



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 297 687**

51 Int. Cl.:
C07D 209/44 (2006.01)
A61K 31/4035 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05726323 .8**
86 Fecha de presentación : **26.01.2005**
87 Número de publicación de la solicitud: **1711465**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **18.10.2006**

54 Título: **Antagonistas del receptor de la hidroisoindolina taquiquinina.**

30 Prioridad: **27.01.2004 US 539913 P**
09.04.2004 US 561227 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2008

73 Titular/es: **Merck & Co., Inc.**
126 East Lincoln Avenue
Rahway, New Jersey 07065-0907, US

72 Inventor/es: **Bunda, Jaime, Lynn;**
Devita, Robert, J.;
Jiang, Jinlong y
Mills, Sander, G.

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 297 687 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

Antagonistas del receptor de la hidroisoindolina taquiquinina.

5 Antecedentes de la invención

La sustancia P es un undecapéptido de origen natural que pertenece a la familia de péptidos de la taquiquinina, esta última denominada así debido a su acción de contracción rápida sobre el tejido del músculo liso extravascular. Las taquiquininas se distinguen por una secuencia carboxilo terminal conservada. Además de la sustancia P, las taqui-

10 ninas de mamíferos conocidas incluyen la neuroquinina A y la neuroquinina B. La nomenclatura actual designa a los receptores para la sustancia P, neuroquinina A y neuroquinina B como neuroquinina-1 (NK-1), neuroquinina-2 (NK-2), y neuroquinina-3 (NK-3), respectivamente.

Los antagonistas de la taquiquinina, y en particular de la sustancia P, son útiles en el tratamiento de dolencias

15 clínicas que se caracterizan por la presencia de un exceso de actividad taquiquinina, en particular de la sustancia P, incluyendo trastornos del sistema nervioso central, nocicepción y dolor, trastornos gastrointestinales, trastornos de la función de la vejiga y enfermedades respiratorias. Los antagonistas del receptor NK-1 se describen en el documento WO 97/14671.

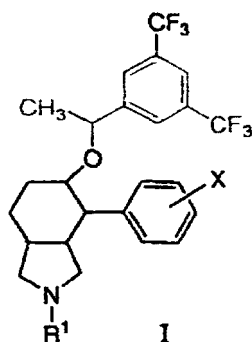
20 Resumen de la invención

La presente invención se refiere a ciertos compuestos de hidroisoindolina que son útiles como antagonistas del receptor neuroquinina-1 (NK-1) e inhibidores de la taquiquinina y en particular de la sustancia P. La invención también se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos como principios activos y al uso de los

25 compuestos y sus formulaciones en el tratamiento de ciertos trastornos, incluyendo emesis, incontinencia urinaria, depresión, y ansiedad.

Descripción detallada de la invención

30 La presente invención se refiere a compuestos con la fórmula I:



45

en la que:

R¹ se selecciona del grupo constituido por:

- 50 (1) hidrógeno,
- (2) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo o fenilo,
- 55 (3) ciclopentenona, que está sin sustituir o sustituida con hidroxilo o metilo,
- (4) -(CO)-alquilo C₁₋₆,
- (5) -(CO)-NH₂,
- 60 (6) -(CO)-NH-alquilo C₁₋₆, y
- (7) -(CO)-N(alquilo C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆);

65 X se selecciona independientemente del grupo constituido por:

- (1) hidrógeno,

ES 2 297 687 T3

(2) flúor, y

(3) metilo;

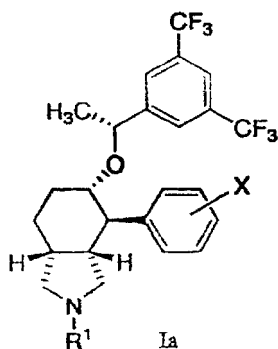
5 y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus enantiómeros y diastereómeros individuales.

Una forma de realización de la presente invención incluye compuestos con la fórmula Ia:

10

15

20



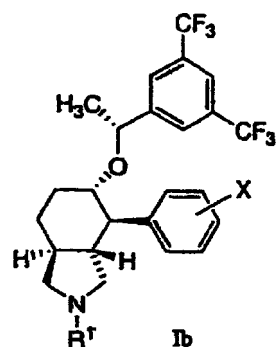
25 en la que R¹ y X son como se define en el presente documento;

y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus enantiómeros y diastereómeros individuales.

30 Una forma de realización de la presente invención incluye compuestos con la fórmula Ib:

35

40



45

en la que R¹ y X son como se define en el presente documento;

y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus enantiómeros y diastereómeros individuales.

50

Una forma de realización de la presente invención incluye compuestos en los que R¹ se selecciona del grupo constituido por:

55

(1) hidrógeno,

(2) alquilo C₁₋₃, que está sin sustituir o sustituido con hidroxilo o fenilo,

(3) ciclopent-2-en-1-ona, que está sin sustituir o sustituida con hidroxilo o metilo,

60

(4) -(CO)-alquilo C₁₋₃,

(5) -(CO)-NH₂,

65

(6) -(CO)-NH-alquilo C₁₋₃, y

(7) -(CO)-N(alquilo C₁₋₃)(alquilo C₁₋₃).

ES 2 297 687 T3

Dentro de esta forma de realización la presente invención incluye compuestos en los que R¹ se selecciona del grupo constituido por:

(1) hidrógeno,

(2) metilo,

(3) 2-feniletilo,

(4) 2-hidroxietilo,

(5) ciclopent-2-en-1-ona,

(6) 5-hidroxiciclopent-2-en-1-ona,

(7) 4-hidroxiciclopent-2-en-1-ona,

(8) 2-metilciclopent-2-en-1-ona,

(9) acetilo,

(10) -(CO)-NH₂,

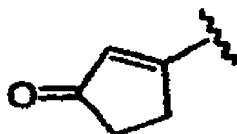
(11) -(CO)-NHCH₃, y

(12) -(CO)-N(CH₃)CH₃.

Además dentro de esta forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos en los que R¹ es hidrógeno.

También adicionalmente dentro de esta forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos en los que R¹ es metilo, 2-feniletilo o 2-hidroxietilo.

También adicionalmente dentro de esta forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos en los que R¹ es:



que está sin sustituir o sustituida con hidroxilo o metilo.

También adicionalmente dentro de esta forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos en los que R¹ es acetilo, -(CO)-NH₂, -(CO)-NHCH₃, y -(CO)-N(CH₃)CH₃.

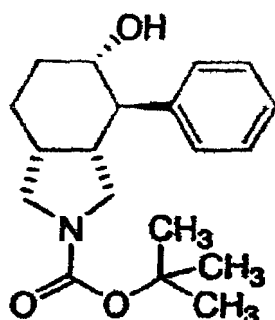
Una forma de realización de la presente invención incluye compuestos en los que X es hidrógeno. Una forma de realización de la presente invención incluye compuestos en los que X es flúor. Una forma de realización de la presente invención incluye compuestos en los que X es metilo.

Las formas de realización específicas de la presente invención incluyen un compuesto que se selecciona del grupo constituido por los compuestos objeto de los Ejemplos del presente documento y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus enantiómeros y diastereómeros individuales.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y así pueden aparecer como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros solos, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Pueden estar presentes centros asimétricos adicionales dependiendo de la naturaleza de los diversos sustituyentes sobre la molécula. Cada uno de esos centros asimétricos producirá independientemente dos isómeros ópticos y está previsto que todos los posibles isómeros ópticos y diastereómeros en mezclas y en forma de compuestos puros o parcialmente purificados estén incluidos dentro del ámbito de esta invención. La presente invención se supone que comprende todas esas formas isoméricas de estos compuestos. La Fórmula I muestra la estructura de la clase de compuestos sin una estereoquímica preferida. La síntesis independiente de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas se puede conseguir de manera conocida en la materia mediante la modificación adecuada de la metodología descrita en el presente documento. Su estereoquímica absoluta se puede determinar por cristalografía de rayos X de los productos cristalinos o los intermedios cristalinos que se obtienen, si fuera necesario, con un reactivo que contiene un centro

asimétrico de configuración absoluta conocida. Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos se pueden separar de manera que se aíslen los enantiómeros individuales. La separación se puede llevar a cabo mediante procedimientos muy conocidos en la materia, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos a un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido de la separación de los diastereómeros individuales mediante procedimientos normales, tales como cristalización fraccionada o cromatografía. A menudo la reacción acoplamiento es la formación de sales usando un ácido o base enantioméricamente puras. A continuación los derivados diastereoméricos se pueden convertir en los enantiómeros puros por la escisión del residuo quiral añadido. La mezcla racémica de compuestos también se puede separar directamente mediante procedimientos cromatográficos utilizando fases estacionarias quirales, cuyos procedimientos son muy conocidos en la materia. Alternativamente, se puede obtener cualquier enantiómero de un compuesto por síntesis estereoselectiva usando materiales de partida o reactivos ópticamente puros de configuración conocida mediante procedimientos muy conocidos en la materia.

