referencia 8-(b), en 3.0 ml de etanol, y el resultado se agitó a 90°C durante 5 horas. Después de completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro amónico a la disolución de la reacción, y el resultado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 80 : 20 → 60 : 40 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 250 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento 63%)

Espectro de masas (CI, m/z): 454[M⁺+1].

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.23 (1H, dd, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 2.1, 1.9 Hz), 7.12-7.07 (1H, m), 7.04 (1H, ddd, J = 7.8, 2.1, 1.1 Hz), 6.18 (0.8H, s ancho), 3.00 (2H, d, J = 9.5 Hz), 2.89 (2H, t, J = 13.3 Hz), 2.81-2.70 (2H, m), 2.72 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.53-2.41 (5H, m), 2.27 (2H, tt, J = 14.6, 7.4 Hz), 1.95 (2H, q, J = 7.4 Hz), 1.80-1.72 (2H, m), 1.62 (2H, tt, J = 7.4, 7.4 Hz), 1.19-1.13 (2H, m), 0.98-0.91 (2H, m), 0.81 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Ejemplo 8-(b):

Hidrocloreto de la N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida

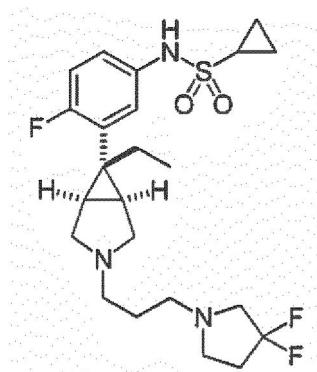
Se añadieron 413 µl (1.65 mmol) de una disolución de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo 4 N a una disolución de 250 mg (0.551 mmol) de N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida, que se obtuvo en el ejemplo 8-(a), en 2.5 ml de acetato de etilo, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de completarse la reacción, la disolución de la reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron 2.0 ml de etanol al residuo, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas con agitación. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar 235 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco. (Rendimiento 81%, calculado como un dihidrocloreto)

Espectro de masas (CI, m/z): 454[M⁺+1].

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7.29 (1H, dd, J = 8.0, 7.9 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 2.0, 1.8 Hz), 7.12 (1H, ddd, J = 8.0, 2.0, 1.0 Hz), 7.12-7.06 (1H, m), 4.20-3.00 (12H, m), 2.74-2.56 (2H, m), 2.51 (1H, tt, J = 7.8, 4.9 Hz), 2.42-2.32 (2H, m), 2.20-2.07 (2H, m), 1.78 (2H, q, J = 7.3 Hz), 1.05-0.85 (4H, m), 0.88 (3H, t, J = 7.3 Hz).

Ejemplo 9

N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-4-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida



5 Ejemplo 9-(a):

N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-4-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida (forma libre)

Se añadieron 290 μ l (2.1 mmol) de trietilamina a una disolución de 185 mg (0.760 mmol) de metanosulfonato de 3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propilo, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 8-(b), y 250 mg (0.693 mmol) de hidrocloreto de N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-4-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 3-(d), en 3.0 ml de etanol, y el resultado se puso a reflujo 8 horas con calentamiento. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de la reacción, y el resultado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 79 : 21 $\rightarrow$ 58 : 42 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 270 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento 83%)

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.15 (1H, dd, J = 6.3, 2.8 Hz), 7.07 (1H, ddd, J = 8.9, 4.3, 2.8 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 9.2, 8.9 Hz), 6.17 (0.6H, s ancho), 3.04 (2H, d, J = 9.5 Hz), 2.88 (2H, t, J = 13.4 Hz), 2.81-2.71 (2H, m), 2.72 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.53-2.45 (4H, m), 2.41 (1H, tt, J = 8.0, 4.8 Hz), 2.27 (2H, tt, J = 14.6, 7.1 Hz), 1.93 (2H, q, J = 7.4 Hz), 1.78-1.71 (2H, m), 1.68-1.57 (2H, m), 1.15-1.09 (2H, m), 0.99-0.91 (2H, m), 0.81 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Ejemplo 9-(b):

Hidrocloreto de N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-4-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida

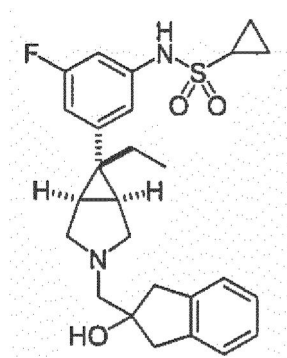
Se añadieron 513 μ l (2.05 mmol) de una disolución de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo 4 N a una disolución de 330 mg (0.700 mmol) de N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-4-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida, que se obtuvo en el ejemplo 9-(a), en 2.0 ml de acetato de etilo, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de completarse la reacción, la disolución de la reacción después se concentró a presión reducida. Se añadieron 2.0 ml de etanol al residuo, y el resultado se concentró a presión reducida. Se añadieron 2.0 ml de éter dietílico al residuo, y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar 268 mg del compuesto del título en forma de una sustancia de espuma blanca. (Rendimiento 70%, calculado como un dihidrocloreto)

Espectro de masas (TOF, m/z): 472[M $^{+}$ +1].

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7.23 (1H, dd, J = 6.4, 2.7 Hz), 7.19 (1H, ddd, J = 9.3, 4.4, 2.7 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 9.3, 8.8 Hz), 4.30-3.50 (6H, m), 3.41-3.30 (6H, m), 2.68 (2H, tt, J = 7.1, 13.9 Hz), 2.49 (1H, tt, J = 7.7, 5.0 Hz), 2.42-2.31 (2H, m), 2.25-2.11 (2H, m), 1.77 (2H, q, J = 7.3 Hz), 1.01-0.91 (4H, m), 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz).

Ejemplo 10

N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-[(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-5-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida



Ejemplo 10-(a):

N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-[(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-5-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida (forma libre)

- 5 Se añadieron 83 μ l (0.82 mmol) de cloruro de ciclopropanosulfonilo a una disolución de 230 mg (0.628 mmol) de 3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-[(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-5-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 9-(e), en 3.1 ml de piridina, con agitación a temperatura ambiente, y el resultado se agitó en un aparato de reacción de microondas a 80°C durante 0.5 horas con calentamiento. Después de completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro amónico a la disolución de la reacción, y el resultado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 40 : 60 $\rightarrow$ 10 : 90 (V/V)), la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a una presión reducida, el residuo obtenido se sometió además a cromatografía en columna de gel de sílice (tipo DNH (fabricado por Fuji Sillycia Chemical Ltd.), disolvente de elución; cloruro de metileno : metanol=100 : 0 $\rightarrow$ 90 : 10 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 140 mg del compuesto del título en forma de un aceite ligeramente amarillo. (Rendimiento 47%)

Espectro de masas (CI, m/z): 471[M⁺+1].

- 20 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm: 7.23-7.17 (2H, m), 7.16-7.11 (2H, m), 6.91 (1H, dd, J = 1.7, 1.7 Hz), 6.88-6.80 (2H, m), 6.43 (0.7H, s ancho), 3.25 (2H, d, J = 9.7 Hz), 3.10-3.03 (2H, m), 3.00 (2H, d, J = 16.1 Hz), 2.91 (2H, d, J = 16.1 Hz), 2.81 (2H, s), 2.49 (1H, tt, J = 8.0, 4.8 Hz), 1.94 (2H, q, J = 7.4 Hz), 1.87-1.82 (2H, m), 1.17-1.11 (2H, m), 1.02-0.95 (2H, m), 0.87 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Ejemplo 10-(b):

- 25 Hidrocloruro de la N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-[(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-5-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida

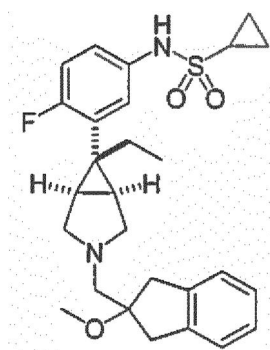
- Se añadieron 100 μ l (0.400 mmol) de una disolución de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano 4 N a una disolución de 140 mg (0.297 mmol) de N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-[(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-5-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo 10-(a), en 1.5 ml de 1,4-dioxano, con agitación a temperatura ambiente, y el resultado se agitó durante 1 hora. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con 1,4-dioxano y se secó para dar 130 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco. (Rendimiento 86%, calculado como monohidrocloruro)

Espectro de masas (CI, m/z): 471[M⁺+1].

- 35 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7.27-7.21 (2H, m), 7.20-7.15 (2H, m), 7.05 (1H, dd, J = 1.9, 1.6 Hz), 6.90 (1H, ddd, J = 10.2, 2.1, 1.9 Hz), 6.87-6.82 (1H, m), 4.64-3.96 (2H, m), 3.62-3.42 (2H, m), 3.20 (2H, d, J = 16.1 Hz), 3.20-3.09 (2H, m), 3.06 (2H, d, J = 16.1 Hz), 2.58 (1H, tt, J = 7.9, 4.9 Hz), 2.42-2.25 (2H, m), 1.84 (2H, q, J = 7.4 Hz), 1.08-1.02 (2H, m), 1.02-0.94 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Ejemplo 11

N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-[(2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-4-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida



Ejemplo 11-(a):

N-(3-((1R,5S,6R)-6-etil-3-[(2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)-4-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida (forma libre)

- 5 Bajo una corriente de argón, con agitación, se añadieron 303 mg (0.840 mmol) de hidrocloreuro de N-{3-[(1R,5S,6R)-6-
etil-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]-4-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida, que se obtuvo por un método similar al del
ejemplo de referencia 3-(d), 174 μ l (1.25 mmol) de trietilamina y 422 mg (1.99 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio
a una disolución de 163 mg (0.925 mmol) de 2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-carbaldehído, que se obtuvo por un
10 método similar al del ejemplo de referencia 4-(b), en 4 ml de 1,2-dicloroetano, y el resultado se agitó a temperatura
ambiente durante 4 horas. Después de completarse la reacción, se añadieron metanol y ácido clorhídrico 1 N a la
disolución de la reacción, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. El resultado se extrajo
tres veces con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó dos veces con agua, se lavó con una disolución acuosa
saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se
15 sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 50 : 50 $\rightarrow$ 0 :
100(V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a una presión reducida. El residuo obtenido se
sometió además a cromatografía en columna de gel de sílice (tipo DNH (fabricado por Fuji Silycia Chemical Ltd.)
disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 70 : 30 $\rightarrow$ 20 : 80 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo
se concentró a una presión reducida. El residuo obtenido se sometió además a cromatografía en columna de gel de
20 sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 80 : 20 $\rightarrow$ 30 : 70 (V/V)), y la fracción que contenía el producto
objetivo se concentró a presión reducida para dar 225 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.
(Rendimiento 55%)

Espectro de masas (CI, m/z): 485[M⁺+1].

- Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm: 7.20-7.05 (6H, m), 6.97 (1H, dd, J = 9.7, 8.8 Hz), 6.25 (1H, s ancho),
3.25 (2H, d, J = 9.5 Hz), 3.20 (3H, s), 3.07 (2H, d, J = 16.5 Hz), 2.97 (2H, d, J = 16.5 Hz), 2.94-2.86 (2H, m), 2.72 (2H,
25 s), 2.40 (1H, tt, J = 8.0, 4.9 Hz), 1.97 (2H, q, J = 7.8 Hz), 1.75-1.69 (2H, m), 1.08-1.02 (2H, m), 0.97-0.90 (2H, m), 0.86-
0.80 (3H, m).

Ejemplo 11-(b):

Hidrocloreuro de N-(3-((1R,5S,6R)-6-etil-3-[(2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)-4-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida

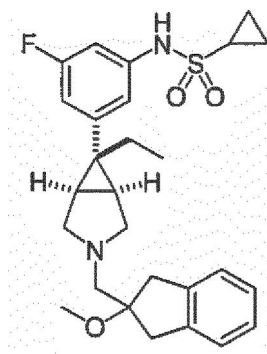
- 30 Bajo una corriente de argón, se añadieron 130 μ l (0.520 mmol) de una disolución de cloruro de hidrógeno/acetato de
etilo 4 N a una disolución de 196 mg (0.404 mmol) de N-(3-((1R,5S,6R)-6-etil-3-[(2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-
il)metil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)-4-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida, que se obtuvo en el ejemplo 11-(a), en 2
ml de cloruro de metileno, con agitación, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró
a presión reducida. Se añadieron cloruro de metileno y éter diisopropílico en pequeñas cantidades para formar una
35 disolución homogénea, y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadieron 3 ml de éter
diisopropílico, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido precipitado se recogió por
filtración, se lavó con una pequeña cantidad de un disolvente mezcla de cloruro de metileno y éter diisopropílico, y se
secó a presión reducida para dar 205 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco. (Rendimiento 97%,
calculado como monohidrocloreuro)

- 40 Espectro de masas (CI, m/z): 485[M⁺+1].

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7.30-7.22 (3H, m), 7.22-7.14 (3H, m), 7.07 (1H, dd, J = 9.3, 9.3 Hz),
4.48-3.93 (2H, m), 3.77-3.51 (2H, m), 3.35-3.10 (9H, m), 2.49 (1H, tt, J = 7.7, 5.0 Hz), 2.42-2.26 (2H, m), 1.82 (2H, q,
J = 7.3 Hz), 1.02-0.85 (4H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).

Ejemplo 12

N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-[(2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-5-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida



Ejemplo 12-(a):

- 5 N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-[(2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-5-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida (forma libre)

Se añadieron 0.112 ml (1.10 mmol) de cloruro de ciclopropanosulfonilo a una disolución de 140 mg (0.368 mmol) de 3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-[(2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-5-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida, que se obtuvo en el ejemplo de referencia 10-(a), en 1.5 ml de piridina, a temperatura ambiente, y el resultado se agitó en un aparato de reacción de microondas a 80°C durante 0.5 hora. Después de completarse la reacción, se añadió tolueno a la disolución de la reacción, y el resultado se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo, y el resultado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 75 : 25 → 67 : 33 (V/V)), la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a una presión reducida, el residuo se sometió además a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 75 : 25 → 67 : 33 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 105 mg del compuesto del título en forma de un aceite marrón. (Rendimiento 59%)

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.21-7.11 (4H, m), 6.87 (1H, dd, J = 2.0, 1.9 Hz), 6.83 (1H, ddd, J = 9.5, 1.9, 1.8 Hz), 6.78 (1H, ddd, J = 9.7, 2.0, 1.8 Hz), 6.28 (1H, s ancho), 3.23 (3H, s), 3.17 (2H, d, J = 9.5 Hz), 3.11 (2H, d, J = 16.5 Hz), 2.99 (2H, d, J = 16.5 Hz), 2.96-2.89 (2H, m), 2.72 (2H, s), 2.48 (1H, tt, J = 8.0, 4.8 Hz), 1.96 (2H, q, J = 7.4 Hz), 1.75-1.68 (2H, m), 1.23-1.16 (2H, m), 1.02-0.95 (2H, m), 0.83 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Ejemplo 12-(b):

- 25 Hidrocloruro de la N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-[(2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-5-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida

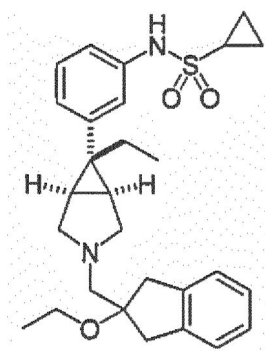
Bajo una corriente de argón, se añadieron 63 µl (0.25 mmol) de una disolución de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano 4 N a una disolución de 78 mg (0.16 mmol) de N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-[(2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-5-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo 12-(a), en 1 ml de 1,4-dioxano, con agitación. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, después se le añadió un disolvente mezcla de 1 ml de etanol y 1 ml de éter dietílico, y se llevó a cabo un tratamiento de ultrasonidos. El resultado se agitó durante 30 minutos enfriando con hielo, y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó a 50°C a presión reducida para dar 55 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco. (Rendimiento 66%, calculado como monohidrocloruro)

Espectro de masas (APCI, m/z): 485[M⁺+1].

35 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7.30-7.16 (4H, m), 7.05 (1H, dd, J = 1.9, 1.6 Hz), 6.90 (1H, ddd, J = 10.2, 2.2, 1.9 Hz), 6.87-6.82 (1H, m), 4.41-3.91 (2H, m), 3.75-3.49 (2H, m), 3.28-3.06 (6H, m), 3.14 (3H, s), 2.58 (1H, tt, J = 7.9, 4.9 Hz), 2.43-2.24 (2H, m), 1.84 (2H, q, J = 7.3 Hz), 1.09-0.94 (4H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz).

Ejemplo 13

- 40 N-(3-((1R,5S,6r)-3-[(2-etoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida



Ejemplo 13-(a):

N-(3-((1R,5S,6R)-3-((2-etoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-6-etil-3-azabíciclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida (forma libre)

- 5 Se añadieron 196 mg (0.572 mmol) de hidrocloreto de N-(3-((1R,5S,6R)-6-etil-3-azabíciclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida, que se obtuvo en el ejemplo de referencia 1-(d), y 228 μ l (1.64 mmol) de trietilamina a una disolución de 156 mg (0.820 mmol) de 2-etoxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbaldehído, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 11-(b), en 0.5 ml de cloruro de metileno, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después se añadieron 203 mg (0.958 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de completarse la reacción, se añadieron acetato de etilo y una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio a la disolución de la reacción, y el resultado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 87 : 13 $\rightarrow$ 67 : 33 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 230 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento 84%)

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.23 (1H, dd, J = 7.9, 7.8 Hz), 7.19-7.07 (6H, m), 7.04 (1H, ddd, J = 7.9, 2.3, 1.0 Hz), 6.22 (1H, s ancho), 3.41 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.18 (2H, d, J = 9.5 Hz), 3.10 (2H, d, J = 16.5 Hz), 3.01 (2H, d, J = 16.5 Hz), 2.97-2.89 (2H, m), 2.71 (2H, s), 2.45 (1H, tt, J = 8.0, 4.8 Hz), 1.96 (2H, q, J = 7.4 Hz), 1.76-1.68 (2H, m), 1.19-1.13 (2H, m), 1.16 (3H, t, J = 7.0 Hz), 0.98-0.91 (2H, m), 0.82 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Ejemplo 13-(b):

Hidrocloreto de la N-(3-((1R,5S,6R)-3-((2-etoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-6-etil-3-azabíciclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida

- Se añadieron 123 μ l (0.492 mmol) de una disolución de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano 4 N a una disolución de 185 mg (0.385 mmol) de N-(3-((1R,5S,6R)-3-((2-etoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-6-etil-3-azabíciclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo 13-(a), en 1 ml de 1,4-dioxano, con agitación. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, se le añadió etanol y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar 190 mg de un sólido blanco.

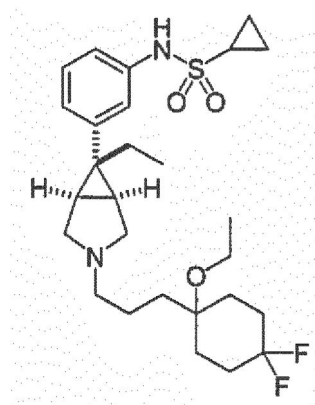
- Se recrystalizaron 171 mg del sólido blanco obtenido en un disolvente mezcla de etanol/agua, y el sólido obtenido se recogió por filtración para dar 102 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco. (Rendimiento 57%, calculado como monohidrocloreto)

Espectro de masas (APCI, m/z): 481[M $^{+}$ +1].

- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7.29 (1H, dd, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.27-7.16 (5H, m), 7.15-7.07 (2H, m), 4.31-3.99 (2H, m), 3.68-3.54 (2H, m), 3.34-3.26 (2H, m), 3.27 (2H, d, J = 17.1 Hz), 3.22-3.08 (2H, m), 3.15 (2H, d, J = 17.1 Hz), 2.52 (1H, tt, J = 7.9, 4.9 Hz), 2.41-2.24 (2H, m), 1.84 (2H, q, J = 7.3 Hz), 1.14 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.04-0.91 (4H, m), 0.88 (3H, t, J = 7.3 Hz).

Ejemplo 14

N-(3-((1R,5S,6R)-3-[3-(1-etoxi-4,4-difluorociclohexil)propil]-6-etil-3-azabíciclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida



Ejemplo 14-(a):

N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(1-etoxi-4,4-difluorociclohexil)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il}fenil)ciclopropanosulfonamida (forma libre)

- 5 Bajo una corriente de argón, se añadieron 101 μ l (0.727 mmol) de trimetilamina a una disolución de 177 mg (0.804 mmol) de 3-(4,4-difluoro-1-etoxiciclohexil)propanal, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 12-(c), y 250 mg (0.729 mmol) de hidrocloreuro de N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il}fenil)ciclopropanosulfonamida, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 1-(d), en 10 ml de cloruro de metileno, con agitación, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después se añadieron 386 mg (1.82 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de la reacción, y el resultado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, después se secó sobre sulfato magnésico, y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (tipo DNH (fabricado por Fuji Silycia Chemical Ltd.), disolvente de elución; hexano:acetato de etilo), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 309 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento 83%)

Espectro de masas (DUIS, m/z): 511[M⁺+1].

- 20 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.23 (1H, dd, J = 7.9, 7.8 Hz), 7.17-7.14 (1H, m), 7.09 (1H, ddd, J = 7.8, 1.3, 1.1 Hz), 7.04 (1H, ddd, J = 7.9, 2.2, 1.1 Hz), 6.24 (0.8H, s ancho), 3.31 (2H, q, J = 7.0 Hz), 2.99 (2H, d, J = 9.7 Hz), 2.82-2.72 (2H, m), 2.49-2.40 (3H, m), 2.04-1.82 (6H, m), 1.96 (2H, q, J = 7.4 Hz), 1.82-1.71 (2H, m), 1.54-1.39 (6H, m), 1.20 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.19-1.12 (2H, m), 0.99-0.90 (2H, m), 0.81 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Ejemplo 14-(b):

Hidrocloreuro de la N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(1-etoxi-4,4-difluorociclohexil)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il}fenil)ciclopropanosulfonamida

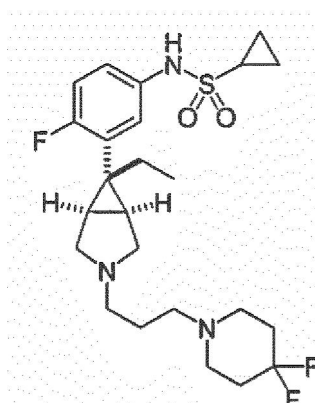
- 25 Se añadieron 0.30 ml (1.20 mmol) de una disolución de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo 4 N a una disolución de 302 mg (0.591 mmol) de N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(1-etoxi-4,4-difluorociclohexil)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il}fenil)ciclopropanosulfonamida, que se obtuvo en el ejemplo 14-(a), en 4 ml de acetato de etilo, a temperatura ambiente. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, y se secó a 50°C a presión reducida para dar 260 mg del compuesto del título en forma de una sustancia de espuma. (Rendimiento 80%, calculado como monohidrocloreuro)

Espectro de masas (CI, m/z): 511[M⁺+1].

- 35 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7.28 (1H, dd, J = 8.0, 8.0 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 2.0, 1.9 Hz), 7.12 (1H, ddd, J = 8.0, 2.0, 1.0 Hz), 7.10-7.07 (1H, m), 4.08-3.78 (2H, m), 3.37 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.27-2.84 (4H, m), 2.51 (1H, tt, J = 7.9, 4.9 Hz), 2.38-2.28 (2H, m), 2.11-1.61 (10H, m), 1.59-1.46 (4H, m), 1.20 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.03-0.90 (4H, m), 0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz).

Ejemplo 15

N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-4-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida



Ejemplo 15-(a):

N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)propyl]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]-4-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida (forma libre)

- 5 Bajo una corriente de nitrógeno, se añadieron 204 mg (0.565 mmol) de hidrocloreto de N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]-4-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida, que se obtuvo en el ejemplo de referencia 3-(d), y 150 μ l (1.08 mmol) de trietilamina a una disolución de 139 mg (0.574 mmol) de 1-(3-bromopropil)-4,4-difluoropiperidina, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 7-(a), en 2 ml de etanol, y el resultado se agitó en un aparato de reacción de microondas a 120°C durante 1.5 horas. Después de completarse la reacción, se añadieron acetato de etilo y agua a la disolución de la reacción, y el resultado se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (tipo Diol (fabricado por Fuji Sillycia Chemical Ltd.), disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 70 : 30 $\rightarrow$ 30 : 70 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 244 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento 89%)
- 10
- 15 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.16 (1H, dd, J = 6.3, 2.8 Hz), 7.07 (1H, ddd, J = 8.9, 4.3, 2.8 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 9.2, 8.9 Hz), 6.10 (0.6H, s ancho), 3.04 (2H, d, J = 9.5 Hz), 2.83-2.70 (2H, m), 2.61-2.36 (9H, m), 2.06-1.94 (4H, m), 1.93 (2H, q, J = 7.4 Hz), 1.78-1.70 (2H, m), 1.70-1.55 (2H, m), 1.16-1.08 (2H, m), 0.98-0.91 (2H, m), 0.81 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Ejemplo 15-(b):

- 20 Hidrocloreto de la N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]-4-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida

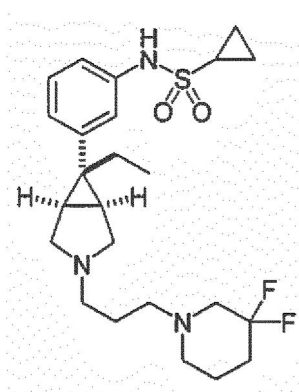
- Bajo una corriente de nitrógeno, se añadieron 0.50 ml (2.0 mmol) de una disolución de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo 4 N a una disolución de 241 mg (0.496 mmol) de N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]-4-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida, que se obtuvo en el ejemplo 15-(a), con agitación a temperatura ambiente, y el resultado se agitó durante 20 minutos. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, se añadió etanol al residuo, y el resultado se concentró a presión reducida. Se le añadió acetato de etilo, se llevó a cabo un tratamiento con ultrasonidos, y el sólido generado se recogió por filtración para dar 240 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco. (Rendimiento 87%, calculado como un dihidrocloreto)
- 25

Espectro de masas (TOF, m/z): 486[M⁺+1].

- 30 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7.23 (1H, dd, J = 6.4, 2.7 Hz), 7.18 (1H, ddd, J = 8.8, 4.4, 2.7 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 9.9, 8.8 Hz), 4.29-3.44 (4H, m), 3.48-2.88 (8H, m), 2.56-2.11 (8H, m), 2.49 (1H, tt, J = 7.7, 5.0 Hz), 1.85-1.68 (2H, m), 1.03-0.87 (7H, m).

Ejemplo 16

- 35 N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(3,3-difluoropiperidin-1-yl)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]fenil)ciclopropanosulfonamida



Ejemplo 16-(a):

N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(3,3-difluoropiperidin-1-yl)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)fenil)ciclopropanosulfonamida (forma libre)

- 5 Se añadieron 244 μ l (1.75 mmol) de trietilamina a una disolución de 150 mg (0.583 mmol) de metanosulfonato de 3-(3,3-difluoropiperidin-1-yl)propilo, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 13-(a), y 211 mg (0.615 mmol) de hidrocloreto de la N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)fenil)ciclopropanosulfonamida, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 1-(d), en 3 ml de etanol, y el resultado se puso a reflujo durante 8 horas con calentamiento. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de la
- 10 reacción, y el resultado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 79 : 21 $\rightarrow$ 58 : 42 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 238 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco. (Rendimiento 87%)

- 15 Espectro de masas (DUIS, m/z): 468[M⁺+1].

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.23 (1H, dd, J = 7.8, 7.7 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 2.0, 1.6 Hz), 7.09 (1H, ddd, J = 7.7, 1.6, 1.2 Hz), 7.04 (1H, ddd, J = 7.8, 2.0, 1.2 Hz), 6.20 (0.8H, s ancho), 3.00 (2H, d, J = 9.5 Hz), 2.80-2.73 (2H, m), 2.63 (2H, t, J = 11.4 Hz), 2.53-2.39 (7H, m), 1.95 (2H, q, J = 7.4 Hz), 1.92-1.73 (6H, m), 1.70-1.60 (2H, m), 1.19-1.12 (2H, m), 0.99-0.90 (2H, m), 0.81 (3H, t, J = 7.4 Hz).

- 20 Ejemplo 16-(b):

Hidrocloreto de la N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(3,3-difluoropiperidin-1-yl)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)fenil)ciclopropanosulfonamida

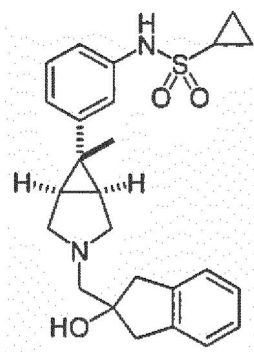
- 25 Se añadieron 0.3 ml (1.2 mmol) de una disolución de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo 4 N a temperatura ambiente a una disolución de 180 mg (0.385 mmol) de N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(3,3-difluoropiperidin-1-yl)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)fenil)ciclopropanosulfonamida, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo 16-(a), en 0.771 ml de acetato de etilo, con agitación. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, se añadió acetato de etilo al residuo, y el resultado se calentó a 40°C durante 1 hora con agitación. El sólido generado se recogió por filtración para dar 175 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco. (Rendimiento 84%, calculado como un dihidrocloreto)

- 30 Espectro de masas (CI, m/z): 468[M⁺+1].

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7.29 (1H, dd, J = 7.9, 7.8 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 2.0, 1.7 Hz), 7.12 (1H, ddd, J = 7.9, 2.0, 1.1 Hz), 7.09 (1H, ddd, J = 7.8, 1.7, 1.1 Hz), 4.23-2.92 (12H, m), 2.51 (1H, tt, J = 7.8, 4.9 Hz), 2.33-2.41 (2H, m), 2.02-2.28 (6H, m), 1.79 (2H, q, J = 7.3 Hz), 0.91-1.03 (4H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz).

Ejemplo 17

- 35 N-(3-((1R,5S,6r)-3-[(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-yl)metil]-6-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)fenil)ciclopropanosulfonamida



Ejemplo 17-(a):

N-(3-((1R,5S,6r)-3-[(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-6-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il}fenil)ciclopropanosulfonamida (forma libre)

- 5 Se añadieron 259 μ l (1.86 mmol) de trietilamina a una disolución de 244 mg (0.742 mmol) de hidrocloreto de N-(3-[(1R,5S,6r)-6-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il}fenil)ciclopropanosulfonamida, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 14-(e), y 180 mg (0.743 mmol) de metanosulfonato de (2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 2-(b), en 4 ml de etanol, y el resultado se puso a reflujo durante 8 horas con calentamiento. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de la reacción, y el resultado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 57 : 43 $\rightarrow$ 0 : 100 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 261 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco. (Rendimiento 80%)

- 15 Espectro de masas (DUIS, m/z): 439[M⁺+1].

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.24 (1H, dd, J = 7.8, 7.7 Hz), 7.22-7.12 (5H, m), 7.11-7.07 (1H, m), 7.03 (1H, ddd, J = 7.8, 2.2, 0.9 Hz), 6.22 (0.9H, s ancho), 3.22 (2H, d, J = 9.7 Hz), 3.14-3.07 (2H, m), 3.02 (2H, d, J = 16.5 Hz), 2.97 (2H, d, J = 16.5 Hz), 2.83 (2H, s), 2.47 (1H, tt, J = 8.0, 4.8 Hz), 1.86-1.81 (2H, m), 1.49 (3H, s), 1.21-1.14 (2H, m), 1.04-0.90 (2H, m).

- 20 Ejemplo 17-(b):

Hidrocloreto de la N-(3-((1R,5S,6r)-3-[(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-6-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il}fenil)ciclopropanosulfonamida

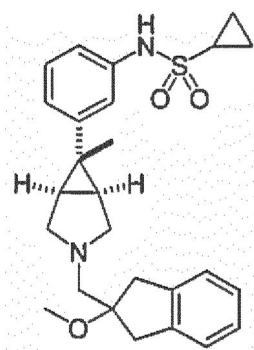
- 25 Se añadieron 213 μ l (0.852 mmol) de una disolución de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano 4 N a una disolución de 257 mg (0.586 mmol) de N-(3-((1R,5S,6r)-3-[(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-6-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il}fenil)ciclopropanosulfonamida, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo 17-(a), en 1 ml de 1,4-dioxano. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, se añadió etanol al residuo, y el resultado se concentró a presión reducida y se secó a una presión reducida. Se añadieron 1 ml de éter dietílico y 1 ml de etanol al residuo obtenido, y el resultado se sometió a un tratamiento de ultrasonidos y se enfrió con hielo durante 0.5 horas. El sólido generado se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y después se secó a 50°C a presión reducida para dar 226 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco. (Rendimiento 81%, calculado como monohidrocloreto)

Espectro de masas (APCI, m/z): 439[M⁺+1].

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7.30-7.15 (6H, m), 7.15-7.08 (2H, m), 4.33-4.01 (2H, m), 3.58-3.49 (2H, m), 3.26-3.15 (2H, m), 3.21 (2H, d, J = 16.2 Hz), 3.07 (2H, d, J = 16.2 Hz), 2.53 (1H, tt, J = 7.9, 4.9 Hz), 2.43-2.24 (2H, m), 1.51 (3H, s), 1.06-0.90 (4H, m).

- 35 Ejemplo 18

N-(3-((1R,5S,6r)-3-[(2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-6-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il}fenil)ciclopropanosulfonamida



Ejemplo 18-(a):

N-(3-((1R,5S,6r)-3-[(2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-6-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida (forma libre)

- 5 Se añadieron 150 mg (0.456 mmol) de hidrocloreuro de N-(3-((1R,5S,6r)-6-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 14-(e), y 61 µl (0.44 mmol) de trietilamina a una disolución de 123 mg (0.698 mmol) de 2-metoxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbaldehído, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 4-(b), en 2 ml de cloruro de metileno, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después se añadieron 222 mg (1.05 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio a la disolución de la reacción, y el resultado se extrajo tres veces con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 79 : 21 → 58 : 42 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 130 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento 63%)

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.23 (1H, dd, J = 7.9, 7.8 Hz), 7.20-7.09 (5H, m), 7.09-7.04 (1H, m), 7.02 (1H, ddd, J = 7.9, 2.3, 1.0 Hz), 6.23 (0.8H, s ancho), 3.23 (3H, s), 3.16 (2H, d, J = 9.5 Hz), 3.10 (2H, d, J = 16.5 Hz), 3.04-2.95 (2H, m), 2.99 (2H, d, J = 16.5 Hz), 2.74 (2H, s), 2.46 (1H, tt, J = 8.0, 4.8 Hz), 1.74-1.69 (2H, m), 1.51 (3H, s), 1.21-1.11 (2H, m), 1.02-0.89 (2H, m).

Ejemplo 18-(b):

Hidrocloreuro de N-(3-((1R,5S,6r)-3-[(2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-6-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida

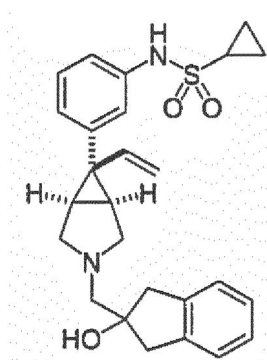
- 25 Se añadieron 104 µl (0.416 mmol) de una disolución de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano 4 N a una disolución de 125 mg (0.276 mmol) de N-(3-((1R,5S,6r)-3-[(2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-6-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo 18-(a), en 1 ml de 1,4-dioxano. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, se añadió etanol al residuo, y el resultado se concentró a presión reducida y se secó a una presión reducida. Se añadieron 1 ml de éter dietílico y 1 ml de etanol al residuo obtenido, y el resultado se sometió a un tratamiento de ultrasonidos y se enfrió con hielo durante 0.5 horas. El sólido generado se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y después se secó a 50°C a presión reducida para dar 97 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco. (Rendimiento 72%, calculado como monohidrocloreuro)

Espectro de masas (APCI, m/z): 453[M⁺+1].