Hay diversos procedimientos aceptables para denominar los compuestos descritos en el presente documento.



Por ejemplo, el compuesto anterior se puede nombrar de cualquiera de las dos formas “(3aR,4R,5S,7aR) *tert*-butil-5-hidroxi-4-feniloctahidro-2H-isoindol-2-carboxilato” o “(3aR,4R,5S,7aR)-5-hidroxi-4-feniloctahidro-2H-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo”. La estructura central se puede denominar en general compuestos de octahidroisoindol, hexahidroisoindolina, perhidroisoindolina, hidroisoindolina, o hidroisoindol.

Como apreciarán aquellos expertos en la materia, halo o halógeno como se usa en el presente documento está previsto que incluya flúor, cloro, bromo y yodo. De manera similar, C₁₋₆, como en alquilo C₁₋₆ se define para identificar el grupo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 carbonos en una disposición lineal o ramificada, de manera que alquilo C₁₋₆ incluye específicamente metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, *tert*-butilo, pentilo, y hexilo. Un grupo que se dice que está independientemente sustituido con sustituyentes puede estar independientemente sustituido con múltiples números de esos sustituyentes.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo bases orgánicas o inorgánicas y ácidos orgánicos o inorgánicos. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc, y similares. Son particularmente preferidas las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio, y sodio. Las sales en forma sólida pueden existir en más de una estructura cristalina, y también pueden estar en forma de hidratos. Las sales procedentes de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilamino-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperacina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares. Cuando el compuesto de la presente invención es básico, se pueden preparar sales a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos orgánicos e inorgánicos. Esos ácidos incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, camforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mónico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, *p*-toluensulfónico, y similares. Los ácidos particularmente preferidos son los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, fumárico, y tartárico. Se entenderá que, como se usa en el presente documento, las referencias a los compuestos de la presente invención se supone que también incluyen las sales farmacéuticamente aceptables.

La ejemplificación de la invención es el uso de los compuestos descritos en los Ejemplos y en el presente documento. Los compuestos específicos dentro de la presente invención incluyen un compuesto que se selecciona del grupo constituido por los compuestos descritos en los siguientes Ejemplos y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus diastereómeros individuales.

Los compuestos de la presente invención son útiles en la prevención y tratamiento de una amplia variedad de dolencias clínicas que se caracterizan por la presencia de un exceso de actividad taquiquinina, en particular de la sustancia P. Así, por ejemplo, un exceso de actividad taquiquinina, y en particular de la sustancia P, está implicada

en una variedad de trastornos del sistema nervioso central. Esos trastornos incluyen trastornos del ánimo, tales como depresión o más particularmente trastornos depresivos, por ejemplo, trastornos depresivos importantes de episodios únicos o recurrentes y trastornos distímicos, o trastornos bipolares, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico; trastornos de ansiedad, tales como trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historial de trastorno de pánico, fobias específicas, por ejemplo, fobias específicas a animales, fobias sociales, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos por estrés incluyendo trastorno de estrés post-traumático y trastorno de estrés agudo, y trastornos de ansiedad generalizada; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, por ejemplo, trastornos esquizofreniformes, trastornos esquizoafectivos, delirios, trastornos psicóticos breves, trastornos psicóticos compartidos y trastornos psicóticos con delirios o alucinaciones; delirios, demencia, y trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos o neurodegenerativos, tales como enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia de tipo Alzheimer, demencia vascular, y otras demencias, por ejemplo, debido a la enfermedad del VIH, traumatismo craneal, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, o debidas a etiologías múltiples; enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento extra-piramidales tales como trastornos del movimiento inducidos por medicación, por ejemplo, parkinsonismo inducido por neurolepticos, síndrome maligno neuroleptico, distonía aguda inducida por neurolepticos, acatisia inducida por neurolepticos, discinesia tardía inducida por neurolepticos y temblor postural inducido por medicación; trastornos relacionados con sustancias que aparecen por el uso de alcohol, anfetaminas (o sustancias similares a las anfetaminas), cafeína, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes y propelentes en aerosol, nicotina, opiáceos, derivados de fenilglicidina, sedantes, hipnóticos, y ansiolíticos, cuyos trastornos relacionados con sustancias incluyen dependencia y abuso, intoxicación, síndrome de abstinencia, delirios por intoxicación, delirios por abstinencia, demencia persistente, trastornos psicóticos, trastornos del ánimo, trastornos de ansiedad, disfunción sexual y trastornos del sueño; epilepsia; síndrome de Down; enfermedades desmielinizantes tales como MS y ALS y otros trastornos neuropatológicos tales como neuropatía periférica, por ejemplo neuropatía diabética y neuropatía inducida por quimioterapia, y neuralgia postherpética, neuralgia trigeminal, segmental o intercostal y otras neuralgias; trastornos vasculares cerebrales debido a daño cerebrovascular agudo o crónico tales como infarto cerebral, hemorragia subarahnóide o edema cerebral.

La actividad taquiquinina, y en particular de la sustancia P, también está involucrada en la nocicepción y el dolor. Por tanto, los compuestos de la presente invención tendrán su uso en la prevención o tratamiento de enfermedades y dolencias en las que predomina el dolor, incluyendo daño del tejido blando y periférico, tales como traumatismo agudo, artrosis, artritis reumatoide, dolor músculo-esquelético, particularmente después de traumatismo, dolor espinal, síndromes de dolor miofascial, dolor de cabeza, dolor por episiotomía, y quemaduras; dolor profundo y visceral, tal como dolor cardíaco, dolor muscular, dolor ocular, dolor orofacial, por ejemplo, odontalgia, dolor abdominal, dolor ginecológico, por ejemplo, dismenorrea, y dolor durante el parto; dolor asociado a los nervios y daño radicular, tal como dolor asociado a trastornos de los nervios periféricos, por ejemplo, atrapamiento de los nervios y avulsiones del plexo braquial, amputación, neuropatías periféricas, neuralgia trigeminal, dolor facial atípico, daño radicular del nervio, y aracnoiditis; dolor asociado a carcinoma, a menudo denominado dolor por cáncer; dolor del sistema nervioso central, tal como dolor debido a lesión de la médula espinal o del tronco encefálico; dolor lumbar; ciática; espondilitis anquilosante, gota; y dolor de tejido cicatrizado.

Los antagonistas de la taquiquinina, y en particular de la sustancia P, también se pueden usar en el tratamiento de enfermedades respiratorias, particularmente aquellas asociadas al exceso de secreción de moco, tales como enfermedades obstructivas crónicas de las vías aéreas, bronconeumonía, bronquitis crónica, fibrosis quística y asma, síndrome de distrés respiratorio del adulto, y broncoespasmos; enfermedades inflamatorias tales como enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, fibrositis, artrosis, artritis reumatoide, pruritis y quemaduras solares; alergias tales como eczema y rinitis; trastornos de hipersensibilidad tales como hipersensibilidad a hiedra venenosa; enfermedades oftálmicas tales como conjuntivitis, conjuntivitis vernal, y similares; dolencias oftálmicas asociadas a la proliferación celular tales como vitreoretinopatía proliferativa; enfermedades cutáneas tales como dermatitis de contacto, dermatitis atópica, urticaria, y otras dermatitis eczematoideas. Los antagonistas de la taquiquinina, y en particular de la sustancia P, también se pueden usar en el tratamiento de neoplasmas, incluyendo tumores de mama, neuroanglioblastomas y carcinomas de células pequeñas tales como cáncer de pulmón de células pequeñas.

Los antagonistas de la taquiquinina, y en particular de la sustancia P, también se pueden usar en el tratamiento de trastornos gastrointestinales (GI), incluyendo trastornos y enfermedades inflamatorias del tracto GI tales como gastritis, úlceras gastroduodenales, carcinomas gástricos, linfomas gástricos, trastornos asociados al control neuronal de las vísceras, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable y emesis, incluyendo emesis aguda, retardada o anticipatoria tales como emesis inducida por quimioterapia, radiación, toxinas, infecciones víricas o bacterianas, embarazo, trastornos vestibulares, por ejemplo, náuseas por movimiento, vértigo, mareos y enfermedad de Meniere, cirugía, migrañas, variaciones en la presión intracraneal, enfermedad de reflujo esofágico, ingestión ácida, sobreingestión de comida o bebida, acidez de estómago, hipersalivación o regurgitado, ardor, por ejemplo, ardor episódico, nocturno o inducido por alimentos, y dispepsia.