35 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7.32-7.17 (6H, m), 7.15-7.08 (2H, m), 4.66-4.00 (2H, m), 3.72-3.51 (2H, m), 3.29-3.12 (6H, m), 3.14 (3H, s), 2.53 (1H, tt, J = 7.9, 4.9 Hz), 2.41-2.26 (2H, m), 1.51 (3H, s), 1.06-0.90 (4H, m).

Ejemplo 19

N-(3-((1R,5S,6r)-3-[(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-6-vinil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida



Ejemplo 19-(a):

N-(3-((1R,5S,6r)-3-[(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-6-vinil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida (forma libre)

- 5 Se añadieron 224 μ l (1.61 mmol) de trietilamina a una disolución de 184 mg (0.540 mmol) de hidrocloreto de N-(3-[(1R,5S,6r)-6-vinil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]fenil)ciclopropanosulfonamida, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 15-(g), y 150 mg (0.619 mmol) de metanosulfonato de (2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 2-(b), en 3 ml de etanol, y el resultado se puso a reflujo durante 8 horas con calentamiento. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de la reacción, y el resultado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 79 : 21 $\rightarrow$ 58 : 42 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 155 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco. (Rendimiento 64%)
- 10
- 15 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.25 (1H, dd, J = 7.9, 7.8 Hz), 7.22-7.12 (5H, m), 7.12-7.08 (1H, m), 7.06 (1H, ddd, J = 7.9, 2.2, 0.9 Hz), 6.34-6.22 (1H, m), 6.28 (1H, dd, J = 17.5, 10.5 Hz), 5.23 (1H, dd, J = 10.5, 1.6 Hz), 4.96 (1H, dd, J = 17.5, 1.6 Hz), 3.31 (2H, d, J = 9.4 Hz), 3.06-2.91 (6H, m), 2.81 (2H, s), 2.46 (1H, tt, J = 8.0, 4.8 Hz), 2.03-1.97 (2H, m), 1.20-1.12 (2H, m), 0.99-0.91 (2H, m).

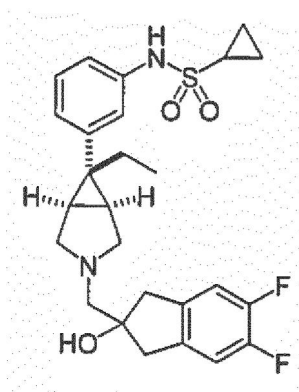
Ejemplo 19-(b):

- 20 Hidrocloreto de N-(3-((1R,5S,6r)-3-[(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-6-vinil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida

- Se añadieron 255 μ l (1.02 mmol) de una disolución de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano 4 N a una disolución de 153 mg (0.340 mmol) de N-(3-((1R,5S,6r)-3-[(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-6-vinil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo 19-(a), en 2 ml de 1,4-dioxano, con agitación a temperatura ambiente. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, y se secó a una presión reducida. Se añadió etanol al residuo, y el resultado se sometió a un tratamiento de ultrasonidos y después se agitó durante 2 horas enfriando con hielo. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol frío para dar 129 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco. (Rendimiento 78%, calculado como monohidrocloreto) Espectro de masas (APCI, m/z): 451[M $^{+}$ +1].
- 25
- 30 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7.37-7.06 (8H, m), 6.45-6.08 (1H, m), 5.77-5.05 (2H, m), 4.48-3.38 (6H, m), 3.20 (2H, d, J = 16.3 Hz), 3.06 (2H, d, J = 16.3 Hz), 2.60-2.47 (2H, m), 2.52 (1H, tt, J = 7.9, 4.9 Hz), 1.07-0.88 (4H, m).

Ejemplo 20

- 35 N-(3-((1R,5S,6r)-3-[(5,6-difluoro-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida



Ejemplo 20-(a):

N-{3-[(1R,5S,6r)-3-[(5,6-difluoro-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]fenil}ciclopropanosulfonamida (forma libre)

- 5 Bajo una corriente de argón, se añadieron 35 μ l (0.25 mmol) de trietilamina y 26 mg (0.093 mmol) de metanosulfonato de (5,6-difluoro-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 16-(g), a una suspensión líquida de 42 mg (0.12 mmol) de hidrocloreto de N-{3-[(1R,5S,6r)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]fenil}ciclopropanosulfonamida, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 1-(d), en 1.0 ml de THF, con agitación enfriando con hielo, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas y después se agitó con calentamiento a 60°C durante 2 horas. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, se añadieron 2 ml de etanol al residuo, y el resultado se agitó con calentamiento a 70°C durante 1 hora. Se añadieron 60 μ l (0.43 mmol) de trietilamina a la disolución de la reacción, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de completarse la reacción, se añadieron 2 ml de agua a la disolución de la reacción, y la disolución de la reacción se extrajo dos veces con 5 ml de cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano acetato de etilo = 60 : 40 $\rightarrow$ 50 : 50 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 32 mg del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. (Rendimiento 57%)

- 20 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm: 7.26 (1H, dd, J = 7.9, 7.8 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 2.1, 1.7 Hz), 7.12 (1H, ddd, J = 7.8, 1.7, 1.0 Hz), 7.05 (1H, ddd, J = 7.9, 2.1, 1.0 Hz), 7.01 (2H, dd, J = 9.0, 9.0 Hz), 6.41 (0.8H, s ancho), 3.22 (2H, d, J = 9.6 Hz), 3.12-3.03 (2H, m), 2.96 (2H, d, J = 16.2 Hz), 2.87 (2H, d, J = 16.2 Hz), 2.80 (2H, s), 2.45 (1H, tt, J = 8.0, 4.9 Hz), 1.91 (2H, q, J = 7.4 Hz), 1.94-1.83 (2H, m), 1.13-1.07 (2H, m), 0.98-0.91 (2H, m), 0.85 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Ejemplo de referencia 1

- 25 Preparación de

Hidrocloreto de N-{3-[(1R,5S,6r)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]fenil}ciclopropanosulfonamida

Ejemplo de referencia 1-(a):

(1R,5S,6r)-6-(3-bromofenil)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona

- 30 Se añadieron gota a gota 47.5 g (949 mmol) de hidrazina monohidrato a una disolución de 50.5 g (237 mmol) de 3-bromopropiofenona en 500 ml de metanol a temperatura ambiente a lo largo de 6 minutos. Después de la adición gota a gota, la disolución se agitó a 60°C durante 3 horas. Después de completarse la reacción, la disolución de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se llevó a cabo separación de líquidos por adición de 1000 ml de cloruro de metileno y 500 ml de agua. Después de lavar la capa orgánica dos veces con 500 ml de agua y secar sobre sulfato sódico anhidro, se añadieron 500 ml de 1,4-dioxano, y el resultado se concentró a presión reducida a 39°C para dar aproximadamente 440 g de una disolución amarilla. Bajo una corriente de nitrógeno, se añadieron 192 g de dióxido de manganeso en tres porciones a la disolución obtenida, enfriando con hielo, el resultado se agitó enfriando con hielo durante 2 horas y se filtró con Celite, y la Celite se lavó con 350 ml de 1,4-dioxano. Bajo una corriente de nitrógeno, se añadió gota a gota una disolución de 23.0 g (237 mmol) de maleimida en 200 ml de 1,4-dioxano a la disolución obtenida, a lo largo de 8 minutos con agitación enfriando con hielo, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Esta disolución se añadió gota a gota a 700 ml de 1,4-dioxano a 100°C a lo largo de 64 minutos, y el resultado se agitó a 100°C durante 1 hora. Después de completarse la reacción, el resultado se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadieron 150 ml de etanol al residuo, y el resultado se concentró hasta aproximadamente 125 g a una presión reducida. El sólido precipitado se recogió por filtración y se secó a 50°C a presión reducida para dar 32.1 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. (Rendimiento 46%)

La configuración estérica se confirmó midiendo un espectro de RMN ¹H NOE diferencia del ejemplo de referencia 1-(a) obtenido en un método similar.

Espectro de masas (CI, m/z): 294, 296[M⁺+1].

5 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10.96 (0.9H, s ancho), 7.54 (1H, dd, J = 1.7, 1.6 Hz), 7.50 (1H, ddd, J = 7.6, 1.7, 1.6 Hz), 7.37 (1H, ddd, J = 7.7, 1.6, 1.6 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 7.7, 7.6 Hz), 2.90 (2H, s), 1.82 (2H, q, J = 7.4 Hz), 0.78 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Ejemplo de referencia 1-(b):

(1R,5S,6r)-6-(3-bromofenil)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo

10 Bajo una corriente de argón, se añadieron gota a gota 181 ml (163 mmol) de una disolución de complejo de borano-tetrahidrofurano/tetrahidrofurano 0.9 M a 0°C a una disolución de 12.0 g (40.8 mmol) de (1R,5S,6r)-6-(3-bromofenil)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona, que se obtuvo en el ejemplo de referencia 1-(a), en 120 ml de tetrahidrofurano, y el resultado se agitó a 65°C durante 2.5 horas. Después se añadieron gota a gota 48.3 ml (290 mmol) de ácido clorhídrico 6 N enfriando con hielo, y el resultado se agitó a 65°C durante 1.5 horas. Después de completarse la reacción, el resultado se enfrió a temperatura ambiente, se le añadieron 97.0 ml (485 mmol) de una disolución acuosa de hidróxido sódico 5 N y 8.46 g (38.8 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo, y el resultado se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 2 horas y 45 minutos. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción obtenida se sometió a separación de líquidos, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico se secaron sobre sulfato magnésico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 100 : 0 → 85 : 15 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 8.55 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. (Rendimiento 57%)

Espectro de masas (CI, m/z): 366, 368[M⁺+1].

25 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.40 (1H, dd, J = 1.8, 1.6 Hz), 7.33 (1H, ddd, J = 7.3, 1.8, 1.8 Hz), 7.18 (1H, ddd, J = 7.6, 1.8, 1.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 3.64 (1H, dd, J = 11.4, 5.1 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 11.6, 5.2 Hz), 3.54 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.47 (1H, d, J = 11.6 Hz), 1.91 (1H, dd, J = 8.1, 5.1 Hz), 1.87 (1H, dd, J = 8.1, 5.2 Hz), 1.56 (2H, qd, J = 7.4, 1.0 Hz), 1.47 (9H, s), 0.82 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Ejemplo de referencia 1-(c): (1R,5S,6r)-6-[3-(ciclopropanosulfonamido)fenil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo

30 Se añadieron 3.67 g (30.3 mmol) de ciclopropanosulfonamida, 4.51 g (32.6 mmol) de carbonato de potasio, 0.170 g (0.465 mmol) de bis(η³-alil-μ-cloropaladio) y 0.600 g (1.41 mmol) de terc-butil-XPhos a una disolución de 8.54 g (23.3 mmol) de (1R,5S,6r)-6-(3-bromofenil)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo, que se obtuvo en el ejemplo de referencia 1-(b), en 85 ml de tolueno bajo una corriente de argón, con agitación a temperatura ambiente y el resultado se agitó a 110°C durante 1 hora. La reacción se completó, después se añadió agua a la disolución de la reacción, y el resultado se extrajo con tolueno. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 80 : 20 → 70 : 30 (V/V)), la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a una presión reducida, y el sólido precipitado se sometió a un tratamiento de ultrasonidos en una disolución de hexano:acetato de etilo = 1 : 1 (V/V) y se agitó y se recogió por filtración para dar 7.86 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. (Rendimiento 83%)

Espectro de masas (CI, m/z): 407[M⁺+1].

45 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.25 (1H, dd, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 1.9, 1.9 Hz), 7.11-7.05 (2H, m), 6.37 (0.9H, s), 3.65 (1H, dd, J = 11.4, 5.1 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 11.5, 5.1 Hz), 3.54 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.48 (1H, d, J = 11.5 Hz), 2.46 (1H, tt, J = 8.0, 4.8 Hz), 1.91 (1H, dd, J = 8.4, 5.1 Hz), 1.87 (1H, dd, J = 8.4, 5.1 Hz), 1.57 (2H, qd, J = 7.4, 2.0 Hz), 1.47 (9H, s), 1.19-1.13 (2H, m), 0.99-0.92 (2H, m), 0.82 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Ejemplo de referencia 1-(d):

Hidrocloreto de N-{3-[(1R,5S,6r)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]fenil}ciclopropanosulfonamida

50 Bajo una corriente de argón, se añadieron 62.8 ml (251 mmol) de una disolución de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano 4 N a una disolución de 7.80 g (19.2 mmol) de (1R,5S,6r)-6-[3-(ciclopropanosulfonamido)fenil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo, que se obtuvo en el ejemplo de referencia 1-(c), en 10 ml de 1,4-dioxano, con agitación, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de completarse la reacción, la disolución de la reacción se concentró a presión reducida. Después se le añadieron 50 ml de acetato de etilo, el resultado se sometió a un tratamiento de ultrasonidos y se agitó a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar 6.64 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco de forma cuantitativa.

(Calculado como monohidrocloruro)

Espectro de masas (CI, m/z): 307[M⁺+1].

5 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9.95 (1H, s ancho), 9.69 (1H, s), 9.26 (1H, s ancho), 7.26 (1H, dd, J = 7.9, 7.8 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 1.9, 1.5 Hz), 7.07 (1H, ddd, J = 7.9, 1.9, 1.1 Hz), 7.00 (1H, ddd, J = 7.8, 1.5, 1.1 Hz), 3.70-3.55 (2H, m), 3.24-3.13 (2H, m), 2.58 (1H, tt, J = 7.6, 5.1 Hz), 2.18-2.12 (2H, m), 1.59 (2H, q, J = 7.3 Hz), 0.94-0.85 (4H, m), 0.77 (3H, t, J = 7.3 Hz).

Ejemplo de referencia 2

Preparación de metanosulfonato de (2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo

Ejemplo de referencia 2-(a): 2-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol

10 Se añadieron 7.13 g (40.0 mmol) de ácido 2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxílico (véase *Journal of Organic Chemistry*, 56 (1991) 4129-4134) a una disolución mixta de 40 ml (80 mmol) de una disolución de hidruro de litio y aluminio/tetrahidrofurano 2.0 M y 60 ml de tetrahidrofurano enfriando con hielo, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de completarse la reacción, se añadieron 3.0 ml de agua y 120 ml de un ácido clorhídrico 2 N a la disolución de la reacción, y el resultado se extrajo con 100 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 50 ml de ácido clorhídrico 1 N y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. Se añadieron éter diisopropílico y una pequeña cantidad de acetato de etilo, el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar 5.23 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. (Rendimiento 80%)

Espectro de masas (EI, m/z): 164[M⁺].

20 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.24-7.14 (4H, m), 3.70 (2H, s), 3.11 (2H, d, J = 16.4 Hz), 2.99 (2H, d, J = 16.4 Hz), 2.70-1.50 (2H, m).

Ejemplo de referencia 2-(b): metanosulfonato de (2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo

25 Después de añadir 5.62 ml (40.3 mmol) de trietilamina a una disolución de 4.41 g (26.9 mmol) de 2-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol, que se obtuvo en el ejemplo de referencia 2-(a), en 50 ml de cloruro de metileno, se añadieron gota a gota 2.19 ml (28.3 mmol) de cloruro de metanosulfonilo a 0°C, y el resultado se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Después de completarse la reacción, se añadieron 100 ml de agua a la disolución de la reacción, y el resultado se extrajo con 300 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 90 : 10 → 33 : 67 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 5.45 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido. (Rendimiento 84%)

Espectro de masas (EI, m/z): 242[M⁺].

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.25-7.16 (4H, m), 4.34 (2H, s), 3.18 (2H, d, J = 16.3 Hz), 3.10 (3H, s), 3.06 (2H, d, J = 16.3 Hz), 2.36 (0.9H, s).

Ejemplo de referencia 3

35 Preparación de hidrocloruro de la N-{3-[(1R,5S,6r)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-4-fluorofenil}-ciclopropanosulfonamida

Ejemplo de referencia 3-(a):

(1R,5S,6r)-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona

40 Se añadieron gota a gota 29.9 g (598 mmol) de hidrazina monohidrato a una disolución de 34.5 g (149 mmol) de 1-(5-bromo-2-fluorofenil)propan-1-ona (véase el documento WO 2009/144554) en 350 ml de metanol a temperatura ambiente, y el resultado se agitó a 65°C durante 4 horas. Después de completarse la reacción, el resultado se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en un disolvente mezcla de 700 ml de cloruro de metileno y 350 ml de agua, y el resultado se sometió a separación de líquidos. Después de lavar dos veces la capa orgánica con 350 ml de agua y secar sobre sulfato magnésico anhidro, se le añadieron 315 g de 1,4-dioxano, y el resultado se concentró a presión reducida para dar aproximadamente 330 g de una disolución transparente incolora. Bajo una corriente de nitrógeno, se dividieron 100 g de dióxido de manganeso en dos porciones y se añadieron a la disolución obtenida enfriando con hielo, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron además 25 g de dióxido de manganeso, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La disolución de la reacción se filtró mediante Celite, y la Celite se lavó con 250 ml de 1,4-dioxano. Después se añadieron 14.5 g (149 mmol) de maleimida con agitación a la disolución obtenida bajo una corriente de nitrógeno enfriando con hielo, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Esta disolución se añadió gota a gota a 500 ml de 1,4-dioxano a 100°C a lo largo de 100 minutos, y el resultado se agitó a 100°C durante 1 hora. Después de completarse la reacción, la disolución

de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a aproximadamente 69 g a una presión reducida. Después se añadieron 100 ml de etanol, y el resultado se concentró a 88 g a una presión reducida. El sólido precipitado se recogió por filtración, se secó a 50°C a presión reducida para dar 18.2 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. (Rendimiento 39%)

- 5 La configuración estérica se confirmó midiendo un espectro de RMN ¹H NOE diferencia del ejemplo de referencia 3-(a) obtenido en un método similar.

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 11.01 (0.9H, s ancho), 7.61-7.55 (2H, m), 7.28-7.21 (1H, m), 2.92 (2H, s), 1.75 (2H, q, J = 7.4 Hz), 0.80 (3H, t, J = 7.4 Hz).

- 10 Ejemplo de referencia 3-(b): (1R,5S,6r)-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo

Bajo una corriente de argón, se añadieron gota a gota 258 ml (232 mmol) de una disolución de complejo de borano-tetrahidrofurano/tetrahidrofurano 0.9 M a temperatura ambiente a una disolución de 18.0 g (57.7 mmol) de (1R,5S,6r)-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona, que se obtuvo en el ejemplo de referencia 3-(a), en 150 ml de tetrahidrofurano, y el resultado se agitó a 65°C durante 4 horas. Después se vertieron en el mismo 80 ml (480 mmol) de ácido clorhídrico 6 N a 49°C, y el resultado se agitó a 65°C durante 1.5 horas. Después de completarse la reacción, la disolución de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 160 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico 5 N y se añadieron 12.7 g (58.2 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo, y el resultado se agitó enérgicamente a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, la disolución de la reacción se sometió a separación de líquidos, y la capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 90 : 10 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 10.2 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento 46%)

Espectro de masas (CI, m/z): 384, 386[M⁺+1].

- 25 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.35 (1H, dd, J = 6.5, 2.6 Hz), 7.31 (1H, ddd, J = 8.6, 4.4, 2.6 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 9.8, 8.6 Hz), 3.65 (1H, dd, J = 11.4, 5.3 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 11.4, 5.3 Hz), 3.56 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.50 (1H, d, J = 11.4 Hz), 1.90 (1H, dd, J = 8.0, 5.3 Hz), 1.80 (1H, dd, J = 8.0, 5.3 Hz), 1.60-1.42 (2H, m), 1.47 (9H, s), 0.80-0.86 (3H, m).

- 30 Ejemplo de referencia 3-(c): (1R,5S,6r)-6-[5-(ciclopropanosulfonamido)-2-fluorofenil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo

Se añadieron 1.70 g (14.0 mmol) de ciclopropanosulfonamida, 3.00 g (21.7 mmol) de carbonato de potasio, 121 mg (0.331 mmol) de bis(η³-alil-μ-cloropaldio) y 420 mg (0.989 mmol) de terc-butil-XPhos a una disolución de 4.19 g (10.9 mmol) de (1R,5S,6r)-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo, que se obtuvo en el ejemplo de referencia 3-(b), en 40 ml de tolueno, y el resultado se agitó bajo una corriente de argón a 100°C durante 30 minutos. Después de completarse la reacción, se añadieron 40 ml de agua a la disolución de la reacción, y el sólido precipitado se recogió por filtración. Este sólido se disolvió en cloruro de metileno, y el resultado se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Se añadieron 20 ml de acetato de etilo al sólido obtenido, y el resultado se agitó a 60°C durante 15 minutos. Después se añadieron 20 ml de hexano, y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar 3.45 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. (Rendimiento 75%) Espectro de masas (CI, m/z): 425[M⁺+1]. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9.59 (0.8H, s ancho), 7.18-7.08 (3H, m), 3.62-3.50 (2H, m), 3.41 (1H, d, J = 11.5 Hz), 3.40 (1H, d, J = 11.5 Hz), 2.58-2.48 (1H, m), 1.91-1.83 (2H, m), 1.48-1.35 (11H, m), 0.95-0.81 (4H, m), 0.77 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Ejemplo de referencia 3-(d):

- 45 Hidrocloruro de la N-{3-[(1R,5S,6r)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-4-fluorofenil}ciclopropanosulfonamida

Bajo una corriente de argón, se añadieron 30 ml (120 mmol) de una disolución de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano 4 N a una disolución de 5.68 g (13.4 mmol) de (1R,5S,6r)-6-[5-(ciclopropanosulfonamido)-2-fluorofenil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo, que se obtuvo en el ejemplo de referencia 3-(c), en 20 ml de 1,4-dioxano, con agitación, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de completarse la reacción, la disolución de la reacción se concentró a presión reducida. Después se añadieron 50 ml de acetato de etilo y las operaciones de concentración a una presión reducida se llevaron a cabo dos veces. Además, se añadieron 50 ml de acetato de etilo, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar 4.74 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. (Rendimiento 98%, calculado como monohidrocloruro)

Espectro de masas (CI, m/z): 325[M⁺+1].

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9.63 (2.4H, ancho), 7.20-7.09 (3H, m), 3.69-3.56 (2H, m), 3.20 (2H, d, J 12.8 Hz), 2.59-2.48 (1H, m), 2.19-2.12 (2H, m), 1.55 (2H, q, J = 7.3 Hz), 0.95-0.81 (4H, m), 0.78 (3H, t, J = 7.3 Hz).

Ejemplo de referencia 4

5 Preparación de 2-metoxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbaldehído

Ejemplo de referencia 4-(a): 2-metoxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonitrilo

Se añadieron 40.0 mg (0.125 mmol) de yoduro de cinc con agitación a una mezcla de 3.15 g (17.7 mmol) de 2,2-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-indeno (véase *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 19 (2009) 5927-5930) y 2.65 ml (21.2 mmol) de cianuro de trimetilsililo enfriando con hielo, y el resultado se agitó enfriando con hielo durante 10 minutos, y se agitó más a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de la reacción, el resultado se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 100 : 0 $\rightarrow$ 95 : 5 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 1.14 g del compuesto del título en forma de un aceite marrón. (Rendimiento 37%)

Espectro de masas (EI, m/z): 173[M $^+$].

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.30-6.98 (4H, m), 3.51 (3H, s), 3.50 (2H, d, J = 16.3 Hz), 3.39 (2H, d, J = 16.3 Hz).

Ejemplo de referencia 4-(b): 2-metoxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbaldehído

Se añadieron gota a gota 3.4 ml (3.4 mmol) de una disolución de hidruro de diisobutilaluminio/tolueno 1.0 M a -78°C a una disolución de 0.48 g (2.8 mmol) de 2-metoxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonitrilo, que se obtuvo en el ejemplo de referencia 4-(a), en 1.5 ml de tolueno, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción se enfrió con hielo, y se le añadieron 0.50 ml (0.50 mmol) de ácido clorhídrico 1 N. Después se le añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y agua, y el resultado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 100 : 0 $\rightarrow$ 85 : 15 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 230 mg del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. (Rendimiento 47%)

Espectro de masas (CI, m/z): 177[M $^+$ +1].

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9.77 (1H, s), 7.23-7.14 (4H, m), 3.34 (2H, d, J = 16.7 Hz), 3.33 (3H, s), 3.17 (2H, d, J = 16.7 Hz).

Ejemplo de referencia 5

Preparación de 3-(4,4-difluorociclohexil)propanal

35 Ejemplo de referencia 5-(a): (E)-3-(4,4-difluorociclohexil)acrilato de etilo

Bajo una corriente de argón, se añadieron 1.50 g (37.5 mmol) de hidruro de sodio (una dispersión al 60% en aceite mineral) a una disolución de 8.40 g (37.5 mmol) de fosonoacetato de trietilo en 200 ml de tetrahidrofurano enfriando con hielo, y el resultado se agitó enfriando con hielo durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una disolución de 5.00 g (33.7 mmol) de 4,4-difluorociclohexano-1-carbaldehído en 40 ml de tetrahidrofurano enfriando con hielo a lo largo de 20 minutos, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. Después de completarse la reacción, se añadieron 200 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro amónico a la disolución de la reacción, y el resultado se extrajo con 200 ml y 100 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro y se concentraron a presión reducida para dar 6.62 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento 90%)

Espectro de masas (CI, m/z): 219[M $^+$ +1].

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6.90 (1H, dd, J = 15.8, 6.7 Hz), 5.83 (1H, dd, J = 15.8, 1.5 Hz), 4.20 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.31-2.06 (3H, m), 1.91-1.67 (4H, m), 1.61-1.48 (2H, m), 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz).

Ejemplo de referencia 5-(b): 3-(4,4-difluorociclohexil)propionato de etilo

Se añadieron 330 mg de paladio-carbón activo al 5% (que contenía 50% de agua) a una disolución de 6.60 g (30.2 mmol) de (E)-3-(4,4-difluorociclohexil)acrilato de etilo, que se obtuvo en el ejemplo de referencia 5-(a), en 65 ml de etanol, y el resultado se agitó en una atmósfera de hidrógeno de 1 atm a temperatura ambiente durante 2.5 horas.

Después de completarse la reacción, la sustancia insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 5.71 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento 86%)

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4.13 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.33 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.14-2.01 (2H, m), 1.82-1.56 (6H, m), 1.42-1.22 (3H, m), 1.26 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

5 Ejemplo de referencia 5-(c): 3-(4,4-difluorociclohexil)propan-1-ol

Se añadió gota a gota una disolución de 8.40 g (38.1 mmol) de 3-(4,4-difluorociclohexil)propionato de etilo, que se obtuvo en el ejemplo de referencia 5-(b), en 25 ml de tetrahidrofurano a lo largo de 15 minutos a una disolución mixta de 24.5 ml (58.8 mmol) de una disolución de hidruro de litio y aluminio/tetrahidrofurano 2.4 M y 140 ml de tetrahidrofurano con agitación enfriando con hielo, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

10 Después de completarse la reacción, se añadieron 140 ml de ácido clorhídrico 2 N a la disolución de la reacción, y el resultado se extrajo con 280 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 80 : 20 $\rightarrow$ 50 : 50 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 6.11 g del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. (Rendimiento 90%)

15 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 4.36 (1H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.41-3.31 (2H, m), 2.05-1.90 (2H, m), 1.86-1.65 (4H, m), 1.49-1.02 (7H, m).

Ejemplo de referencia 5-(d): 3-(4,4-difluorociclohexil)propanal

20 Bajo una corriente de argón, se añadieron 540 mg (6.43 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio y 2.70 g (6.37 mmol) de reactivo de Dess-Martin a una disolución de 1.08 g (6.06 mmol) de 3-(4,4-difluorociclohexil)propan-1-ol, que se obtuvo en el ejemplo de referencia 5-(c), en 40 ml de cloruro de metileno, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadieron 40 ml de una disolución acuosa saturada de tiosulfato sódico, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de completarse la reacción, la capa orgánica se sometió a separación de líquidos y se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 80 : 20 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 671 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento 63%)

25 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9.78 (1H, t, $J = 1.7$ Hz), 2.48 (2H, td, $J = 7.5, 1.7$ Hz), 2.15-2.01 (2H, m), 1.82-1.54 (6H, m), 1.43-1.20 (3H, m).

Ejemplo de referencia 6

30 Preparación de 3-(4,4-difluoro-1-metoxiciclohexil)propanal

Ejemplo de referencia 6-(a): 1-alil-4,4-difluorociclohexanol

35 Se añadieron gota a gota 217 ml (447 mmol) de una disolución de cloruro de alilmagnesio/tetrahidrofurano 2.06 M a una disolución de 30.0 g (224 mmol) de 4,4-difluorociclohexanona en 120 ml de tetrahidrofurano de -68 a -60°C a lo largo de 70 minutos, y el resultado se agitó de -74 a -64°C durante 1.5 horas. Después de completarse la reacción, se añadieron gota a gota 1 200 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro amónico a la disolución de la reacción a lo largo de 24 minutos (la temperatura interna se elevó de -71°C a 13°C), y el resultado se extrajo dos veces con 1 200 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 600 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 100 : 0 $\rightarrow$ 80 : 20 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 18.4 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento 46%)

40 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.86 (1H, ddt, $J = 17.0, 10.1, 7.6$ Hz), 5.25-5.13 (2H, m), 2.25 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 2.23-2.01 (2H, m), 2.00-1.86 (2H, m), 1.72-1.64 (4H, m).

Ejemplo de referencia 6-(b): 1-alil-4,4-difluoro-1-metoxiciclohexano

45 Bajo una corriente de argón, enfriando con hielo, se añadieron 4.09 g (102 mmol) de hidruro sódico (una dispersión al 60% en aceite mineral) a una disolución de 6.00 g (34.1 mmol) de 1-alil-4,4-difluorociclohexanol, que se obtuvo en el ejemplo de referencia 6-(a), en 110 ml de tetrahidrofurano, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después se le añadieron gota a gota 6.36 ml (102 mmol) de yoduro de metilo a temperatura ambiente. El resultado se agitó a la misma temperatura durante 1.5 horas, se calentó a 55°C, y se agitó de nuevo a temperatura ambiente durante 40 minutos. Después de completarse la reacción, se añadieron 100 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro amónico y 20 ml de agua a la disolución de la reacción, y el resultado se extrajo con 100 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 600 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 100 : 0 $\rightarrow$ 70 : 30 (V/V)), y la fracción que contenía el

producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 5.96 g del compuesto del título en forma de un sólido ligeramente amarillo. (Rendimiento 92%)

Espectro de masas (CI, m/z): 191[M⁺+1].

5 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5.79 (1H, ddt, J = 16.9, 10.2, 7.3 Hz), 5.15-5.03 (2H, m), 3.20 (3H, s), 2.25 (2H, ddd, J = 7.3, 1.2, 1.2 Hz), 2.10-1.80 (6H, m), 1.58-1.46 (2H, m).

Ejemplo de referencia 6-(c): 3-(4,4-difluoro-1-metoxiciclohexil)propan-1-ol

10 Bajo una corriente de argón, se añadieron gota a gota 170 ml (85.0 mmol) de una disolución de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano/tetrahidrofurano 0.5 M a una disolución de 5.95 g (31.3 mmol) de 1-allyl-4,4-difluoro-1-metoxiciclohexano, que se obtuvo en el ejemplo de referencia 6-(b), en 25 ml de tetrahidrofurano, enfriando con hielo, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después se añadieron gota a gota 17.5 ml (87.5 mmol) de una disolución acuosa de hidróxido sódico 5 N y 29 ml (256 mmol) de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% enfriando con hielo y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de completarse la reacción, se añadieron 200 ml de agua a la disolución de la reacción, y el resultado se extrajo con 100 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 50 : 50 → 0 : 100 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 5.49 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento 84%)

Espectro de masas (CI, m/z): 209[M⁺+1].

20 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.70-3.62 (2H, m), 3.16 (3H, s), 2.07-1.45 (12H, m).

Ejemplo de referencia 6-(d): 3-(4,4-difluoro-1-metoxiciclohexil)propanal

25 Bajo una corriente de argón, se añadieron 1.49 g (17.7 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio y 7.51 g (17.7 mmol) de reactivo Dess-Martin a una disolución de 3.51 g (16.9 mmol) de 3-(4,4-difluoro-1-metoxiciclohexil)propan-1-ol, que se obtuvo en el ejemplo de referencia 6-(c), en 40 ml de cloruro de metileno, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después se añadieron 80 ml de una disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción se sometió a separación de líquidos. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 90 : 10 → 70 : 30 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a una presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al aceite obtenido, el resultado se sometió a separación de líquidos, y la capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida para dar 2.86 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento 82%)

Espectro de masas (CI, m/z): 207[M⁺+1].

35 Espectro de RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 9.83 (1H, t, J = 1.3 Hz), 3.12 (3H, s), 2.54-2.47 (2H, m), 2.10-1.40 (10H, m).

Ejemplo de referencia 7

Preparación de 1-(3-bromopropil)-4,4-difluoropiperidina

Ejemplo de referencia 7-(a): 1-(3-bromopropil)-4,4-difluoropiperidina

40 Se añadieron 3.98 ml (28.6 mmol) de trietilamina a una disolución de 1.50 g (9.52 mmol) de hidrocloreto de 4,4-difluoropiperidina y 2.91 ml (28.6 mmol) de 1,3-dibromopropano en 7.5 ml de cloruro de metileno, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de la reacción, y el resultado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 87 : 13 → 65 : 35 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 1.26 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento 55%)

Espectro de masas (CI, m/z): 242, 244[M⁺+1].

50 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.47 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.58-2.50 (4H, m), 2.53 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.06-1.93 (6H, m).

Ejemplo de referencia 8

Preparación de metanosulfonato de 3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propilo

Ejemplo de referencia 8-(a): 3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propan-1-ol

Se añadieron 5.0 ml (36 mmol) de trietilamina y 1.93 g (13.9 mmol) de 3-bromopropanol a temperatura ambiente a una disolución de 1.00 g (6.97 mmol) de hidrócloruro de 3,3-difluoropirrolidina en 10 ml de tetrahidrofurano, y el resultado se hizo reaccionar en un aparato de reacción de microondas a 80°C durante 1 hora. Después de completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro sódico a la disolución de la reacción, y el resultado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (tipo DIOL (fabricado por Fuji Sillycia Chemical Ltd.), disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 90 : 10 → 70 : 30 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 0.95 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. (Rendimiento 83%)

Espectro de masas (CI, m/z): 166[M⁺+1].

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.92 (0.9H, s ancho), 3.79 (2H, t, J = 5.4 Hz), 2.96 (2H, t, J = 13.1 Hz), 2.80 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.72 (2H, t, J 6.0 Hz), 2.27 (2H, tt, J = 14.5, 7.1 Hz), 1.77-1.68 (2H, m).

Ejemplo de referencia 8-(b): metanosulfonato de 3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propilo

Se añadieron 1.2 ml (8.6 mmol) de trietilamina a una disolución de 0.950 g (5.75 mmol) de 3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propano-1-ol, que se obtuvo en el ejemplo de referencia 8-(a), en 9.5 ml de cloruro de metileno, y se añadieron gota a gota 538 µl (6.90 mmol) de cloruro de metanosulfonilo con agitación a 0°C, y después el resultado se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Después de completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro amónico a la disolución de la reacción, y el resultado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 50 : 50 → 30 : 70 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 1.25 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido. (Rendimiento 89%)

Espectro de masas (CI, m/z): 244[M⁺+1].

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 4.31 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.01 (3H, s), 2.88 (2H, t, J = 13.2 Hz), 2.73 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.59 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.27 (2H, tt, J = 14.5, 7.2 Hz), 1.92 (2H, tt, J = 6.8, 6.4 Hz).