Los antagonistas de la taquiquinina, y en particular de la sustancia P, también se pueden usar en el tratamiento de una variedad de otras dolencias incluyendo trastornos somáticos relacionados con el estrés; distrofia simpática refleja tal como síndrome del hombro/mano; reacciones inmunológicas adversas tales como rechazo de tejidos trasplantados y trastornos relacionados con la potenciación o supresión inmunitaria tal como lupus eritematoso sistémico; extravasación de plasma que resulta de quimioterapia con citoquinas, trastornos de la función de la vejiga tales como cistitis, hiperreflexia del detrusor de la vejiga, micción frecuente e incontinencia urinaria, incluyendo la prevención o tratamiento de vejiga hiperactiva con síntomas de incontinencia imperiosa, urgencia, y frecuencia urinaria; enfermedades

fibrosantes y del colágeno tales como esclerodermia y fascioliasis eosinófila; trastornos del flujo sanguíneo provocados por vasodilatación y enfermedades vasoespásticas tales como angina, dolor de cabeza vascular, migrañas y enfermedad de Reynaud; y dolor y nocicepción atribuibles o asociados a cualquiera de las dolencias anteriores, especialmente la transmisión de dolor en migrañas. Los compuestos de la presente invención también son valiosos en el tratamiento de una combinación de las dolencias anteriores, en particular en el tratamiento de dolor post-operatorio y náuseas y vómitos post-operatorios combinados.

Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles en la prevención o tratamiento de emesis, incluyendo emesis aguda, retardada o anticipatoria, tales como emesis inducida por quimioterapia, radiación, toxinas, embarazo, trastornos vestibulares, movimiento, cirugía, migrañas, y variaciones en la presión intercraneal. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son de uso opcionalmente en combinación con otros agentes antieméticos para la prevención de náuseas y vómitos agudos y retardados asociados a episodios iniciales y repetidos de quimioterapia para cáncer moderada o altamente emetogénica, incluyendo cisplatina en dosis elevadas. Más especialmente, los compuestos de la presente invención son de uso en el tratamiento de emesis inducida por agentes antineoplásticos (citotóxicos), incluyendo aquellos usados rutinariamente en quimioterapia para cáncer, y emesis inducida por otros agentes farmacológicos, por ejemplo, rolipram. Los ejemplos de esos agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes, por ejemplo, compuestos de etilenimina, alquilsulfonatos y otros compuestos con actividad alquilante tales como nitrosoureas, cisplatina y dacarbacina; antimetabolitos, por ejemplo, ácido fólico, antagonistas de purina o pirimidina; inhibidores mitóticos, por ejemplo, vinca alcaloides y derivados de podofilotoxina; y antibióticos citotóxicos. Ejemplos particulares de agentes quimioterapéuticos se describen, por ejemplo, por D. J. Stewart en *Nausea and Vomiting: Recent Research and Clinical Advances*, Eds. J. Kucharczyk y col., CRC Press Inc., Boca Raton, Fla., USA (1991) págs. 177-203, especialmente pág. 188. Los agentes quimioterapéuticos usados habitualmente incluyen cisplatina, dacarbacina (DTIC), dactinomicina, mecloretamina, estreptozocina, ciclofosfamida, carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), doxorubicina (adriamicina), daunorubicina, procarbocina, mitomicina, citarabina, etopósido, metotrexato, 5-fluorouracilo, vinblastina, vincristina, bleomicina y clorambucilo [R. J. Gralla y col. en *Cancer Treatment Reports* (1984) 68(1), 163-172]. Se describe el uso adicional de un compuesto de la presente invención para conseguir un efecto cronobiológico (desplazamiento de las fases del ritmo circadiano) y aliviar trastornos del ritmo circadiano en un mamífero. Se describe el uso adicional de un compuesto de la presente invención para bloquear los efectos del desplazamiento de las fases de luz en un mamífero.

Se describe el uso adicional de un compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para potenciar o mejorar la calidad del sueño así como para prevenir y tratar trastornos del sueño y perturbaciones del sueño en un mamífero. En particular, se describe un procedimiento para potenciar o mejorar la calidad del sueño incrementando la eficacia del sueño y aumentando el mantenimiento del sueño. Además, se describe un procedimiento para prevenir y tratar trastornos del sueño y perturbaciones del sueño en un mamífero que comprende la administración de un compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Se describe el tratamiento de trastornos del sueño, incluyendo trastornos de inicio y mantenimiento del sueño (insomnio) ("DIMS") que pueden surgir por causas psicofisiológicas, como consecuencia de trastornos psiquiátricos (particularmente relacionados con la ansiedad), por el uso y abuso de fármacos y alcohol (particularmente durante las fases de abstinencia), DIMS con inicio durante la infancia, mioclonos nocturnos, fibromialgia, dolor muscular, apnea del sueño y piernas inquietas y perturbaciones REM no específicas como las observadas con la edad.

Las formas de realización particularmente preferidas descritas son el tratamiento de la emesis, incontinencia urinaria, depresión o ansiedad mediante la administración de los compuestos de la presente invención a un sujeto (humano o animal) en necesidad de ese tratamiento.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de un medicamento para antagonizar el efecto de la sustancia P en el sitio de su receptor o para el bloqueo de los receptores neuroquinina-1 en un mamífero que comprende la combinación de un compuesto de la presente invención con un vehículo o diluyente farmacéutico. La presente invención se refiere adicionalmente a un procedimiento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno fisiológico asociado a un exceso de taquiquininas en un mamífero que comprende la combinación de un compuesto de la presente invención con un vehículo o diluyente farmacéutico.

Se describe un procedimiento para el tratamiento o la prevención de trastornos fisiológicos asociados a un exceso de taquiquininas, especialmente de la sustancia P, cuyo procedimiento comprende la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad de un compuesto que reduce la taquiquinina de la presente invención o una composición que comprende un compuesto de la presente invención. Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" o "tratar" se refiere a la administración de los compuestos de la presente invención para reducir, mejorar, o eliminar cualquiera de los síntomas o causas subyacentes de los estados de enfermedad indicados, en un sujeto (humano o animal) que sufre de esa dolencia o presenta sus indicadores clínicos. El término "prevención" o "prevenir" se refiere a la administración de los compuestos de la presente invención para reducir, mejorar, o eliminar el riesgo o probabilidad de ocurrencia de los estados de enfermedad indicados, en un sujeto (humano o animal) susceptible o predispuesto a esa dolencia.

Los compuestos de esta invención son útiles para antagonizar taquiquininas, en particular la sustancia P, en el tratamiento de trastornos gastrointestinales, trastornos del sistema nervioso central, enfermedades inflamatorias, dolor o migrañas y asma en un mamífero en necesidad de ese tratamiento. Esta actividad se puede demostrar mediante los siguientes ensayos.

Expresión del receptor en COS: Para expresar transitoriamente el receptor neuroquinina-1 (NK1R) humano clonado en COS, se clonó el ADNc para el NK1R humano en el vector de expresión pCDM9 que se obtuvo a partir de pCDM8 (INVITROGEN) insertando el gen de resistencia a ampicilina (nucleótidos 1973 a 2964 de BLUESCRIPT SK+) en el sitio SacII. La transfección de 20 µg del plásmido de ADN en 10 millones de células COS se llevó a cabo por electroporación en 800 µl de tampón de transfección (NaCl 135 mM, CaCl₂ 1,2 mM, MgCl₂ 1,2 mM, K₂HPO₄ 2,4 mM, KH₂PO₄ 0,6 mM, glucosa 10 mM, HEPES 20 mM a pH 7,4) a 260 V y 950 µF usando el IBI GENEZAPPER (IBI, New Haven, Conn.). Las células se incubaron en suero fetal bovino al 10%, glutamina 2 mM, 100 U/ml de penicilina-estreptomicina, y medio DMEM al 90% (GIBCO, Grand Island, N.Y.) en CO₂ al 5% a 37°C durante tres días antes del ensayo.

Expresión estable en CHO: Para establecer una línea celular estable que expresa el NK1R humano clonado, el ADNc se subclonó en el vector pRcCMV (INVITROGEN). La transfección de 20 µg del plásmido de ADN en células CHO se llevó a cabo por electroporación en 800 µl de tampón de transfección suplementado con 0,625 mg/ml de ADN de esperma de arenque a 300 V y 950 µF usando el IBI GENEZAPPER (IBI). Las células transfectadas se incubaron en medio CHO [suero fetal bovino al 10%, 100 U/ml de penicilina-estreptomicina, glutamina 2 mM, 1/500 de hipoxantina-timidina (ATCC), medio IMDM al 90% (JRH BIOSCIENCES, Lenexa, KS), 0,7 mg/ml de G418 (GIBCO)] en CO₂ al 5% a 37°C hasta que las colonias fueron visibles. Cada colonia se separó y se propagó. El clon de células con el número más alto de NK1R humanos se seleccionó para aplicaciones posteriores tales como selección de fármacos.