Ejemplo de referencia 9

Preparación de 3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-[2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-5-fluoroanilina

Ejemplo de referencia 9-(a):

(1R,5S,6r)-6-(3-bromo-5-fluorofenil)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona

Se añadieron gota a gota 30 ml (620 mmol) de hidrazina monohidrato a lo largo de 5 minutos a una disolución de 35 g (150 mmol) de 1-(3-bromo-5-fluorofenil)propan-1-ona (véase el documento US 2013/0324516) en 350 ml de metanol a temperatura ambiente. Después de completarse la adición gota a gota, el resultado se agitó a 50°C durante 2 horas, y después se agitó a 60°C durante 1.5 horas. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción se enfrió a 45°C y se vertió en una disolución mixta de 700 ml de cloruro de metileno y 350 ml de agua, y el resultado se sometió a separación de líquidos. La capa orgánica se lavó dos veces con 350 ml de agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se le añadieron 300 ml de 1,4-dioxano, y el resultado se concentró a presión reducida a 39°C para dar aproximadamente 309 g de una disolución. Bajo una corriente de argón, se dividieron 140 g de dióxido de manganeso en tres porciones y se añadieron a la disolución obtenida de 9 a 14°C, el resultado se agitó a 10°C o menos durante 1.5 horas y se filtró con Celite, y la Celite se lavó con 250 ml de 1,4-dioxano. Bajo una corriente de argón, se añadió gota a gota una disolución de 14.7 g (151 mmol) de maleimida en 100 ml de 1,4-dioxano al filtrado obtenido a lo largo de 21 minutos con agitación de 4 a 7°C, y el resultado se agitó a 18°C o menos durante 1 hora para dar una disolución amarilla. Esta disolución se añadió gota a gota a 500 ml de 1,4-dioxano a 97°C a lo largo de 1.5 horas, y después de completarse la adición gota a gota, el resultado se agitó a 100°C durante 1 hora. Después de completarse la reacción, el reaccionante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadieron 140 ml de etanol al residuo, y el resultado se concentró a presión reducida hasta que el peso total era de aproximadamente 85 g. El concentrado se agitó a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con etanol y se secó a 50°C a presión reducida para dar 26.2 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. (Rendimiento 55%)

La configuración estérica se confirmó midiendo un espectro de RMN ¹H NOE diferencia del ejemplo de referencia 9-(a).

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.99 (1H, s ancho), 7.52-7.47 (1H, m), 7.43 (1H, dd, $J = 1.6, 1.5$ Hz), 7.30 (1H, ddd, $J = 9.8, 2.2, 1.6$ Hz), 2.96 (2H, s), 1.84 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 0.78 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

Ejemplo de referencia 9-(b): (1R,5S,6r)-6-(3-bromo-5-fluorofenil)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo

- 5 Bajo una corriente de argón, se añadieron 340 ml (306 mmol) de una disolución de complejo de borano-tetrahidrofurano/tetrahidrofurano 0.9 M a una disolución de 24 g (77 mmol) de (1R,5S,6r)-6-(3-bromo-5-fluorofenil)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona, que se obtuvo en el ejemplo de referencia 9-(a), en 200 ml de tetrahidrofurano a lo largo de 36 minutos de 12 a 15°C, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se agitó a 65°C durante 4 horas. Enfriando con hielo, se le añadieron 100 ml (600 mmol) de ácido clorhídrico 6 N, y el resultado se agitó a 65°C durante 75 minutos. Después de completarse la reacción, el reaccionante se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 200 ml (1000 mmol) de una disolución acuosa de hidróxido sódico 5 N y 16.8 g (77.0 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo y el resultado se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción obtenida se sometió a separación de líquidos, y la capa orgánica se lavó dos veces con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió dos veces a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 90 : 10 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 18.9 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento 64%) Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.19 (1H, dd, $J = 1.6, 1.5$ Hz), 7.08 (1H, ddd, $J = 8.0, 2.3, 1.6$ Hz), 6.90 (1H, ddd, $J = 9.6, 2.3, 1.5$ Hz), 3.64 (1H, dd, $J = 11.5, 5.3$ Hz), 3.60 (1H, dd, $J = 11.5, 5.3$ Hz), 3.53 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 3.46 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 1.94-1.84 (2H, m), 1.61-1.53 (2H, m), 1.47 (9H, s), 0.83 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

Ejemplo de referencia 9-(c): (1R,5S,6r)-6-{3-[(difenilmetileno)amino]-5-fluorofenil}-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo

- 25 Se añadieron 1.24 g (6.84 mmol) de benzofenonaimina, 760 mg (7.91 mmol) de terc-butóxido de sodio, 532 mg (0.854 mmol) de 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (en lo sucesivo abreviado como BINAP) y 66 mg (0.294 mmol) de acetato de paladio a una disolución de 2.2 g (5.7 mmol) de (1R,5S,6r)-6-(3-bromo-5-fluorofenil)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo, que se obtuvo en el ejemplo de referencia 9-(b), en 15 ml de tolueno, y el resultado se agitó en un aparato de reacción de microondas a 150°C durante 20 minutos. Después de completarse la reacción, se añadieron acetato de etilo y agua a la disolución de la reacción, y el resultado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 2.36 g del compuesto del título en forma de un aceite. (Rendimiento 85%) Espectro de masas (CI, m/z): 485 $[M^+ + 1]$.
- 35 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.76-7.71 (2H, m), 7.52-7.45 (1H, m), 7.44-7.38 (2H, m), 7.29-7.24 (3H, m), 7.13-7.07 (2H, m), 6.51 (1H, ddd, $J = 9.8, 2.2, 1.6$ Hz), 6.42 (1H, ddd, $J = 9.8, 2.2, 1.9$ Hz), 6.24 (1H, dd, $J = 1.9, 1.6$ Hz), 3.56 (1H, dd, $J = 11.5, 5.2$ Hz), 3.51 (1H, dd, $J = 11.5, 5.3$ Hz), 3.42 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 3.35 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 1.67 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.35 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 0.57 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

Ejemplo de referencia 9-(d):

- 40 Hidrocloruro de la 3-[(1R,5S,6r)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-5-fluoroanilina

Bajo una corriente de argón, se añadieron 20 ml (80 mmol) de una disolución de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano 4 N a 2.3 g (4.7 mmol) de (1R,5S,6r)-6-{3-[(difenilmetileno)amino]-5-fluorofenil}-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo, que se obtuvo en el ejemplo de referencia 9-(c), con agitación, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de completarse la reacción, la disolución de la reacción se concentró a presión reducida. Después se añadieron etanol y éter diisopropílico, y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con un disolvente mezcla de etanol y éter diisopropílico para dar 1.5 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco de forma cuantitativa. (calculado como un dihidrocloruro)

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.97 (1H, s ancho), 9.31 (1H, s ancho), 6.67-6.54 (3H, m), 3.66-3.51 (2H, m), 3.20-3.10 (2H, m), 2.19-2.11 (2H, m), 1.59 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 0.77 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

- 50 Ejemplo de referencia 9-(e):

3-[(1R,5S,6r)-6-etil-3-[(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-5-fluoroanilina

Se añadieron 190 μl (1.4 mmol) de trietilamina a una disolución de 96 mg (0.37 mmol) de hidrocloruro de 3-[(1R,5S,6r)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-5-fluoroanilina, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 9-(d), y 82 mg (0.34 mmol) de metanosulfonato de (2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 2-(b), en 3 ml de etanol, y el resultado se puso a reflujo durante 8 horas con calentamiento. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de la reacción, y el resultado

se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 79 : 21 → 58 : 42 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 87.4 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco. (Rendimiento 64%)

Espectro de masas (CI, m/z): 367[M⁺+1].

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.24-7.12 (4H, m), 6.39-6.33 (2H, m), 6.21 (1H, ddd, J = 10.4, 2.2, 2.2 Hz), 3.70 (2H, s ancho), 3.19 (2H, d, J = 9.5 Hz), 3.10-3.04 (2H, m), 3.03-2.94 (4H, m), 2.81 (2H, s), 1.90-1.79 (4H, m), 0.87 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Ejemplo de referencia 10

Preparación de 3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-((2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-5-fluoroanilina

Ejemplo de referencia 10-(a):

3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-((2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-5-fluoroanilina

Bajo una corriente de argón, se añadieron 293 mg (1.00 mmol) de hidrocloreto de 3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-5-fluoroanilina, que se obtuvo en el ejemplo de referencia 9-(d), y 420 µl (3.0 mmol) de trietilamina a una disolución de 190 mg (1.10 mmol) de 2-metoxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbaldehído, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 4-(b), en 3 ml de cloruro de metileno. Después se añadieron 1.05 g (4.95 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la disolución de la reacción, y el resultado se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 129 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento 34%)

Espectro de masas (CI, m/z): 381[M⁺+1].

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.22-7.12 (4H, m), 6.39-6.33 (2H, m), 6.20 (1H, ddd, J = 10.4, 2.2, 2.2 Hz), 3.75-3.64 (2H, m), 3.24 (3H, s), 3.13 (2H, d, J = 9.5 Hz), 3.11 (2H, d, J = 16.5 Hz), 3.00 (2H, d, J = 16.5 Hz), 2.97-2.91 (2H, m), 2.73 (2H, s), 1.91 (2H, q, J = 7.4 Hz), 1.76-1.66 (2H, m), 0.85 (3H, t, J = 7.4 Hz).

Ejemplo de referencia 11

Preparación de 2-etoxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbaldehído

Ejemplo de referencia 11-(a): 2-etoxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonitrilo

Se añadieron 15 mg (0.047 mmol) de yoduro de cinc a una mezcla de 3.15 g (15.3 mmol) de 2,2-dietoxi-2,3-dihidro-1H-indeno (véase *Journal of Organic Chemistry*, 22, 1473 (1957)) y 2.65 ml (21.2 mmol) de cianuro de trimetilsililo con agitación enfriando con hielo, y el resultado se agitó enfriando con hielo durante 10 minutos y se agitó más a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de la reacción, el resultado se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 70 : 30 → 50 : 50 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 2.2 g del compuesto del título en forma de un aceite marrón. (Rendimiento 77%)

Espectro de masas (EI, m/z): 187[M⁺].

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.25-7.18 (4H, m), 3.74 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.51 (2H, d, J = 16.2 Hz), 3.38 (2H, d, J = 16.2 Hz), 1.25 (3H, t, J = 7.0 Hz).

Ejemplo de referencia 11-(b):

2-Etoxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbaldehído

Se añadieron gota a gota 21.2 ml (21.2 mmol) de una disolución de hidruro de diisobutilaluminio/tolueno 1.0 M a una disolución de 2.2 g (11.75 mmol) de 2-etoxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonitrilo, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 11-(a), en 7 ml de tolueno a -78°C, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de completarse la reacción, la solución de reacción se enfrió con hielo, y se añadieron 3.4 ml (3.4 mmol) de ácido clorhídrico 1 N. Después se añadieron una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y agua, y el resultado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se

sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 100 : 0 → 85 : 15 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 0.57 g del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. (Rendimiento 26%)

Espectro de masas (CI, m/z): 191[M⁺+1].

- 5 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9.76 (1H, s), 7.22-7.15 (4H, m), 3.47 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.35 (2H, d, J = 16.6 Hz), 3.16 (2H, d, J = 16.6 Hz), 1.24 (3H, t, J 7.0 Hz).

Ejemplo de referencia 12

Preparación de 3-(1-etoxi-4,4-difluorociclohexil)propanal

Ejemplo de referencia 12-(a): 1-alil-1-etoxi-4,4-difluorociclohexano

- 10 Bajo una corriente de argón, se añadieron 2.53 g (58.0 mmol) de hidruro de sodio (una dispersión al 55% en aceite mineral) a una disolución de 3.41 g (19.4 mmol) de 1-alil-4,4-difluorociclohexanol, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 6-(a), en 30 ml de N,N-dimetilformamida con agitación a temperatura ambiente, y el resultado se agitó a 50°C durante 30 minutos. Después se añadieron gota a gota 4.68 ml (58.1 mmol) de yoduro de etilo a temperatura ambiente, y el resultado se agitó a 70°C durante 15 minutos. Después de completarse la reacción,
- 15 se añadió agua a la disolución de la reacción, y el resultado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 100 : 0 → 95 : 5 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 2.95 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento 75%)
- 20 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5.79 (1H, ddt, J = 17.1, 10.1, 7.0 Hz), 5.13-5.02 (2H, m), 3.37 (2H, q, J = 7.0 Hz), 2.25 (2H, ddd, J = 7.0, 1.5, 0.9 Hz), 2.15-1.80 (6H, m), 1.56-1.44 (2H, m), 1.18 (3H, t, J = 7.0 Hz).

Ejemplo de referencia 12-(b): 3-(1-etoxi-4,4-difluorociclohexil)propan-1-ol

- 25 Bajo una corriente de argón, se añadieron gota a gota 14.4 ml (28.8 mmol) de una disolución de complejo de borano-sulfuro de dimetilo/tetrahidrofurano 2 M a una disolución de 2.94 g (14.4 mmol) de 1-alil-1-etoxi-4,4-difluorociclohexano, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 12-(a), en 15 ml de tetrahidrofurano con agitación a temperatura ambiente, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadieron gota a gota 7.0 ml (35.0 mmol) de una disolución acuosa de hidróxido sódico 5 N y 2.0 ml (17.6 mmol) de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% enfriando con hielo, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de la reacción, y el resultado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 936 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento 29%)
- 30 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.65 (2H, dt, J = 5.7, 5.7 Hz), 3.32 (2H, q, J = 7.0 Hz), 2.10-1.80 (6H, m), 1.67-1.41 (6H, m), 1.26 (1H, t, J = 7.2 Hz), 1.19 (3H, t, J = 7.0 Hz).

Ejemplo de referencia 12-(c): 3-(1-etoxi-4,4-difluorociclohexil)propanal

- 40 Bajo una corriente de argón, se añadieron 224 mg (2.67 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio y 1.13 g (2.66 mmol) de reactivo de Dess-Martin a una disolución de 565 mg (2.54 mmol) de 3-(1-etoxi-4,4-difluorociclohexil)propan-1-ol, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 12-(b), en 4 ml de cloruro de metileno, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de completarse la reacción, se añadieron 20 ml de una disolución acuosa saturada de tiosulfato sódico y el resultado se agitó a temperatura ambiente y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 324 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento 58%)
- 45 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9.82 (1H, t, J = 1.4 Hz), 3.27 (2H, q, J = 7.0 Hz), 2.55-2.46 (2H, m), 2.09-1.76 (8H, m), 1.53-1.42 (2H, m), 1.17 (3H, t, J 7.0 Hz).

Ejemplo de referencia 13

- 50 Preparación de metanosulfonato de 3-(3,3-difluoropiperidin-1-il)propilo

Ejemplo de referencia 13-(a): metanosulfonato de 3-(3,3-difluoropiperidin-1-il)propilo

Se añadieron 618 µl (4.43 mmol) de trietilamina a una disolución de 265 mg (1.48 mmol) de 3-(3,3-difluoropiperidin-1-

il)propano-1-ol (véase el documento WO 2013/074386) y 172 μ l (2.22 mmol) de cloruro de metanosulfonilo en 2 ml de cloruro de metileno con agitación, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de la reacción, y el resultado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 77 : 23 $\rightarrow$ 56 : 44 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 238 mg del compuesto del título en forma de un aceite ligeramente amarillo. (Rendimiento 42%)

Espectro de masas (CI, m/z): 258[M⁺+1].

- 10 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 4.31 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.02 (3H, s), 2.62 (2H, dd, J = 11.3, 11.3 Hz), 2.54 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.47-2.40 (2H, m), 1.99-1.82 (4H, m), 1.80-1.71 (2H, m).

Ejemplo de referencia 14

Preparación de hidrocloreto de N-{3-[(1R,5S,6r)-6-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]fenil}ciclopropanosulfonamida

Ejemplo de referencia 14-(a):

- 15 (1R,5S,6r)-6-metil-6-(3-nitrofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona

Se añadieron 22.8 g de dióxido de manganeso a una disolución de 9.4 g (53 mmol) de [1-(3-nitrofenil)etiliden]hydrazina (véase el documento WO 2000/039089) en 100 ml de 1,4-dioxano enfriando con hielo, y el resultado se agitó a temperatura ambiente. Se añadieron 22.8 g de dióxido de manganeso. La disolución de reacción se filtró a través de Celite, y se añadieron 5.34 g (55.0 mmol) de maleimida a la disolución obtenida con agitación. Esta disolución de reacción se añadió gota a gota a 100 ml de 1,4-dioxano calentando a reflujo, y el resultado se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de completarse la reacción, el resultado se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió etanol al residuo, y el resultado se sometió a un tratamiento de ultrasonidos. El producto se agitó enfriando con hielo, y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar 5.02 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. (Rendimiento 39%)

- 25 La configuración estérica se confirmó midiendo un espectro de RMN ¹H NOE diferencia del ejemplo de referencia 14-(a).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.22 (1H, dd, J = 2.1, 1.9 Hz), 8.18 (1H, ddd, J = 7.9, 2.1, 1.1 Hz), 7.69 (1H, ddd, J = 7.9, 1.9, 1.1 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 7.9, 7.9 Hz), 2.84 (2H, d, J = 1.4 Hz), 1.71 (3H, s).

Ejemplo de referencia 14-(b): (1R,5S,6r)-6-metil-6-(3-nitrofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo

- 30 Bajo una corriente de argón, se añadieron 90 ml (81 mmol) de una disolución de complejo de borano-tetrahidrofurano/tetrahidrofurano 0.9 M a una disolución de 5.0 g (20 mmol) de (1R,5S,6r)-6-metil-6-(3-nitrofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 14-(a), en 40 ml de tetrahidrofurano, y el resultado se agitó a 70°C durante 3 horas. Enfriando con hielo, se le añadieron después 24 ml (144 mmol) de ácido clorhídrico 6 N, y el resultado se agitó a 70°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 46 ml (184 mmol) de una disolución acuosa de hidróxido sódico 4 N y 4.87 g (22.3 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo, y el resultado se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción obtenida se sometió a separación de líquidos y la capa orgánica se lavó dos veces con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 100 : 0 $\rightarrow$ 80 : 20 (V/V)) dos veces, y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 5.06 g del compuesto del título en forma de un sólido ligeramente amarillo. (Rendimiento 78%)

Espectro de masas (CI, m/z): 319[M⁺+1].

- 45 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.09 (1H, dd, J = 2.1, 1.9 Hz), 8.05 (1H, ddd, J = 8.0, 2.1, 1.1 Hz), 7.57 (1H, ddd, J = 7.9, 1.9, 1.1 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.0, 7.9 Hz), 3.72-3.62 (2H, m), 3.58 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.51 (1H, d, J = 11.6 Hz), 1.98-1.89 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.31 (3H, s).

Ejemplo de referencia 14-(c): (1R,5S,6r)-6-(3-aminofenil)-6-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo

- 50 Se añadieron 2.33 g (39.9 mmol) de hierro reducido y 2.14 g (40.0 mmol) de cloruro amónico a una disolución mixta de 2.55 g (8.01 mmol) de (1R,5S,6r)-6-(3-nitrofenil)-6-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 14-(b), en 70 ml de etanol y 70 ml de agua, y se llevó a cabo el reflujo con calentamiento durante 1 hora. Después de completarse la reacción, la disolución de reacción se filtró a través de Celite, se añadió agua al filtrado, y el resultado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró

a presión reducida para dar 2.10 g del compuesto del título en forma de un aceite. (Rendimiento 91%)

Espectro de masas (CI, m/z): 289[M⁺+1].

5 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.06 (1H, dd, J = 7.8, 7.8 Hz), 6.63 (1H, ddd, J = 7.8, 1.8, 0.9 Hz), 6.58 (1H, dd, J = 2.2, 1.8 Hz), 6.51 (1H, ddd, J = 7.8, 2.2, 0.9 Hz), 3.67-3.56 (4H, m), 3.52 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.45 (1H, d, J = 11.4 Hz), 1.87-1.81 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.22 (3H, s).

Ejemplo de referencia 14-(d): (1R,5S,6r)-6-[3-(ciclopropanosulfonamido)fenil]-6-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo

10 Se añadieron 2.01 g (14.3 mmol) de cloruro de ciclopropanosulfonilo a una disolución de 2.06 g (7.14 mmol de (1R,5S,6r)-6-(3-aminofenil)-6-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 14-(c), en 15 ml de piridina, y el resultado se calentó en un aparato de reacción de microondas a 80°C durante 0.5 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de la reacción, y el resultado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se
15 sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 80 : 20 → 70 : 30 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 2.48 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento 88%)

Espectro de masas (CI, m/z): 393[M⁺+1].

20 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.25 (1H, dd, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 1.9, 1.9 Hz), 7.09-7.03 (2H, m), 6.27 (1H, s ancho), 3.69-3.58 (2H, m), 3.55 (1H, d, J = 11.5 Hz), 3.48 (1H, d, J = 11.5 Hz), 2.47 (1H, tt, J = 8.0, 4.8 Hz), 1.91-1.82 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.25 (3H, s), 1.21-1.15 (2H, m), 1.00-0.93 (2H, m).

Ejemplo de referencia 14-(e):

Hidrocloruro de la N-[3-[(1R,5S,6r)-6-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]fenil]ciclopropanosulfonamida

25 Se añadieron 23.5 ml (94 mmol) de una disolución de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano 4 N a 2.46 g (6.27 mmol) de (1R,5S,6r)-6-[3-(ciclopropanosulfonamido)fenil]-6-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 14-(d), y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de completarse la reacción, la disolución de la reacción se concentró a presión reducida y se secó a una presión reducida. Se añadió etanol, el resultado se concentró a una presión reducida, se añadió un
30 disolvente mezcla de etanol y éter dietílico, y el sólido obtenido se recogió por filtración para dar 1.83 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. (Rendimiento 89%)

Espectro de masas (CI, m/z): 293[M⁺+1].

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10.01-8.67 (3H, m), 7.25 (1H, dd, J = 8.0, 7.9 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 2.0, 1.9 Hz), 7.06 (1H, ddd, J = 8.0, 2.0, 1.0 Hz), 7.02-6.98 (1H, m), 3.68-3.57 (2H, m), 3.22 (2H, d, J = 12.9 Hz), 2.64-2.55 (1H, m), 2.17-2.11 (2H, m), 1.29 (3H, s), 0.95-0.88 (4H, m).

35 Ejemplo de referencia 15

Preparación de hidrocloruro de N-[3-[(1R,5S,6r)-6-vinil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]fenil]ciclopropanosulfonamida

Ejemplo de referencia 15-(a):

(1R,5S,6s)-6-metoxycarbonil-6-(3-nitrofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona

40 Bajo una corriente de argón, se añadieron 43.1 g (179 mmol) de 4-acetamidobencenosulfonilazida a una disolución de 33.3 g (171 mmol) de 2-(3-nitrofenil)acetato de metilo (véase el documento WO 2005/014552) en 60 ml de 1,4-dioxano con agitación a temperatura ambiente. Se añadieron 20 ml de 1,4-dioxano y se añadieron gota a gota 28.3 ml (188 mmol) de DBU a lo largo de 13 minutos enfriando con hielo. Después de completarse la adición gota a gota, el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Después de completarse la reacción, se añadieron 100 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro amónico y 250 ml de tolueno, y el resultado se filtró a través de Celite.
45 El filtrado se separó, la fase acuosa se extrajo con 200 ml de tolueno, las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentraron a presión reducida hasta que el peso total llegó a 263 g. Se añadieron gota a gota 53 g de esta disolución a una disolución de 18.2 g (187 mmol) de maleimida en 500 ml de tolueno, que se había calentado a 100°C, y el resultado se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Después la temperatura se subió a la de reflujo. Se añadió la
50 disolución que quedaba, se añadieron además 18.2 g (187 mmol) de maleimida, y el resultado se puso a reflujo con calentamiento durante 5 horas. El resultado se dejó enfriar, la sustancia insoluble generada se filtró, el filtrado se concentró a una presión reducida, el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de

elución; tolueno : acetato de etilo = 80 : 20 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a una presión reducida y se cristalizó en un disolvente mezcla de acetato de etilo y heptano, y el cristal se lavó con éter dietílico para dar 7.11 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. (Rendimiento 14%)

La configuración estérica se confirmó midiendo el espectro de RMN ^1H NOE diferencia del ejemplo 19-(a).

5 Espectro de masas (CI, m/z): 291[M⁺+1].

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.35 (1H, dd, J = 2.1, 1.8 Hz), 8.25 (1H, ddd, J = 8.1, 2.1, 1.0 Hz), 7.84 (1H, ddd, J = 7.9, 1.8, 1.0 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.1, 7.9 Hz), 7.49 (1H, ancho), 3.74 (3H, s), 3.05 (2H, d, J = 1.3 Hz).

Ejemplo de referencia 15-(b): (1R,5S,6s)-6-hidroximetil-6-(3-nitrofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo

10 Bajo una corriente de argón, se añadieron 136 ml (122 mmol) de una disolución de complejo de borano-tetrahidrofurano/tetrahidrofurano 0.9 M a una disolución de 7.10 g (24.5 mmol) de (1R,5S,6s)-6-metoxycarbonil-6-(3-nitrofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 15-(a) en 50 ml de tetrahidrofurano enfriando con hielo, y el resultado se agitó a 75°C durante 1.5 horas. Después se añadieron 31.3 ml (188 mmol) de ácido clorhídrico 6 N enfriando con hielo, y el resultado se agitó a 70°C durante 1.5

15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 62.5 ml (313 mmol) de una disolución acuosa de hidróxido sódico 5 N y 5.87 g (26.9 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo, y el resultado se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de completarse la reacción, se añadieron acetato de etilo y agua a la disolución de la reacción, y el resultado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El

20 residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 94 : 6 → 73 : 27 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 6.59 g del compuesto del título en forma de un sólido ligeramente amarillo. (Rendimiento 81%)

Espectro de masas (CI, m/z): 335[M⁺+1].

25 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.22 (1H, dd, J = 2.1, 1.8 Hz), 8.11 (1H, ddd, J = 8.1, 2.1, 1.1 Hz), 7.72 (1H, ddd, J = 7.9, 1.8, 1.1 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.1, 7.9 Hz), 4.00-3.87 (2H, m), 3.79-3.63 (4H, m), 2.13-2.06 (2H, m), 1.48 (9H, s).

Ejemplo de referencia 15-(c): (1R,5S,6s)-6-formil-6-(3-nitrofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo

30 Bajo una corriente de argón, se añadieron 951 mg (2.24 mmol) de reactivo de Dess-Martin a una disolución de 0.500 g (1.50 mmol) de (1R,5S,6s)-6-hidroximetil-6-(3-nitrofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 15-(b), en 7.5 ml de cloruro de metileno a temperatura ambiente con agitación, y el resultado se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de la reacción, y el resultado se extrajo con un disolvente mezcla de cloruro de metileno y metanol. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de

35 gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 76 : 24 → 55 : 45 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 491 mg del compuesto del título en forma de un sólido ligeramente amarillo. (Rendimiento 99%)

Espectro de masas (CI, m/z): 333[M⁺+1].

40 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9.57 (1H, s), 8.17 (1H, ddd, J = 8.0, 2.1, 1.1 Hz), 8.12 (1H, dd, J = 2.1, 1.9 Hz), 7.64-7.59 (1H, m), 7.53 (1H, dd, J = 8.0, 7.9 Hz), 4.20-3.93 (2H, m), 3.92-3.74 (2H, m), 2.59-2.46 (2H, m), 1.48 (9H, s).

Ejemplo de referencia 15-(d): (1R,5S,6r)-6-(3-nitrofenil)-6-vinil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo

45 Bajo una corriente de argón, se añadieron gota a gota 1.82 ml (2.95 mmol) de una disolución de n-butil-litio/n-hexano 1.62 M a 1.05 g (2.94 mmol) de bromuro de metiltrifenilfosfonio en 10 ml de tetrahidrofurano a 0°C con agitación, y el resultado se agitó a la misma temperatura durante 0.5 horas. Después se añadió gota a gota una disolución de 489 mg (1.47 mmol) de (1R,5S,6s)-6-formil-6-(3-nitrofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 15-(c), en 5 ml de tetrahidrofurano con agitación a 0°C, y el resultado se agitó a 50°C durante 1 hora. Después de completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro amónico a la disolución de la reacción, y el resultado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se

50 concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 88 : 12 → 67 : 33 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 410 mg del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido. (Rendimiento 84%)

Espectro de masas (CI, m/z): 331[M⁺+1].

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.13 (1H, dd, $J = 2.1, 1.8$ Hz), 8.09 (1H, ddd, $J = 8.0, 2.1, 1.1$ Hz), 7.61 (1H, ddd, $J = 7.8, 1.8, 1.1$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 8.0, 7.8$ Hz), 5.82 (1H, dd, $J = 17.3, 10.7$ Hz), 5.31 (1H, dd, $J = 10.7, 1.3$ Hz), 4.84 (1H, dd, $J = 17.3, 1.3$ Hz), 3.74 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.70-3.59 (3H, m), 2.17-2.10 (2H, m), 1.47 (9H, s).

Ejemplo de referencia 15-(e): (1R,5S,6r)-6-(3-aminofenil)-6-vinil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo

- 5 Se añadieron 347 mg (6.21 mmol) de hierro reducido y 332 mg (6.21 mmol) de cloruro amónico a 410 mg (1.24 mmol) de (1R,5S,6r)-6-(3-nitrofenil)-6-vinil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 15-(d), en una disolución mixta de 6 ml de etanol y 6 ml de agua, y el resultado se puso a reflujo durante 0.5 horas con calentamiento. Después de completarse la reacción, se añadieron acetato de etilo y agua a la disolución de la reacción, y el resultado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida para dar 0.36 g del compuesto del título en forma de un aceite. (Rendimiento 97%)

Espectro de masas (CI, m/z): 301 $[M^+ + 1]$.

- 15 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.08 (1H, dd, $J = 7.8, 7.7$ Hz), 6.67-6.63 (1H, m), 6.61 (1H, dd, $J = 2.1, 1.9$ Hz), 6.54 (1H, ddd, $J = 7.8, 2.1, 0.9$ Hz), 5.77 (1H, dd, $J = 17.2, 10.6$ Hz), 5.22 (1H, dd, $J = 10.6, 1.9$ Hz), 4.91 (1H, dd, $J = 17.2, 1.9$ Hz), 3.70-3.53 (6H, m), 2.12-2.01 (2H, m), 1.46 (9H, s).

Ejemplo de referencia 15-(f):

(1R,5S,6r)-6-[3-(ciclopropanosulfonamido)fenil]-6-vinil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo

- 20 Se añadieron 340 mg (2.40 mmol) de cloruro de ciclopropanosulfonilo a una disolución de 360 mg (1.20 mmol) de (1R,5S,6r)-6-(3-aminofenil)-6-vinil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 15-(e), en 5 ml de piridina, y el resultado se calentó en un aparato de reacción de microondas a 80°C durante 0.5 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de la reacción, y el resultado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 77 : 23 $\rightarrow$ 56 : 44 (V/V)),
- 25 y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 445 mg del compuesto del título en forma de una sustancia en espuma ligeramente amarilla. (Rendimiento 92%)

Espectro de masas (CI, m/z): 405 $[M^+ + 1]$.

- 30 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.27 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J = 1.9, 1.9$ Hz), 7.12-7.07 (2H, m), 6.30 (1H, s ancho), 5.79 (1H, dd, $J = 17.3, 10.6$ Hz), 5.25 (1H, dd, $J = 10.6, 1.7$ Hz), 4.84 (1H, dd, $J = 17.3, 1.7$ Hz), 3.70 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 3.67-3.55 (3H, m), 2.46 (1H, tt, $J = 8.0, 4.8$ Hz), 2.12-2.05 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.20-1.13 (2H, m), 0.99-0.92 (2H, m).

Ejemplo de referencia 15-(g):

Hidrocloreto de la N-{3-[(1R,5S,6r)-6-vinil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]fenil}ciclopropanosulfonamida

- 35 Se añadieron 4.12 ml (16.5 mmol) de una disolución de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano 4 N a 444 mg (1.10 mmol) de (1R,5S,6r)-6-[3-(ciclopropanosulfonamido)fenil]-6-vinil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 15-(f), y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de completarse la reacción, la disolución de la reacción se concentró a presión reducida y se secó a una presión reducida. Se añadió éter dietílico y el sólido obtenido se recogió por filtración para dar 355 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco. (Rendimiento 95%)

- 40 Espectro de masas (CI, m/z): 305 $[M^+ + 1]$.

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10.53-8.26 (3H, m), 7.27 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J = 1.8, 1.8$ Hz), 7.12-7.07 (1H, m), 7.02-6.95 (1H, m), 6.01 (1H, dd, $J = 17.1, 10.5$ Hz), 5.41 (1H, dd, $J = 10.5, 1.6$ Hz), 5.02 (1H, dd, $J = 17.1, 1.6$ Hz), 3.64-3.55 (2H, m), 3.36 (2H, d, $J = 12.7$ Hz), 2.58 (1H, tt, $J = 7.5, 5.2$ Hz), 2.40-2.32 (2H, m), 0.95-0.86 (4H, m).

- 45 Ejemplo de referencia 16

Preparación de metanosulfonato de (5,6-difluoro-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo

Ejemplo de referencia 16-(a): 5,6-difluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de etilo

- 50 Se añadieron 10 ml de tetrahidrofurano a 18 ml (23 mmol) de una disolución de hexametildisilazano de litio/tetrahidrofurano 1.3 M, se añadió gota a gota una disolución de 2.65 g (15.8 mmol) de 5,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (véase el documento WO 2008/142454) en 15 ml de tetrahidrofurano en el espacio de 15 minutos con enfriamiento de -63°C a -70°C, y el resultado se agitó a la misma temperatura durante 55 minutos. Después se añadió

gota a gota una disolución de 1.7 ml (18 mmol) de cloroformiato de etilo/3 ml de tetrahidrofurano a lo largo de 15 minutos a la misma temperatura y el resultado se agitó a 0°C o menos durante 5 horas. Se añadieron agua y ácido clorhídrico 1 N, el resultado se extrajo dos veces con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 91 : 9 → 89 : 11 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 1.56 g del compuesto del título como una mezcla de equilibrio de ceto-enol en forma de un sólido amarillo. (Rendimiento 41%)

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: (cuerpo ceto) 7.55 (1H, dd, J = 8.0, 8.0 Hz), 7.33-7.27 (1H, m), 4.29-4.20 (2H, m), 3.75 (1H, dd, J = 8.2, 3.8 Hz), 3.59-3.46 (1H, m), 3.39-3.29 (1H, m), 1.31 (3H, t, J = 7.2 Hz) (cuerpo enol) 10.36 (0.22H, s ancho) 7.41 (0.25H, dd, J = 9.5, 7.4 Hz), 7.33-7.23 (0.25H, m), 4.33 (0.50H, q, J = 7.1 Hz), 3.52 (0.50H, s), 1.36 (0.75H, t, J = 7.1 Hz).

Ejemplo de referencia 16-(b): 5,6-difluoro-2-hidroxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de etilo

Una disolución de 1.01 g (4.21 mmol) de 5,6-difluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de etilo, que se obtuvo en el ejemplo de referencia 16-(a), en 15 ml de cloruro de metileno, se añadió a una disolución de 1.64 g (6.65 mmol) de metacloperbenzoato en 20 ml de cloruro de metileno a 0°C, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de completarse la reacción, se añadieron una disolución acuosa de tiosulfato sódico y una disolución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, y el resultado se extrajo dos veces con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 89 : 11 → 80 : 20 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 889 mg del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. (Rendimiento 82%)

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.58 (1H, dd, J = 8.0, 8.0 Hz), 7.33-7.27 (1H, m), 4.27-4.18 (2H, m), 3.67 (1H, d, J = 17.3 Hz), 3.21 (1H, d, J = 17.3 Hz), 1.20 (3H, t, J = 7.2 Hz).