Protocolo de ensayo usando COS o CHO: El ensayo de unión del NK1R humano expresado en cualquiera de las células COS o CHO está basado en el uso de sustancia P ¹²⁵I (¹²⁵I-SP, de DU PONT, Boston, MA) como ligando marcado por radiactividad que compite con la sustancia P sin marcar o cualquier otro ligando para la unión al NK1R humano. Los cultivos celulares en monocapa de COS o CHO se disociaron mediante la disolución no enzimática (SPECIALTY MEDIA, Lavallette, N.J.) y se resuspendieron en el volumen apropiado de tampón de unión (Tris 50 mM a pH 7,5, MnCl₂ 5 mM, NaCl 150 mM, 0,04 mg/ml de bacitracina, 0,004 mg/ml de leupeptina, 0,2 mg/ml de BSA, fosforamidón 0,01 mM) de manera que 200 µl de la suspensión celular darían lugar a 10.000 cpm de unión específica a ¹²⁵I-SP (de 50.000 a 200.000 células aproximadamente). En el ensayo de unión, se añadieron 200 µl de células a un tubo que contiene 20 µl de ¹²⁵I-SP de 1,5 a 2,5 nM y 20 µl de sustancia P sin marcar o cualquier otro compuesto de prueba. Los tubos se incubaron a 4°C o a temperatura ambiente durante una hora con agitación suave. La radiactividad unida se separó de la radiactividad sin unir mediante un filtro GF/C (BRANDEL, Gaithersburg, Md.) que se humedeció previamente con polietilénimina al 0,1%. El filtro se lavó con 3 ml de tampón de lavado (Tris 50 mM a pH 7,5, MnCl₂ 5 mM, NaCl 150 mM) tres veces y se determinó su radiactividad mediante un contador gamma. La activación de la fosfolipasa C mediante el NK1R también se puede medir en células CHO que expresan el NK1R humano determinando la acumulación de monofosfato de inositol que es un producto de degradación del IP₃. Las células CHO se siembran en placas de 12 pocillos a 250.000 células por pocillo. Después de incubar en medio CHO durante 4 días, las células se cargan con 0,025 µCi/ml de ³H-mioinositol por incubación durante toda la noche. La radiactividad extracelular se elimina lavando con tampón fosfato salino. Se añade LiCl al pocillo a una concentración final de 0,1 mM con o sin el compuesto de prueba, y se prosigue con la incubación a 37°C durante 15 minutos. Se añade la sustancia P al pocillo a una concentración final de 0,3 nM para activar el NK1R. Después de 30 minutos de incubación a 37°C, el medio se retira y se añade HCl 0,1 N. Cada pocillo se somete a sonicación a 4°C y se extrae con CHCl₃/metanol (1:1). La fase acuosa se aplica a una columna de intercambio iónico Dowex AG 1X8 de 1 ml. La columna se lava con ácido fórmico 0,1 N seguido de formato de amonio 0,025 M-ácido fórmico 0,1 N. El monofosfato de inositol se eluye con formato de amonio 0,2 M-ácido fórmico 0,1 N y se cuantifica mediante un contador beta. En particular, mediante estos ensayos se pueden demostrar las actividades antagonistas intrínsecas del receptor de taqui-quinina de los compuestos de la presente invención. Los compuestos de los ejemplos siguientes tienen actividad en los ensayos anteriormente mencionados en el intervalo de 0,05 nM a 10 µM. La actividad de los presentes compuestos también se puede demostrar mediante el ensayo descrito por Lei, y col., British J. Pharmacol., 105, 261 262 (1992).

Según un aspecto adicional o alternativo, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso como composición que se puede administrar a un sujeto que necesita una reducción de la cantidad de taqui-quinina o de la sustancia P en su cuerpo.

El término "composición" como se usa en el presente documento está previsto que englobe un producto que comprende los principios especificados en cantidades o proporciones predeterminadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los principios especificados en las cantidades especificadas. Está previsto que este término englobe en relación con las composiciones farmacéuticas un producto que comprende uno o más principios activos, y un vehículo opcional que comprende principios inertes, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de cualquiera de dos o más de los principios, o de la disociación de uno o más de los principios, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los principios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan poniendo uniforme e íntimamente en asociación el principio activo con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o ambos, y a continuación, si fuera necesario, la conformación del producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica el compuesto objeto activo está incluido en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado tras el proceso o estado patológico. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención engloban cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por "farmacéuticamente aceptable" se quiere decir que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros principios de la formulación y no deletéreo para su receptor.

Las composiciones farmacéuticas previstas para uso oral se pueden preparar según cualquier procedimiento conocido en la materia para la fabricación de composiciones farmacéuticas y esas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo constituido por agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones comestibles y farmacéuticamente elegantes. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato sódico, lactosa, fosfato de calcio o fosfato sódico; agentes de granulación y desagregantes, por ejemplo, fécula de maíz, o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo, fécula, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o se pueden recubrir mediante técnicas conocidas para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un periodo más prolongado. Las composiciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva. Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite adecuado. También se pueden emplear emulsiones de aceite en agua. Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en forma de suspensión acuosa u oleaginoso inyectable estéril. Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de supositorios para la administración por vía rectal. Para uso tópico, se pueden emplear cremas, ungüentos, gelatinas, disoluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención también se pueden formular para ser administrados por inhalación. Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar mediante un parche transdérmico por procedimientos conocidos en la materia.

Las composiciones que contienen los compuestos de la presente invención se pueden presentar en formas de dosificaciones unitarias y se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos muy conocidos en materia de farmacia. El término "forma de dosificación unitaria" se adopta para querer decir una sola dosis en la que todos los principios activos e inactivos se combinan en un sistema adecuado, de manera que el paciente o persona que administra el fármaco al paciente puede abrir un único contenedor o envase con toda la dosis contenida en él, y no tiene que mezclar juntos componentes de dos o más contenedores o envases. Los ejemplos típicos de formas de dosificación unitarias son comprimidos o cápsulas para la administración por vía oral, los viales para inyección de dosis únicas, o supositorios para la administración por vía rectal. La lista de formas de dosificación unitarias no está prevista que sea limitante de forma alguna, sino meramente para representar ejemplos típicos en materia de farmacia de formas de dosificación unitarias. Las composiciones que contienen los compuestos de la presente invención también se pueden presentar como un kit, en el que dos o más componentes, que pueden ser principios activos o inactivos, vehículos, diluyentes, y similares, se proporcionan con instrucciones para la preparación de la forma de dosificación real por parte del paciente o de la persona que administra el fármaco al paciente. Esos kits se pueden proporcionar con todos los materiales y principios necesarios contenidos en ellos, o pueden contener instrucciones para el uso o preparación de los materiales o componentes que se deben obtener independientemente por el paciente o la persona que administra el fármaco al paciente.

Por "farmacéuticamente aceptable" se quiere decir que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros principios de la formulación y no deletéreo para su receptor.

Los términos "administración de" o "administrar un" compuesto se debe entender que significa la proporción de un compuesto de la invención al individuo en necesidad de tratamiento en una forma que se puede introducir en el cuerpo del individuo en una forma terapéuticamente útil y en una cantidad terapéuticamente eficaz, incluyendo, pero no limitado a: formas de dosificación orales, tales como comprimidos, cápsulas, jarabes, suspensiones, y similares; formas de dosificación inyectables, tales como IV, IM, o IP, y similares; formas de dosificación transdérmicas, incluyendo cremas, gelatinas, polvos, o parches; formas de dosificación bucales; polvos, pulverizadores, suspensiones para inhalación, y similares; y supositorios rectales. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad suficiente de los compuestos de la presente invención, en una composición adecuada, y en una forma de dosificación adecuada para tratar o prevenir los estados de enfermedad indicados.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con otra sustancia que tenga un efecto complementario a los inhibidores de la taquiquinina y la sustancia P de la presente invención. Por consiguiente, en la prevención o tratamiento de la emesis, se puede usar un compuesto de la presente invención junto con otros agentes antieméticos, especialmente antagonistas del receptor 5HT₃, tales como ondansetron, granisetron, tropisetron, palonosetron y zatisetron, un corticoesteroide, tal como la dexametasona, o agonistas del receptor GABA_B, tal como el baclofen. Asimismo, para la prevención o el tratamiento de la migraña se puede usar un compuesto de la presente invención junto con otros agentes anti-migrañas, tales como ergotaminas o agonistas de 5HT₁, especialmente sumatriptan, naratriptan, zolmatriptan o rizatriptan.