Ejemplo de referencia 16-(c): 5,6-difluoro-1,2-dihidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de etilo

Se añadieron 893 mg de paladio-carbón activo al 5% (que contenía 50% de agua) a una disolución de 732 mg (2.86 mmol) de 5,6-difluoro-2-hidroxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de etilo, que se obtuvo en el ejemplo de referencia 16-(b), en 10 ml de acetato de etilo, y el resultado se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora y después se agitó a 55°C durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la disolución de reacción se filtró mediante Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado obtenido se concentró a una presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 67 : 33 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 713 mg del compuesto del título como una mezcla de diastereoisómeros en forma de un sólido blanco. (Rendimiento 97%)

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: (isómero A) 7.16 (1H, dd, J = 9.4, 7.8 Hz), 7.04-6.95 (1H, m), 5.17 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.24 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.64 (1H, s), 3.46 (1H, d, J = 16.6 Hz), 3.07 (1H, d, J = 16.6 Hz), 2.44 (1H, d, J = 8.1 Hz), 1.21 (3H, t, J = 7.1 Hz), (isómero B) 7.24-7.18 (0.05H, m), 7.04-6.95 (0.05H, m), 5.28 (0.05H, d, J = 10.9 Hz), 4.35 (0.10H, q, J = 7.2 Hz), 3.81-3.79 (0.05H, m), 3.42 (0.05H, d, J = 14.6 Hz), 3.05 (0.05H, d, J = 14.6 Hz), 2.89 (0.05H, d, J = 10.9 Hz), 1.34 (0.15H, t, J = 7.2 Hz).

Ejemplo de referencia 16-(d): 1-bromo-5,6-difluoro-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de etilo

Se añadieron 900 µl (3.62 mmol) de una disolución de bromuro de hidrógeno/ácido acético al 25% en peso a 150 mg (0.581 mmol) de 5,6-difluoro-2,3-dihidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de etilo, que se obtuvo en el ejemplo de referencia 16-(c), y el resultado se agitó con calentamiento a 45°C durante 1.5 horas. El resultado se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron secuencialmente 4 ml de agua y éter dietílico, el pH en el sistema se ajustó a 5 con hidrogenocarbonato de sodio, y el sistema se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 91 : 9 → 80 : 20 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 120 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento 64%) Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.23-7.14 (1H, m), 7.06-6.99 (1H, m), 5.64 (1H, s), 4.32 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.51 (1H, d, J = 16.1 Hz), 3.48-3.46 (1H, m), 3.18 (1H, d, J = 16.1 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.1 Hz).

Ejemplo de referencia 16-(e): 5,6-difluoro-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de etilo

Se añadieron 162 mg de paladio-carbón activo al 5% (que contenía 50% de agua) a una disolución de 119 mg (0.371 mmol) de 1-bromo-5,6-difluoro-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de etilo, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 16-(d), en 3 ml de acetato de etilo, y el resultado se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 1.5 horas. Después se añadieron 110 mg de paladio-carbón activo al 5% (que contenía 50% de agua) y el resultado se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 7 horas. Después de completarse la reacción, la disolución de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y la disolución de reacción se filtró mediante

Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado obtenido se concentró a una presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 92 : 8 → 50 : 50 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 57 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento 64%)

5

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.00 (2H, dd, $J = 8.7, 8.7$ Hz), 4.29 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.48 (2H, d, $J = 16.4$ Hz), 3.40 (1H, s), 3.07 (2H, d, $J = 16.4$ Hz), 1.30 (3H, t, $J = 7.1$ Hz).

Ejemplo de referencia 16-(f): 5,6-difluoro-2-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol

Se añadieron 300 μl (0.300 mmol) de una disolución de hidruro de litio y aluminio/tetrahidrofurano 1 M a 2 ml de tetrahidrofurano, después se añadieron gota a gota 52 mg (0.22 mmol) de 5,6-difluoro-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de etilo, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 16-(e), en 1.5 ml de tetrahidrofurano, a 0°C a lo largo de 5 minutos, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 85 minutos. El resultado se enfrió a 0°C, se añadieron gota a gota 400 μl (0.400 mmol) de una disolución de hidruro de litio y aluminio/tetrahidrofurano 1 M, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa de sulfato sódico anhidro a la disolución de reacción, y el resultado se agitó durante 20 minutos. Se añadieron tetrahidrofurano y acetato de etilo, y el resultado se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 67 : 33 → 50 : 50 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 27 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento 63%)

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6.99 (2H, dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz), 3.69 (2H, s), 3.05 (2H, d, $J = 16.4$ Hz), 2.93 (2H, d, $J = 16.4$ Hz), 2.70-1.50 (2H, m).

Ejemplo de referencia 16-(g): metanosulfonato de (5,6-difluoro-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilo

Se añadieron 24 μl (0.17 mmol) de trietilamina a una disolución de 25 mg (0.13 mmol) de 5,6-difluoro-2-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 16-(f), en 2 ml de cloruro de metileno, y el resultado se agitó a 0°C durante 15 minutos. Se añadieron además 13 μl (0.17 mmol) de cloruro de metanosulfonilo, y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua, y el resultado se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano:acetato de etilo = 80 : 20 → 67 : 33 (V/V)), y la fracción que contenía el producto objetivo se concentró a presión reducida para dar 27 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento 75%)

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.01 (2H, dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz), 4.32 (2H, s), 3.12 (2H, d, $J = 16.6$ Hz), 3.11 (3H, s), 3.00 (2H, d, $J = 16.6$ Hz), 2.43 (1H, s).

35 Ejemplo de ensayo farmacológico 1

(1) Preparación de membrana celular de expresión del receptor opioide μ humano

Se compraron células en las que el receptor opioide μ humano se había expresado altamente en ChanTest (Cleveland). Las células se cultivaron en un aparato de cultivo con dióxido de carbono gaseoso usando medio de cultivo F12 de Ham (Invitrogen) que contenía 10% de suero sanguíneo bovino fetal, 1% de aminoácidos no esenciales, 0.4 mg/ml de G418, 100 U/ml de penicilina y 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de estreptomycin. Las células cultivadas se suspendieron usando una disolución de tripsina al 0.25% y EDTA 1 mM, la suspensión se recogió usando disolución salina tamponada con fosfato y se centrifugó a 4°C y 1 000 rpm durante 10 minutos para separar el líquido sobrenadante, de modo que se obtuvo una masa celular. El peso de la masa celular obtenida se midió, se añadió un tampón homogeneizado (un tampón tris 50 mM que contenía KCl 10 mM, MgCl_2 1 mM al cual se había añadido un inhibidor de proteasa (Complete sin EDTA, Roche), pH 7.4) en una cantidad de 5.5 veces, y el resultado se homogeneizó repetidamente tres veces en un homogeneizador Polytron (SMT Multi Disperser PB95) enfriando con hielo a 13 000 rpm durante 30 segundos, después el producto se centrifugó a 4°C y 20 000 rpm durante 20 minutos, y se separó el líquido sobrenadante para dar un sedimento. Se repitieron operaciones de homogeneización y centrifugación similares en el sedimento, se añadió de nuevo un tampón homogeneizado al sedimento obtenido, y el resultado se homogeneizó de forma similar para dar una disolución de fracciones de membrana. La disolución de fracciones de membrana obtenida se dispensó, se congeló rápidamente y se almacenó con congelación a -70°C o menos hasta su uso. Además, la concentración de proteínas de la disolución de fracciones de membrana obtenida se midió usando un kit de ensayo de proteínas de BCA (Cat. 23227, Pierce) según el protocolo adjunto al kit.

55 (2) Ensayo de actividad antagonista usando la unión de [^{35}S]-GTP γS como índice usando membrana celular que expresa receptor opioide μ humano

La disolución de fracciones de membranas celulares en las que se había expresado el receptor opioide μ humano, que se había almacenado con congelación, se fundió, se le añadió un tampón de ensayo GTP (Hepes 50 mM que contiene NaCl 100 mM, $MgCl_2$ 5 mM, EDTA 1 mM (pH 7.4)), y el resultado se homogeneizó repetidamente dos veces usando un homogeneizador Polytron (SMT Multi Disperser PB95) enfriando con hielo a 12 000 rpm durante 20 segundos para dar una disolución homogénea, y la disolución homogénea se diluyó a 0.036 mg/ml con un tampón de ensayo de GTP que contenía GDP 18.2 μ M (concentración final: 4 μ g/ml). La dilución se incubó durante 15 minutos o más enfriando con hielo hasta que se inició la reacción. Los compuestos de ejemplo y compuesto comparativo 1, que son sustancias de ensayo, se disolvieron cada uno en DMSO, se diluyeron con DMSO hasta una concentración de 100 veces la concentración de ensayo, y la dilución se sometió a dilución de dos veces con un tampón de ensayo de GTP para ajustar la concentración de DMSO a 50% (concentración final: DMSO al 1%). Se diluyó [35 S]-GTP γ S (NEG030X, Perkinelmer) con un tampón de ensayo de GTP para así ser 0.616 nM (concentración final: 0.08 nM). El resultado se diluyó con un tampón de ensayo de GTP para ser así 200 nM (concentración final: 10 nM) usando [D-Ala², N-Me-Phe⁴, Gly⁵-ol]-encefalina-acetato (DAMGO, Sigma) como un agonista del receptor opioide μ . Se añadieron perlas de SPA PVT recubiertas con WGA (RPNQ0001, Perkinelmer) para así ser de 20 mg/ml con un tampón de ensayo de GTP, y el resultado se suspendió (concentración final: 1 mg/pocillo). Se añadieron 4 μ l/pocillo de una disolución de sustancia de ensayo, 10 μ l/pocillo de una disolución de DAMGO, 26 μ l/pocillo de una disolución de [35 S]-GTP γ S, 50 μ l/pocillo de una suspensión líquida de perlas de SPA PVT recubiertas por WGA, y 110 μ l/pocillo de la disolución de fracciones de membrana, a una placa de 96 pocillos (1450-401, Perkinelmer), a la parte superior de la placa y se selló, y la reacción se llevó a cabo a 30°C durante 60 minutos con agitación con un agitador de placa. Para cada placa de medición, se preparó un pocillo al que se había añadido DMSO en lugar de la sustancia de ensayo, y un pocillo al que se había añadido DMSO en lugar de la sustancia de ensayo y se había añadido un tampón de ensayo de GTP en lugar de la disolución de DMSO. Además, después de completarse la reacción, el reaccionante se centrifugó a temperatura ambiente y 1000 rpm durante 3 minutos, y la radiactividad se midió mediante un contador de luminiscencia de centelleo de microplaca (Perkinelmer).

El compuesto comparativo 1 es el compuesto descrito en el documento WO 2003/035622, metanosulfonato de la N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-[(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)metanosulfonamida (este es el mismo en todos los siguientes ejemplos de ensayo).

(3) Cálculo del valor de IC_{50}

El valor de IC_{50} de la sustancia de ensayo se calculó usando Graphpad Prism 5. La relación de inhibición de la sustancia de ensayo a las respectivas concentraciones se calculó ajustando para que el valor de reacción del pocillo al que se había añadido DMSO en lugar de la sustancia de ensayo fuera 0%, y el valor de la reacción del pocillo al que se había añadido DMSO en lugar de la sustancia de ensayo y se había añadido un tampón de ensayo de GTP en lugar de la disolución de DAMGO fuera 100%, y un valor que representaba inhibición de 50% se consideró como la IC_{50} de la curva de concentración-reacción, y el valor obtenido se describe en la tabla 1. Como resultado se encontró que todos los compuestos de ejemplo que se ensayaron en este tiempo tenían una actividad antagonista de receptor opioide μ .

Tabla 1

Ejemplo	IC_{50} (nM)	Ejemplo	IC_{50} (nM)	Ejemplo	IC_{50} (nM)
1-(b)	1.5	8-(b)	2.9	15-(b)	1.7
2-(b)	2.0	9-(b)	2.5	16-(b)	3.1
3-(b)	3.6	10-(b)	3.2	17-(b)	5.4
4-(b)	1.5	11-(b)	2.8	18-(b)	16
5-(b)	1.6	12-(b)	12	19-(b)	4.5
6-(b)	1.3	13-(b)	4.1	20-(a)	4.1
7-(b)	1.4	14-(b)	1.3	Compuesto comparativo 1	1.3

Ejemplo de ensayo farmacológico 2

(1) Evaluación del efecto antiprurito usando el modelo de ratón de prurito al que se le ha administrado morfina por vía intracisternal.

El efecto antiprurito de los compuestos de la presente invención se evaluó usando el modelo de ratón de prurito al que se le había administrado morfina por vía intracisternal.

Como animales experimentales, se usaron ratones macho ICR (Cr1j : CD1(ICR): Charles River Japón) de 5 a 6 semanas de edad. Los ratones se pusieron en una jaula acrílica (incolores y transparente, An. 13.5 cm $\times$ Prof. 9.5 cm $\times$ Alt. 40 cm) para observar el comportamiento de rascado durante 30 minutos o más para así permitir que los ratones se habitúen al entorno de observación, y las disoluciones de sustancia de ensayo se administraron por vía oral de manera forzada a los grupos de administración de sustancia de ensayo. Además, se administró por vía oral de manera forzada un vehículo de administración al grupo de control normal y al grupo de control patológico. Se pesó una cantidad necesaria de la sustancia de ensayo y se formó un micropolvo en un mortero de ágata, se añadió poco a poco un

vehículo de administración, una disolución de metilcelulosa 400 al 0.5% en p/v (Wako Pure Chemical Industries Ltd.), y se llevó a cabo la preparación por suspensión o disolución para así dar una concentración prevista (de 0.025 a 3 mg/ml). Las dosis de ensayo se preajustaron a dosis adecuadas en el intervalo en el que la dosis máxima es 30 mg/10 ml/kg.

- 5 La disolución de morfina, que induce prurito se preparó disolviendo el hidrocloreto de morfina hidrato "Shionogi" (Shionogi & Co., Ltd.) en disolución salina, para así ser de 0.3 nmol/5 µl. Las disoluciones de morfina se administraron por vía intracisternal con 5 µl/sitio a los grupos de administración de sustancia de ensayo después de 30-120 minutos de la administración de las disoluciones de sustancia de ensayo, de modo que se indujo un comportamiento de rascado. Basándose en los 30 minutos después de la administración oral forzada de la sustancia de ensayo como un
- 10 criterio, el tiempo para la administración intracisternal de morfina se ajustó adecuadamente a 120 minutos después en el máximo, teniendo en cuenta los tiempos de concentración plasmática máxima de las respectivas sustancias de ensayo, en el caso cuando se había confirmado con antelación la farmacocinética in vivo de la sustancia de ensayo. Además, se administró por vía intracisternal disolución salina al grupo de control normal, y la disolución de morfina mencionada antes se administró por vía intracisternal al grupo de control patológico, de modo que era 5 µl/sitio en el
- 15 mismo tiempo que el del grupo de la sustancia de ensayo después de la administración oral forzada del vehículo de administración en cualquiera de los casos.

El comportamiento de cada ratón en el espacio de 60 minutos desde la administración intracisternal de la disolución de morfina o salina se registró mediante una cámara de vídeo digital que se instaló inmediatamente por encima de la jaula acrílica, las imágenes se almacenaron en un grabador de vídeo digital, y se midió el número de la frecuencia del

20 comportamiento de rascado. El número de la frecuencia del comportamiento de rascado se midió considerando como una vez un comportamiento en el que el ratón levantaba su extremidad posterior, rascaba la superficie facial y los sitios periféricos de la misma, y retiraba la extremidad posterior del cuerpo, en el espacio de 30 minutos después de la administración intracisternal de la morfina o disolución salina.

(2) Cálculo del efecto antiprurito

- 25 El efecto antiprurito de cada sustancia de ensayo se obtuvo como sigue. Como una relación de inhibición frente al número de la frecuencia del comportamiento de rascado en el grupo de control patológico, la relación de inhibición (%) de los respectivos individuos y su valor medio se calcularon a partir de la siguiente fórmula, y se calculó un valor de ED₅₀ basado en la relación de inhibición obtenida.

Relación de inhibición de cada individuo (%) = $\{1 - (A - \text{Vehículo})/(\text{Morfina} - \text{Vehículo})\} \times 100$

- 30 Morfina: la media del número de rascados del grupo de control patológico

Vehículo: la media del número de rascados en el grupo de control normal

A: el número de rascados de cada individuo en el grupo de administración de sustancia de ensayo

(3) Cálculo del valor de ED₅₀

- 35 Se obtuvo un valor de ED₅₀ como un valor de 50% de inhibición, que se realizó por análisis de regresión no lineal a partir de una curva de reacción de la relación de dosis-inhibición de rascado usando software de análisis bioestadístico GraphPad Prism 5 (GraphPad Software), y el valor obtenido se describió en la tabla 2. Como resultado, se encontró que los compuestos de todos los ejemplos para los cuales se llevaron a cabo los ensayos en este tiempo, tenían un efecto antiprurito en el modelo de ratón de prurito al que se había administrado morfina por vía intracisternal.

Tabla 2

Ejemplo	ED ₅₀ (mg/kg)	Ejemplo	ED ₅₀ (mg/kg)	Ejemplo	ED ₅₀ (mg/kg)
1-(b)	3.5	8-(b)	2.0	15-(b)	3.1
2-(b)	0.83	9-(b)	---	16-(b)	5.7
3-(b)	4.2	10-(b)	1.8	17-(b)	1.5
4-(b)	0.50	11-(b)	---	18-(b)	---
5-(b)	1.7	12-(b)	3.2	19-(b)	---
6-(b)	0.42	13-(b)	2.4	20-(a)	---
7-(b)	2.4	14-(b)	---	Compuesto comparativo 1	2.6

- 40 (---: no realizado)

Ejemplo de ensayo farmacológico 3

(1) Recogida de muestra para calcular la concentración en el plasma

- La concentración de las sustancias de ensayo en el plasma sanguíneo se confirmó usando ratones de las mismas semanas de edad para la misma dosis que la usada en la evaluación del efecto antiprurito. La sustancia de ensayo se
- 45 administró por administración oral forzada de un vehículo de administración preparado de una forma similar a la de la

evaluación del efecto antiprurito en condiciones de no ayuno. Se recogieron muestras de sangre del plexo venoso orbital, en el espacio desde 15 minutos después de la administración de la sustancia de ensayo hasta después de 180 minutos en el máximo, para múltiples tiempos, que incluyen el tiempo al que se administró la disolución de morfina por vía intracisternal, con anestesia por inhalación con éter dietílico o isoflurano usando tubos para hematocritos tratados con heparina. Las muestras de sangre recogidas se enfriaron en hielo inmediatamente y se centrifugaron a 1 800 g durante 15 minutos a 4°C, y las fracciones de plasma se transfirieron y almacenaron con congelación a -30°C o menos antes de medición.

(2) Medición de concentraciones plasmáticas

Las concentraciones de las sustancias de ensayo en el plasma se midieron usando LC/MS/MS. Además, se usaron como las muestras de medición para LC/MS/MS, los líquidos sobrenadantes obtenidos por adición de una sustancia de referencia interna y acetonitrilo en una cantidad en el intervalo de 5 veces a 10 veces la cantidad del plasma a las muestras de plasma recogidas, y separando las proteínas de los mismos.

(3) Cálculo de la concentración plasmática de la sustancia de ensayo en el valor de ED₅₀

Las concentraciones plasmáticas de las sustancias de ensayo en los valores de ED₅₀ se calcularon obteniendo una fórmula de regresión lineal a partir de las dosis administradas y las concentraciones plasmáticas de las sustancias de ensayo, usando, entre las dosis que se administraron realmente, los valores en los tiempos en los que la morfina se administró en las dos dosis inmediatas en las que estaba interpuesto el valor de ED₅₀ calculado en el ejemplo de ensayo farmacológico 2, y los valores obtenidos se describen en la tabla 3.

Tabla 3

Ejemplo	Concentración plasmática de la sustancia de ensayo (nM)	Ejemplo	Concentración plasmática de la sustancia de ensayo (nM)	Ejemplo	Concentración plasmática de la sustancia de ensayo (nM)
1-(b)	70.8	8-(b)	10.9	15-(b)	71.5
2-(b)	21.4	9-(b)	---	16-(b)	44.5
3-(b)	48.8	10-(b)	129	17-(b)	68.2
4-(b)	31.6	11-(b)	---	18-(b)	---
5-(b)	116	12-(b)	193	19-(b)	---
6-(b)	7.94	13-(b)	71.9	20-(a)	---
7-(b)	21.5	14-(b)	---	Compuesto comparativo 1	157

(---: no realizado)

Ejemplo de ensayo farmacológico 4

(1) Ensayo de inhibición de hERG

Usando células HEK293 transfectadas con hERG (gen relacionado con éter-a-go-go humano) bajo un potencial fijado, se midieron las corrientes de potasio derivadas de hERG (en lo sucesivo corrientes de hERG) que habían pasado a través de toda la membrana celular, por el método de pinzamiento zonal de membrana en la configuración de célula completa. Los efectos en las corrientes de hERG se confirmaron por los cambios en el valor de corriente de la cola máximo que se indujeron por pulso de repolarización. Las condiciones de ensayo eran como se muestra en la tabla 4.

El efecto de supresión en la corriente de hERG en cada célula se calculó mediante una tasa de cambio después de 10 minutos de aplicación en la corriente de la cola máxima 1 minutos después de inicio de la aplicación de las sustancias de ensayo. La tasa de inhibición de hERG se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula corrigiendo la tasa de supresión en cada célula con la tasa de supresión media en un grupo de control de vehículo (0.1% (v/v) DMSO).

$$\text{Tasa de inhibición de hERG \%} = (A - B) / (100 - B) \times 100$$

A: la tasa de supresión (%) de la sustancia de ensayo en cada célula

B: la tasa de supresión media (%) del grupo de control de vehículo

Tabla 4

Línea celular	Células HEK293 transfectadas con hERG (Wisconsin Alumni Research Foundation)
Medio de cultivo	Medio Eagle modificado por Dulbecco que contiene 10% de suero sanguíneo bovino fetal, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina y 400 µg/ml de G418
Células usadas en los ensayos	Las células se sembraron en un cubreobjetos recubierto de colágeno y se usaron en el plazo de 72 horas. Las células se cambiaron en cada aplicación.
Método de aplicación	Método de perfusión
Condiciones de aplicación	Velocidad de perfusión: 5 ml/min, temperatura: $37.0 \pm 1.0^{\circ}\text{C}$, tiempo de aplicación: 11 min
Disolución de perfusión	NaCl 137 mM, KCl 4 mM, CaCl_2 1.8 mM, MgCl_2 1 mM, D(+)-Glucosa 10 mM, HEPES 10 mM, pH 7.4
Sustancia de ensayo	Las disoluciones en DMSO en las que se habían disuelto las sustancias de ensayo, se diluyeron 1 000 veces con disolución de perfusión (en lo sucesivo denominada la disolución de aplicación). La perfusión de la disolución de aplicación se inició después de la corriente eléctrica después de estabilizarse el pulso de despolarización que se había proporcionado. Las concentraciones de las sustancias de ensayo se ajustaron adecuadamente para ser de 4 a 6 dosis, y los efectos de las corrientes de hERG se evaluaron usando dos células por dosis.
Electrodo de vidrio	Se usaron electrodos de vidrio que tenían un valor de resistencia de 2 a 5 MΩ cuando se llenaron con una disolución interna de electrodo de vidrio.
Disolución interna de electrodo de vidrio	KCl 130 mM, $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 1 mM, EGTA 5 mM, MgATP 5 mM, HEPES 10 mM, pH 7.2
Método de pinzamiento zonal	El potencial de membrana se mantuvo a -80 mV, y se proporcionó un pulso de despolarización a +20 mV durante 0.5 segundos, y un pulso de repolarización posterior a -50 mV durante 0.5 segundos con una frecuencia de una vez cada 15 segundos.
Medición	La corriente de hERG se midió usando un amplificador para el pinzamiento zonal (Axopatch-200B, Molecular Devices Corporation), y la señal eléctrica obtenida se registró mediante software de registro-análisis para pinzamiento zonal (pCLAMP9, Molecular Devices Corporation).

(2) Cálculo del valor de IC_{50}

- 5 La concentración inhibidora de 50% (IC_{50}) frente a la corriente de hERG se calculó mediante el programa de ajuste de curva al cual se aplica la ecuación de Hill (KaleidaGraph 3.6, Synergy Software, Pennsylvania, EE.UU.) basado en el valor medio de la tasa de inhibición de hERG a las dosis respectivas, y los valores obtenidos se describieron en la tabla 5.

Tabla 5

Ejemplo	Pinzamiento IC_{50} (µM)	Ejemplo	Pinzamiento IC_{50} (µM)	Ejemplo	Pinzamiento IC_{50} (µM)
1-(b)	0.11	8-(b)	0.34	15-(b)	1.3
2-(b)	0.16	9-(b)	---	16-(b)	0.64
3-(b)	0.58	10-(b)	0.062	17-(b)	0.13
4-(b)	0.094	11-(b)	---	18-(b)	0.4
5-(b)	0.089	12-(b)	---	19-(b)	---
6-(b)	0.66	13-(b)	---	20-(a)	---
7-(b)	1.2	14-(b)	---	Compuesto comparativo 1	0.30

(---: no realizado)

Ejemplo de ensayo farmacológico 5

(1) Ensayo de unión de proteínas del suero de ratón

La tasa de unión de proteínas se determinó por el método de diálisis de equilibrio usando el RED Device (8K MWCO, Rapid Equilibrium Dialysis Device, Thermo Scientific). Las sustancias de ensayo que se habían disuelto en DMSO se añadieron al suero que se había recogido de ratones Crl: CD-1 (ICR) en ayunas durante la noche, de forma que la concentración final de DMSO se hizo 1% (v/v). El suero al cual se había añadido la sustancia de ensayo, se añadió al lado interior de la membrana de diálisis del dispositivo RED, y se añadió PBS (disolución salina tamponada con fosfato, pH 7.4) que contenía Tween 80 al 0.01% (v/v) en el exterior de acuerdo con el método para usar el dispositivo RED y se incubó a 37°C durante 5 a 6 horas con agitación elipsoidal a 100 rpm de modo que la sustancia de ensayo no unida en el suero y la concentración de la sustancia de ensayo en el PBS alcanzaban el equilibrio. Después de completar la incubación, se recogieron las disoluciones respectivas y se almacenaron congelando a -60°C o menos como muestras de medición. Las proteínas se separaron de las muestras de medición añadiendo acetonitrilo en una cantidad de 5 veces o más la cantidad de la sustancia de referencia interna y la muestra de ensayo, y los líquidos sobrenadantes se midieron por LC/MS/MS (cromatografía de líquidos - espectrómetro de masas de triple cuadrupolo). Las muestras de suero se midieron después de dilución adecuada con agua destilada según fuera necesario. La tasa de unión de proteínas se calculó mediante la siguiente fórmula usando la relación del área del pico de la sustancia de ensayo obtenido y el área del pico de la sustancia de referencia interna por medición por LC/MS/MS, y los valores obtenidos se describieron en la tabla 6.

Tasa de unión de proteínas en suero murino % = $100 - (A/B) \times 100$

A: el área del pico de la sustancia de ensayo en la muestra de PBS/el área del pico de la sustancia de referencia interna

B: el área del pico de la sustancia de ensayo en la muestra de suero/el área del pico de la sustancia de referencia interna

Sin embargo, en el caso en el que la concentración en la muestra se calculaba usando una curva de calibración, A y B eran como sigue.

A: la concentración de la sustancia de ensayo en la muestra de PBS

B: la concentración de la sustancia de ensayo en la muestra de suero

Tabla 6

Ejemplo	Tasa de unión de proteínas (%)	Ejemplo	Tasa de unión de proteínas (%)	Ejemplo	Tasa de unión de proteínas (%)
1-(b)	98.1	8-(b)	68.4	15-(b)	90.0
2-(b)	99.4	9-(b)	82.7	16-(b)	75.4
3-(b)	99.4	10-(b)	89.8	17-(b)	96.0
4-(b)	98.1	11-(b)	>99.9	18-(b)	99.3
5-(b)	99.5	12-(b)	99.8	19-(b)	99.1
6-(b)	96.1	13-(b)	>99.9	20-(a)	99.4
7-(b)	85.1	14-(b)	----	Compuesto comparativo 1	93.2

(---: no realizado)

Ejemplo de ensayo farmacológico 6

(1) Margen de seguridad frente a la actividad inhibidora de hERG

Con el fin de comparar los riesgos de extensión de la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma entre las sustancias de ensayo, se calcularon los márgenes de seguridad frente al efecto inhibidor de hERG. El margen de seguridad era la diferencia entre el valor de IC₅₀ frente a la corriente de hERG, que se obtuvo en el ejemplo de ensayo farmacológico 4, y la concentración de fármaco no unido en el plasma en el valor de ED₅₀ en la evaluación del efecto antiprurito del modelo de morfina, que se obtuvo en el ejemplo de ensayo farmacológico 3. Por lo tanto, se usó la siguiente fórmula para calcular el margen de seguridad, y los valores obtenidos se describieron en la tabla 7.

Margen de seguridad frente al efecto inhibidor de hERG = $IC_{50} \times 1000 / \{ \text{concentración plasmática} \times (1 - \text{tasa de unión de proteína} / 100) \}$

IC₅₀: el valor de IC₅₀ en un ensayo de inhibición de hERG (μM)

Concentración plasmática: la concentración plasmática de la sustancia de ensayo (nM) en el valor de ED₅₀ en el ensayo para evaluar el efecto antiprurito en el modelo de morfina

Tasa de unión de proteínas: la tasa de unión de proteínas (%) en el ensayo de unión de proteínas en el suero murino

- 5 Como resultado, se encontró que la mayoría de los compuestos de los ejemplos que se ensayaron en este tiempo tenían un amplio margen de seguridad.

Tabla 7

Ejemplo	Margen de seguridad	Ejemplo	Margen de seguridad	Ejemplo	Margen de seguridad
1-(b)	82	8-(b)	99	15-(b)	182
2-(b)	1250	9-(b)	---	16-(b)	58
3-(b)	1980	10-(b)	5	17-(b)	48
4-(b)	157	11-(b)	---	18-(b)	---
5-(b)	153	12-(b)	---	19-(b)	---
6-(b)	2130	13-(b)	---	20-(a)	---
7-(b)	375	14-(b)	---	Compuesto comparativo 1	28

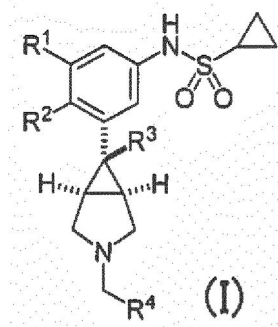
(---: no realizado)

Aplicabilidad industrial

- 10 El compuesto de la presente invención tiene una actividad antagonista del receptor de opioides μ , y por lo tanto es útil como un agente para prevenir o tratar el prurito.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (I), o una de sus sales farmacológicamente aceptables:

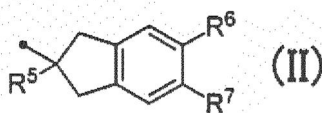


en donde

- 5 R^1 y R^2 son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, con la condición de que R^1 y R^2 no son simultáneamente átomos de halógeno,

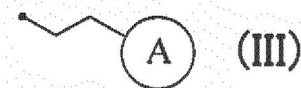
R^3 representa un grupo alquilo C_1 - C_3 o un grupo vinilo, y

R^4 representa la fórmula (II):



- 10 en donde R^5 representa un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C_1 - C_3 , y R^6 y R^7 son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

o la fórmula (III):

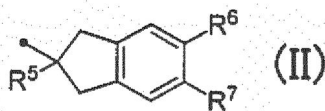


- 15 en donde el anillo A representa un grupo cicloalquilo C_5 - C_7 sustituido con átomo(s) de halógeno que está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C_1 - C_3 , o un grupo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros sustituido con átomo(s) de halógeno.

2. El compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables según la reivindicación 1, en donde R^1 es un átomo de hidrógeno en la fórmula general (I).

- 20 3. El compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables según la reivindicación 1, en donde R^3 es un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo vinilo en la fórmula general (I).

4. El compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables según la reivindicación 1, en donde R^4 es la fórmula (II) en la fórmula general (I):



- 25 en donde R^5 representa un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C_1 - C_3 , y R^6 y R^7 son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

5. El compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables según la reivindicación 4, en donde R^5 es un grupo hidroxilo o un grupo metoxi, y R^6 y R^7 son cada uno un átomo de hidrógeno en la fórmula (II).

- 30 6. El compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables según la reivindicación 5, en donde R^1 es un átomo de hidrógeno, R^2 es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, y R^3 es un grupo etilo en la fórmula general (I).

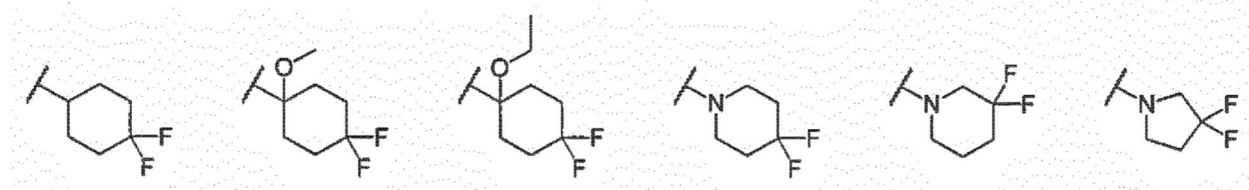
7. El compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables según la reivindicación 1, en donde R⁴ es la fórmula (III):



en donde el anillo A es un grupo cicloalquilo C₅-C₇ sustituido con átomo(s) de halógeno que está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₃, o un grupo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros sustituido con átomo(s) de halógeno en la fórmula general (I).

8. El compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables según la reivindicación 7, en donde el anillo A es un grupo ciclohexilo sustituido con átomo(s) de flúor, que está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₃, o un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de 5 a 6 miembros sustituido con átomo(s) de flúor en la fórmula (III).

9. El compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables según la reivindicación 8, en donde el anillo A es cualquier grupo seleccionado del siguiente grupo:



en la fórmula (III).

10. El compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables según la reivindicación 8, en donde R¹ es un átomo de hidrógeno, R² es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, y R³ es un grupo etilo en la fórmula general (I).

11. El compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables según la reivindicación 9, en donde R¹ es un átomo de hidrógeno, R² es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, y R³ es un grupo etilo en la fórmula general (I).

12. El compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables según la reivindicación 4, que se selecciona del grupo que consiste en:

N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-[(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida,

N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-[(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-4-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida,

N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-[(2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida,

N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-[(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-5-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida,

N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-[(2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-4-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida,

N-(3-((1R,5S,6r)-6-etil-3-[(2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-5-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida,

N-(3-((1R,5S,6r)-3-[(2-etoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida,

N-(3-((1R,5S,6r)-3-[(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-6-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida,

N-(3-((1R,5S,6r)-3-[(2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-6-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)fenil)ciclopropanosulfonamida,

N-(3-((1R,5S,6r)-3-[(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-6-vinil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il}fenil)ciclopropanosulfonamida, y

N-(3-((1R,5S,6r)-3-[(5,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il}fenil)ciclopropanosulfonamida.

- 5 13. El compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables según la reivindicación 7, que se selecciona del grupo que consiste en:

N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(4,4-difluorociclohexil)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il}fenil)ciclopropanosulfonamida,

N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(4,4-difluorociclohexil)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-4-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida,

- 10 N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(4,4-difluoro-1-metoxiciclohexil)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il}fenil)ciclopropanosulfonamida,

N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il}fenil)ciclopropanosulfonamida,

- 15 N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il}fenil)ciclopropanosulfonamida,

N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-4-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida,

N-(3-((1R,5S,6r)-3-[1-etoxi-(4,4-difluorociclohexil)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il}fenil)ciclopropanosulfonamida,

- 20 N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-4-fluorofenil)ciclopropanosulfonamida, y

N-(3-((1R,5S,6r)-3-[3-(3,3-difluoropiperidin-1-il)propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il}fenil)ciclopropanosulfonamida.

- 25 14. Un medicamento que comprende el compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 como un principio activo.

15. El medicamento según la reivindicación 14, para usar en la prevención o tratamiento del prurito.