Se apreciará que para el tratamiento de la depresión o la ansiedad, se puede usar un compuesto de la presente invención junto con otros agentes anti-depresivos o anti-ansiedad, tales como inhibidores de la recaptación de norepinefrina,

inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs), inhibidores de la monoamino oxidasa (MAOIs), inhibidores reversibles de la monoamino oxidasa (RIMAs), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRIs), antagonistas del α -adrenoreceptor, anti-depresivos atípicos, benzodiazepinas, agonistas o antagonistas de 5-HT_{1A}, especialmente agonistas parciales de 5-HT_{1A}, antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF), y sus sales farmacéuticamente aceptables. Para el tratamiento o la prevención de trastornos alimenticios, incluyendo obesidad, bulimia nerviosa y trastornos alimenticios compulsivos, se puede usar un compuesto de la presente invención junto con otros agentes anorécticos. Se apreciará que para el tratamiento o la prevención del dolor o nocicepción o enfermedades inflamatorias, se puede usar un compuesto de la presente invención junto con un agente antiinflamatorio o analgésico tal como un agonista opiáceo, un inhibidor de la lipooxigenasa, tal como un inhibidor de la 5-lipooxigenasa, un inhibidor de la ciclooxigenasa, tal como un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, un inhibidor de interleuquinas, tal como un inhibidor de la interleuquina-1, un antagonista de NMDA, un inhibidor del óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, un agente antiinflamatorio no esteroide, o un agente antiinflamatorio supresor de citoquinas.

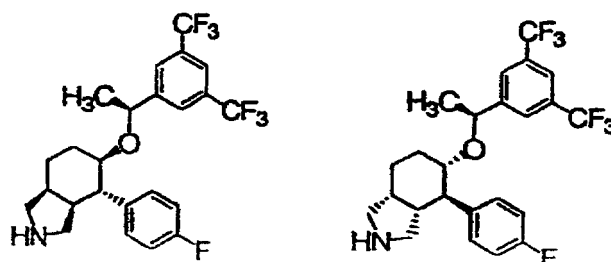
Se apreciará que cuando se usa cualquier combinación descrita en el presente documento, tanto el compuesto de la presente invención como el otro agente(s) activo se administrarán a un paciente, dentro de un periodo de tiempo razonable. Los compuestos pueden estar en el mismo vehículo farmacéuticamente aceptable y por tanto se pueden administrar simultáneamente. Se pueden estar en vehículos farmacéuticos separados tales como formas de dosificación orales que se ingieren simultáneamente. El término "combinación" también se refiere al caso en el que los compuestos se proporcionan en formas de dosificación separadas y se administran secuencialmente. Por tanto, a modo de ejemplo, se puede administrar un componente activo en forma de comprimido y a continuación, dentro de un periodo de tiempo razonable, se puede administrar el segundo componente activo en forma de dosificación oral tal como un comprimido o en forma de dosificación oral de disolución rápida. Por "formulación oral de disolución rápida" se quiere decir, una forma de administración oral que cuando se pone en la lengua de un paciente, se disuelve en 10 segundos aproximadamente. Por "periodo de tiempo razonable" se quiere decir un periodo de tiempo que no excede de 1 hora aproximadamente. Esto es, por ejemplo, si el primer componente activo se proporciona en forma de comprimido, entonces en una hora, se debe administrar el segundo componente activo, ya sea en el mismo tipo de forma de dosificación, o en otra forma de dosificación que proporciona una administración eficaz del medicamento.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar a pacientes (animales y humanos) en necesidad de ese tratamiento en dosificaciones que proporcionarán una eficacia farmacéutica óptima. Se apreciará que la dosis necesaria para su uso en cualquier aplicación particular variará de paciente a paciente, no sólo con el compuesto o composición particular seleccionada, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la dolencia a tratar, la edad y el estado del paciente, medicación simultánea o dietas especiales seguidas por el paciente, y otros factores que reconocerán aquellos expertos en la materia, con la dosificación apropiada estando en último término al criterio del facultativo que atiende.

En el tratamiento de las dolencias asociadas a un exceso de taquiquininas, un nivel de dosificación adecuado de los compuestos de la presente invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, es de 0,001 a 50 mg/kg al día aproximadamente, en particular de 0,01 aproximadamente a 25 mg/kg al día aproximadamente, tal como entre 0,05 y 1000 mg/kg al día aproximadamente. El intervalo de dosificación generalmente estará entre 0,5 y 1000 mg aproximadamente por paciente y día, que se puede administrar en una sola dosis o en múltiples dosis. Preferentemente, el intervalo de dosificación estará entre 0,5 mg y 500 mg aproximadamente por paciente y día; más preferentemente entre 0,5 mg y 200 mg aproximadamente por paciente y día; e incluso más preferentemente entre 5 mg y 50 mg aproximadamente por paciente y día. Las dosificaciones específicas de los compuestos de la presente invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para la administración incluyen 1 mg, 5 mg, 10 mg, 30 mg, 100 mg, y 500 mg. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden proporcionar en una formulación que comprende entre 0,5 y 1000 mg de principio activo aproximadamente; más preferentemente comprende entre 0,5 mg y 500 mg de principio activo aproximadamente; o entre 0,5 mg y 250 mg de principio activo; o entre 1 mg y 100 mg de principio activo. Las composiciones farmacéuticas específicas para el tratamiento o la prevención de taquiquininas en exceso comprenden 1 mg, 5 mg, 10 mg, 30 mg, 100 mg, y 500 mg de principio activo aproximadamente.

En los siguientes ejemplos se ilustran varios procedimientos para la preparación de los compuestos de esta invención. Los materiales de partida y los intermedios necesarios en algunos casos están disponibles comercialmente, o se pueden preparar según procedimientos de la bibliografía o como se ilustra en el presente documento. Todos los espectros de RMN se obtuvieron con los instrumentos a una intensidad de campo de 400 ó 500 MHz.

Ejemplo 1



(3aR,4R,5S,7aR)-5-{1(S)-[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]etoxi}-4-(4-fluorofenil)octahidro-1H-isoindol y (3aS,4S,5R,7aS)-5-{1(S)-[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]etoxi}-4-(4-fluorofenil)-octahidro-1H-isoindol

Etapa A

2-(4-Fluorofenil)-N-metoxi-N-metilacetamida

A una disolución de 16,7 g (108,4 mmol) de ácido (4-fluorofenil)acético en cloruro de metileno seco en atmósfera de nitrógeno se le añadió 13,8 g (141,5 mmol) de N,O-dimetil-hidroxilamina, 20 ml de trietilamina, 14,2 g (119,3 mmol) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y 27 g (140,6 mmol) de EDC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y a continuación se transfirió a un embudo de decantación. La mezcla se lavó consecutivamente con HCl ac. 2 N, salmuera, NaHCO₃ ac. saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre un agente desecante, se filtró y el disolvente se evaporó sobre vacío para dar 21 g del compuesto del título en bruto que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,26 (2H, m), 7,02 (2H, m), 3,77 (2H, s), 3,65 (3H, s), 3,21 (3H, s).

Etapa B

1-(4-Fluorofenil)but-3-en-2-ona

A una disolución de 220 ml (1,0 M, 220 mmol) de bromuro de vinilmagnesio en 100 ml de THF, se le añadió gota a gota en atmósfera de nitrógeno a 0°C una disolución de 21 g (106,6 mmol) de 2-(4-fluorofenil)-N-metoxi-N-metilacetamida (etapa A) en ~150 ml de éter seco. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 0,5 h y a continuación se echó lentamente en una mezcla de hielo/HCl ac. 2 N. La mezcla resultante se diluyó con éter y salmuera, se transfirió a un embudo de decantación y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre un agente desecante, se filtró y el disolvente se evaporó sobre vacío para dar 14,2 g del compuesto del título en bruto que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,19 (2H, m), 7,02 (2H, t, J = 9,5 Hz), 6,42 (1H, dd, J₁ = 14,2 Hz, J₂ = 11 Hz), 6,34 (1H, d, J = 14,2 Hz), 5,86 (1H, d, J = 11 Hz), 3,87 (2H, s).

Etapa C

1E y 1Z *terc*-butil{[1-(4-fluorobenciliden)prop-2-en-1-il]oxi}dimetilsilano

A una disolución de 104 ml (104,0 mmol, 1,2 equiv.) de una disolución 1,0 M de *terc*-butóxido de potasio en THF y 100 ml de THF seco en atmósfera de nitrógeno a -78°C se le añadió una disolución de 14,2 g (86,6 mmol, 1 equiv.) de 1-(4-fluorofenil)but-3-en-2-ona (etapa B) y 13,0 g (86,6 mmol) de *terc*-butilclorodimetilsilano en 100 ml de THF seco. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 6 h y a temperatura ambiente durante 6 h y a continuación se inactivó con la adición de 50 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente, se diluyó con 150 ml de hexanos, se transfirió a un embudo de decantación y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con 50 ml de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó sobre vacío para dar 20,5 g de los compuestos del título en bruto que se usaron sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,52 (2H, m), 6,98 (2H, m), 6,33 (1H, dd, J₁ = 13,2 Hz, J₂ = 8,5 Hz), 5,97 (1H, s), 5,52 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,17 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Etapa D

(3aS,4R,7aR)-2-bencil-5-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-(4-fluorofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona y (3aR,4S,7aS)-2-bencil-5-[[*terc*-butil(di-metil)silil]oxi]-4-(4-fluorofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

Una disolución de 15 g (54,0 mmol, 1 equiv.) de 1E y 1Z *terc*-butil{[1-(4-fluorobenciliden)prop-2-en-1-il]oxi}dimetilsilano (etapa C) y 12,1 g (64,6 mmol) de N-bencilmaleimida en 150 ml de tolueno seco en atmósfera de nitrógeno se calentó a temperatura de reflujo durante 16 h y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó sobre vacío para dar 31 g de los compuestos del título en bruto que contenían la N-bencilmaleimida sin reaccionar y se usaron sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,37 7,26 (3H, m), 7,22 (2H, m), 7,00

ES 2 297 687 T3

(2H, m), 6,78 (2H, t, $J = 8,5$ Hz), 5,07 (1H, t, $J = 2,3$ Hz), 4,22 (1H, d, $J = 16$ Hz), 4,15 (1H, d, $J = 16$ Hz), 3,66 (1H, d, $J = 6,5$ Hz), 3,52 (1H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,14 (1H, m), 2,87 (1H, m), 2,68 (1H, m), 0,92 (1H, m), 0,78 (9H, s), 0,11 (3H, s), -0,1 (3H, s).

5 Etapa E

(3aS,4S,7aS)-2-bencil-5-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-4-(4-fluorofenil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-isoindol y *(3aR,4R,7aR)-2-bencil-5-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-4-(4-fluorofenil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-isoindol*

10 En un matraz de fondo redondo se añadió 7,3 g (192,0 mmol, exceso) de hidruro de litio y aluminio en éter seco en atmósfera de nitrógeno a 0°C. A la mezcla resultante se le añadió gota a gota una disolución de 31 g del intermedio en bruto de la etapa D en 100 ml de cloruro de metileno seco en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se inactivó con precaución a 0°C con la adición gota a gota de 12 ml de agua, y a continuación 10 ml de NaOH ac. 5,0 N. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y los sólidos se filtraron. El disolvente del filtrado se evaporó sobre vacío para dar los compuestos del título en bruto que se usaron sin purificación adicional.

Etapa F

20 *(3aS,4S,7aS)-2-bencil-4-(4-fluorofenil)octahidro-5H-isoindol-5-ona* y *(3aR,4R,7aR)-2-bencil-4-(4-fluorofenil)octahidro-5H-isoindol-5-ona*

A una disolución del intermedio de la etapa E en 60 ml de acetonitrilo seco en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió 100 ml (250 mmol) de una disolución 2,5 M de HF en acetonitrilo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y a continuación se inactivó a 0°C con la adición gota a gota de 120 ml de NaOH ac. 5,0 N. El acetonitrilo se evaporó sobre vacío y la mezcla acuosa resultante se diluyó con éter y agua. La mezcla resultante se transfirió a un embudo de decantación y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con una fracción de éter adicional. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de salmuera, se secaron sobre un agente desecante, se filtraron y el disolvente se evaporó sobre vacío. El residuo se purificó por cromatografía súbita en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos (1/1) para dar 9,0 g de los compuestos racémicos del título. RMN ¹H (CDCl₃): δ : 7,27 7,23 (3H, m), 7,12 7,03 (2H, m), 3,75 (1H, d, $J = 12,9$ Hz), 3,61 (2H, d, $J = 4,8$ Hz), 3,61 (1H, c, $J = 14,5$ Hz), 2,93 (1H, t, $J = 8,5$ Hz), 2,68 2,52 (3H, m), 2,43 2,33 (2H, m), 2,25 (1H, m), 2,05 (2H, m).

Etapa G

35 *(3aS,4S,5R,7aS)-2-bencil-4-(4-fluorofenil)octahidro-1H-isoindol-5-ol* y *(3aR,4R,5S,7aR)-2-bencil-4-(4-fluorofenil)octahidro-1H-isoindol-5-ol*

A una disolución del intermedio (9,0 g) de la etapa F en atmósfera de nitrógeno en éter seco a -78°C se le añadió una disolución 1,0 M de hidruro de litio y aluminio (38,3 ml) en éter. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 0,5 h y a continuación se inactivó con precaución con la adición gota a gota de agua, y a continuación NaOH ac. 5,0 N. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y los sólidos se filtraron. El disolvente del filtrado se evaporó sobre vacío para dar los compuestos del título en bruto como compuestos principales que se usaron sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃): δ : 7,38 7,20 (7H, m), 7,05 (2H, t, $J = 8,5$ Hz), 3,75 (2H, s), 3,75 (1H, m), 2,8 2,65 (4H, m), 2,60 (1H, m), 2,50 (1H, m), 2,38 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 2,21 (1H, m), 1,95 (1H, m), 1,81 (2H, m), 1,73 1,62 (2H, m). MS: (MH)⁺ 261,9.

Etapa H

50 *(3aS,4S,5R,7aS)-4-(4-fluorofenil)octahidro-1H-isoindol-5-ol* y *(3aR,4R,5S,7aR)-4-(4-fluorofenil)octahidro-1H-isoindol-5-ol*

El intermedio de la etapa G se hidrogenó a 50 psi (344,7 kPa) de hidrógeno sobre el 10% en peso de Pd-C al 10% en etanol durante 16 h a temperatura ambiente. El catalizador se filtró y el disolvente del filtrado se evaporó sobre vacío para dar los compuestos del título en bruto que se usaron sin purificación adicional.

Etapa I

60 *(3aS,4S,5R,7aS)-4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi octahidro-2H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo* y *(3aR,4R,5S,7aR)-4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi octahidro-2H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo*

A una disolución de 7,5 g (31,9 mmol) del intermedio de la etapa H en cloruro de metileno seco en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió 9,0 g (41,5 mmol) de bicarbonato de *tert*-butilo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y a continuación el disolvente se evaporó sobre vacío. La mezcla resultante se disolvió en metanol y se le añadió NaOH ac. 5,0 N. La mezcla resultante se agitó durante 2 h y el metanol se retiró sobre vacío. El residuo acuoso se diluyó con EtOAc, se transfirió a un embudo de decantación y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con una fracción adicional de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó sobre vacío. El

ES 2 297 687 T3

residuo se purificó por cromatografía súbita en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos (1/4) para dar 2,8 g de los compuestos racémicos del título. RMN ¹H (CDCl₃): δ: RMN ¹H (CDCl₃): δ RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,22 (2H, m), 7,07 (2H, m), 3,73 (1H, m), 3,48 3,33 (2H, m), 3,21 3,10 (2H, m), 2,51 (1H, m), 2,18 (1H, t, J = 10,7 Hz), 2,25 (1H, m), 1,98 (1H, m), 1,97 1,85 (1H, m), 1,63 (1H, m), 1,51 1,40 (1H, m), 1,49, 1,43 (9H, dos singletes). También se aisló una pequeña cantidad de la mezcla del alcohol *cis* (menos polar): (3aR,4R,-5R,7aR)-4-(4-fluorofenil)-5-hidroxiocetahidro-2H-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo y (3aS,4S,5S,-7aS)-4-(4-fluorofenil)-5-hidroxiocetahidro-2H-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,25 (2H, m), 7,05 (2H, m), 3,95 (1H, m), 3,50 3,20 (3H, m), 3,08, 2,95 (1H, dos dobletes, J = 14,3 Hz), 2,77 (1H, m), 2,65 2,55 (2H, m), 2,15 (1H, m), 1,82 (2H, m), 1,58 (1H, m), 1,45, 1,40 (9H, dos singletes).

Etapa J

(3aS,4S,5R,7aS)-5-([3,5-bis(trifluorometil)benzoil]oxi)-4-(4-fluorofenil)-octahidro-2H-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo y (3aR,4R,5S,7aR)-5-([3,5-bis(trifluorometil)benzoil]oxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-2H-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo

A una disolución de 0,09 g (0,26 mmol) del intermedio de la etapa I en cloruro de metileno seco en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió 0,089 g (0,32 mmol) de cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)-benzoilo, 0,07 ml de TEA y una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y a continuación se transfirió a un embudo de decantación, se lavó con NaHCO₃ ac. sat., KHSO₄ ac., y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó sobre vacío para dar 0,15 g de los compuestos del título en bruto que se usaron sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 8,63 (1H, s), 8,19 (2H, s), 7,25 (2H, m), 7,00 (2H, m), 5,22 (1H, m), 3,59 3,43 (2H, m), 3,30 3,20 (2H, m), 2,83 (1H, t, J = 12,7 Hz), 2,62 (1H, m), 2,43 (1H, m), 2,20 (1H, m), 2,02 (1H, m), 1,90 1,70 (2H, m), 1,55, 1,47 (9H, dos singletes).

Etapa K

(3aS,4S,7aS)-5-([1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]vinil]oxi)-4-(4-fluoro-fenil)octahidro-2H-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo y (3aR,4R,5S,7aR)-5-([1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]vinil]oxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-2H-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo

A una disolución de 0,15 g (0,26 mmol) del intermedio de la etapa J en THF seco en atmósfera de nitrógeno a 0°C se le añadió 2 ml de una disolución 0,5 M de reactivo de Tebbe en tolueno. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 0,5 h y a continuación se inactivó con precaución con la adición gota a gota de 0,5 ml de agua, y a continuación 0,5 ml de NaOH ac. 5,0 N. La suspensión resultante se diluyó con acetato de etilo, se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y los sólidos se filtraron. El filtrado resultante se agitó con 0,5 ml de NaOH ac. 5,0 N durante 16 h y los sólidos se filtraron a través del lecho de un coadyuvante de filtración. El disolvente se evaporó sobre vacío para dar los compuestos del título en bruto que se usaron sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,73 (1H, s), 7,55 (2H, s), 7,30 7,18 (2H, m), 7,03 (2H, m), 4,67 (1H, s), 4,37 (1H, s), 4,25 (1H, m), 3,55 3,30 (3H, m), 3,27 3,15 (2H, m), 2,81 (1H, t, J = 12,7 Hz), 2,60 (1H, m), 2,40 3,0 (2H, m), 1,98 (1H, m), 1,83 (1H, m), 1,55, 1,47 (9H, dos singletes).

Etapa L

(3aS,4S,5R,7aS)-5-([1R-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-4-(4-fluoro-fenil)octahidro-2H-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo y (3aR,4R,5S,7aR)-5-([1S-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-4-(4-fluorofenil)octahidro-2H-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo y (3aS,4S,5R,7aS)-5-([1S-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-4-(4-fluorofenil)octahidro-2H-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo y (3aR,4R,5S,7aR)-5-([1R-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-4-(4-fluorofenil)octahidro-2H-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo

El intermedio de la etapa G se hidrogenó a 50 psi (344,7 kPa) de hidrógeno sobre el 10% en peso de Pd-C al 10% en etanol durante 16 h a temperatura ambiente. El catalizador se filtró y el disolvente del filtrado se evaporó sobre vacío para dar los compuestos del título en bruto que se purificaron por TLC preparativa eluyendo con EtOAc/hexanos (1/3) para dar los dos diastereómeros. El isómero menos polar (el principal), RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,73 (1H, s), 7,58 (2H, s), 7,25 (2H, m), 7,10 (2H, m), 4,05 (1H, m), 3,23 3,30 (3H, m), 3,20 3,07 (2H, m), 2,55 (1H, t, J = 10,3 Hz), 2,45 (1H, m), 2,33 (1H, m), 2,20 1,55 (3H, m), 1,50, 1,43 (9H, dos singletes), 0,95 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,0 0,82 (1H, m). El isómero secundario, RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,70 (1H, s), 7,20 (2H, s), 6,95 (2H, m), 6,87 (2H, m), 4,45 (1H, m), 3,40 (1H, m), 3,27 (1H, m), 3,15 3,05 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 11,2 Hz), 2,15 (2H, m), 1,93 (1H, m), 1,75 (1H, m), 1,62 (1H, m), 1,50 (1H, m), 1,50, 1,45 (9H, s), 1,30 (3H, dos dobletes, J = 6,0 Hz).

Etapa M

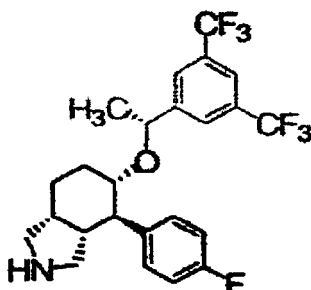
(3aR,4R,5S,7aR)-5-([1(S)-[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]etoxi]-4-(4-fluorofenil)-octahidro-1H-isoindol y (3aS,4S,5R,7aS)-5-([1(R)-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-4-(4-fluorofenil)octahidro-1H-isoindol

El diastereómero principal menos polar del intermedio de la etapa L se disolvió en cloruro de metileno seco y se trató con anisol y TFA a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó sobre vacío y el residuo se recogió en EtOAc. La disolución se lavó con NaOH ac., y a continuación con salmuera, se secó sobre un agente desecante y

ES 2 297 687 T3

se filtró. El disolvente se evaporó sobre vacío para dar los compuestos del título en bruto. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,77 (1H, s), 7,60 (2H, s), 7,28 (2H, m), 7,12 (2H, t, J = 8,2 Hz), 4,07 (1H, m), 3,35 (1H, m), 3,22 3,10 (2H, m), 3,00 (1H, m), 2,85 (1H, d, J = 11,3 Hz), 2,65 (1H, t, J = 11,3 Hz), 2,50 (1H, m), 2,40 (1H, m), 1,87 1,68 (2H, m), 1,53 (1H, m), 1,30 (1H, m), 0,95 (3H, d, J = 6,0 Hz).

Ejemplo 2



(3aR,4R,5S,7aR)-5-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-1H-isoindol

Etapa A

(3aS,4S,5R,7aS)-2-Bencil-4-(4-fluorofenil)octahidro-1H-isoindol-5-ol y (3aR,4R,5S,7aR)-2-bencil-4-(4-fluorofenil)octahidro-1H-isoindol-5-ol

Partiendo de 3,5 g de la mezcla racémica de (3aS,4S,5R,7aS)-2-bencil-4-(4-fluorofenil)octahidro-1H-isoindol-5-ol y (3aR,4R,5S,7aR)-2-bencil-4-(4-fluorofenil)octahidro-1H-isoindol-5-ol (intermedio del Ejemplo 1, etapa G) se separó por HPLC quiral usando una columna CHIRACEL AD eluyendo con hexanos/EtOH (9/1) para dar el primer isómero eluido (3aS,4S,5R,7aS)-2-bencil-4-(4-fluorofenil)octahidro-1H-isoindol-5-ol y el segundo isómero eluido (3aR,4R,5S,7aR)-2-bencil-4-(4-fluorofenil)octahidro-1H-isoindol-5-ol.

Etapa B

(3aR,4R,5S,7aR)-4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-2H-isoindol-2-carboxilato de *terc*-butilo

A una disolución de 5,36 g (15,8 mmol) del segundo isómero eluido (3aR,4R,5S,7aR)-2-bencil-4-(4-fluorofenil)octahidro-1H-isoindol-5-ol (intermedio del etapa A) en 80 ml de EtOH se le añadió 4,31 g (19,7 mmol) de dicarbonato de *terc*-butilo y 0,5 g de Pd-C al 10%. La mezcla resultante se hidrogenó a 50 psi (344,7 kPa) de hidrógeno durante 16 h a temperatura ambiente. El catalizador se filtró y se añadió 5 ml de NaOH ac. 5,0 N. El disolvente se evaporó sobre vacío. El residuo acuoso se diluyó con EtOAc, se transfirió a un embudo de decantación, se lavó con salmuera, se secó sobre un agente desecante, se filtró y el disolvente se evaporó sobre vacío. El residuo se purificó por cromatografía súbita en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos (1/4) para dar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,22 (2H, m), 7,07 (2H, m), 3,73 (1H, m), 3,48 3,33 (2H, m), 3,21 3,10 (2H, m), 2,51 (1H, m), 2,18 (1H, t, J = 10,7 Hz), 2,25 (1H, m), 1,98 (1H, m), 1,97 1,85 (1H, m), 1,63 (1H, m), 1,51 1,40 (1H, m), 1,49, 1,43 (9H, dos singletes).

Etapa C

(3aR,4R,5S,7aR)-5-([3,5-bis(trifluorometil)benzoil]oxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-2H-isoindol-2-carboxilato de *terc*-butilo

A una disolución de 4,75 g (14,0 mmol) del intermedio de la etapa B en cloruro de metileno seco en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió 4,71 g (17,0 mmol) de cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)-benzoilo, 2,4 ml (17,3 mmol) de TEA y una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y a continuación se transfirió a un embudo de decantación, se lavó con NaHCO₃ ac. saturado y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó sobre vacío para dar el compuesto del título en bruto que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 8,63 (1H, s), 8,19 (2H, s), 7,25 (2H, m), 7,00 (2H, m), 5,22 (1H, m), 3,59 3,33 (2H, m), 3,30 3,20 (2H, m), 2,83 (1H, t, J = 12,7 Hz), 2,62 (1H, m), 2,43 (1H, m), 2,20 (1H, m), 2,02 (1H, m), 1,90 1,70 (2H, m), 1,55, 1,47 (9H, dos singletes).

Etapa D

(3aR,4R,5S,7aR)-5-([1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]vinil]oxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-2H-isoindol-2-carboxilato de *terc*-butilo

A una disolución de 9,5 g (14,0 mmol) del intermedio en bruto de la etapa C en THF seco en atmósfera de nitrógeno a 0°C se le añadió 66 ml (33 mmol.) de una disolución 0,5 M de reactivo de Tebbe en tolueno. La mezcla resultante se

ES 2 297 687 T3

agitó a 0°C durante 2 h y a continuación se inactivó con precaución con la adición gota a gota de 7,5 ml de agua, y a continuación 7,5 ml de NaOH ac. 5,0 N. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y los sólidos se filtraron. El filtrado resultante se agitó con 5 ml de NaOH ac. 5,0 N durante 16 h y los sólidos se filtraron a través de un coadyuvante de filtración. El disolvente se evaporó sobre vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc/hexanos (1/3) para dar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,73 (1H, s), 7,55 (2H, s), 7,30 7,18 (2H, m), 7,03 (2H, m), 4,67 (1H, s), 4,37 (1H, s), 4,25 (1H, m), 3,55 3,30 (3H, m), 3,27 3,15 (2H, m), 2,81 (1H, t, *J* = 12,7 Hz), 2,60 (1H, m), 2,40 30 (2H, m), 1,98 (1H, m), 1,83 (1H, m), 1,55, 1,47 (9H, dos singletes).

Etapa E

(3*aR*,4*R*,5*S*,7*aR*)-5-((1*S*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo y (3*aR*,4*R*,5*S*,7*aR*)-5-((1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo

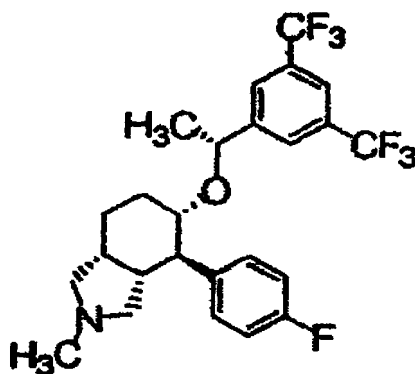
Una disolución de 10,2 g del intermedio en bruto de la etapa D en etanol se hidrogenó a 50 psi (344,7 kPa) de hidrógeno sobre ~1 g de Pd-C al 10% durante 3 h a temperatura ambiente. El catalizador se filtró y el disolvente del filtrado se evaporó sobre vacío para dar los compuestos del título en bruto que se purificaron por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc/hexanos (2/3) para dar 8,9 g (15,5 mol) de los dos diastereómeros con el diastereómero principal (S). Esta mezcla se recogió en ~150 ml de THF seco en atmósfera de nitrógeno y se trató con 80 ml (80 mmol) de una disolución 1,0 M de *tert*-butóxido de potasio en THF. La mezcla resultante se calentó a 40°C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con la adición de agua. La mezcla se diluyó con EtOAc, se transfirió a un embudo de decantación, se lavó con salmuera, se secó sobre un agente desecante, se filtró y el disolvente se evaporó sobre vacío. El residuo se purificó por cromatografía súbita en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos (1/3) para dar el (3*aR*,4*R*,5*S*,7*aR*)-5-((1*S*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo menos polar y el (3*aR*,4*R*,5*S*,7*aR*)-5-((1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *tert*-butilo más polar. RMN ¹H (CDCl₃): δ: del isómero menos polar: δ: 7,73 (1H, s), 7,58 (2H, s), 7,25 (2H, m), 7,10 (2H, m), 4,05 (1H, m), 3,23 3,30 (3H, m), 3,20 3,07 (2H, m), 2,55 (1H, t, *J* = 10,3 Hz), 2,45 (1H, m), 2,33 (1H, m), 2,20 1,55 (3H, m), 1,50, 1,43 (9H, dos singletes), 0,95 (3H, d, *J* = 6,9 Hz), 1,0 0,82 (1H, m). RMN ¹H (CDCl₃) del isómero más polar: 7,71 (1H, s), 7,20 (2H, s), 6,97 (2H, m), 6,85 (2H, m), 4,47 (1H, m), 3,43 3,03 (4H, m), 2,47 (2H, m), 2,15 (2H, m), 1,92 (1H, t, *J* = 10,5 Hz), 1,80 1,57 (3H, m), 1,50, 1,43 (9 H, dos singletes), 1,30 (3H, d, *J* = 6,9 Hz).

Etapa F

Sal clorhidrato de (3*aR*,4*R*,5*S*,7*aR*)-5-((1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-1*H*-isoindol

El diastereómero más polar del intermedio de la etapa E (1,5 g, 2,6 mmol) se disolvió en ~20 ml de HCl 4 N en dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó sobre vacío y el residuo se recogió en EtOAc. La disolución se lavó con NaOH ac., y a continuación con salmuera, se secó sobre un agente desecante y se filtró. El disolvente se evaporó sobre vacío para dar el compuesto del título en bruto. El tratamiento con HCl en dioxano dio la sal de HCl. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,75 (1H, s), 7,37 (2H, s), 7,13 (2H, m), 6,87 (2H, t, *J* = 8,5 Hz), 4,63 (1H, c, 6,5 Hz), 3,45 (1H, td, *J*₁ = 4 Hz, *J*₂ = 11,9 Hz), 3,17 (1H, m), 3,10 (1H, dd, *J*₁ = 6,5 Hz, *J*₂ = 9,5 Hz), 2,90 (1H, *J* = 12,7 Hz), 2,57 (2H, m), 2,47 (1H, t, *J* = 9,5 Hz), 2,25 (1H, m), 1,98 (2H, m), 1,68 (1H, m), 1,10 (3H, d, 6,5 Hz). MS: (MH)⁺ 475,9.

Ejemplo 3



ES 2 297 687 T3

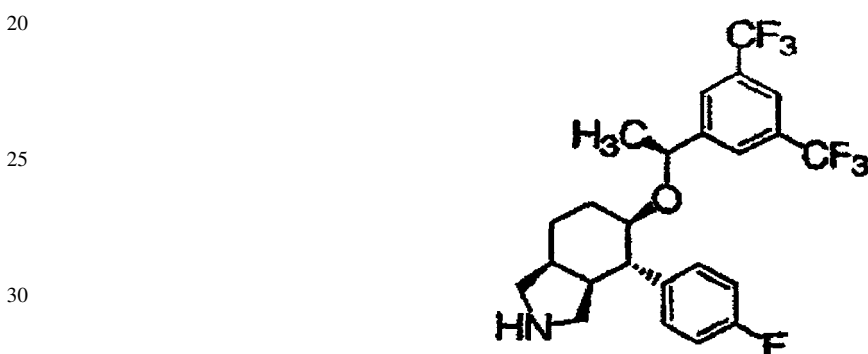
(3aR,4R,5S,7aR)-5-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)-2-metiloctahidro-1H-isoindol

Etapa A

5 (3aR,4R,5S,7aR)-5-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)-2-metiloctahidro-1H-isoindol

A una disolución de 30 mg (0,063 mmol) de (3aR,4R,5S,7aR)-5-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-1H-isoindol (Ejemplo 2) en ~2 ml de metanol se le añadió ~20 mg (exceso) de formaldehído ac. y 40 mg de acetato sódico. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y a continuación se le añadió 20 mg de NaBH₄. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se le añadió agua. El metanol se evaporó sobre vacío y el residuo se extrajo con éter (2×25 ml). Los extractos combinados se secaron sobre un agente desecante, se filtraron y el disolvente se evaporó sobre vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa eluyendo con EtOAc/MeOH (9/1) para dar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃): δ: ppm. 7,68 (1H, s), 7,23 (2H, s), 7,02 (2H, m), 6,87 (2H, m), 4,45 (1H, m), 3,27 (1H,), 2,78 2,65 (2H, m), 2,57 (2H, m), 2,45 2,30 (3H, m), 2,23 2,12 (2H, m), 1,98 (1H, m), 1,83 1,68 (2H, m), 1,30 (3H, 6,2) MS: (MH)⁺ 489,9.

Ejemplo 4



35 (3aS,4S,5R,7aS)-5-((1S)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)-octahidro-1H-isoindol

Etapa A

40 (3aS,4S,5R,7aS)-4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-octahidro-2H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (3aS,4S,5R,7aS)-2-bencil-4-(4-fluorofenil)octahidro-1H-isoindol-5-ol (el primer isómero eluido del Ejemplo 2 etapa A) según el procedimiento para el Ejemplo 2, etapa B). RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,22 (2H, m), 7,07 (2H, m), 3,73 (1H, m), 3,48 3,33 (2H, m), 3,21 3,10 (2H, m), 2,51 (1H, m), 2,18 (1H, t, J = 10,7 Hz), 2,25 (1H, m), 1,98 (1H, m), 1,97 1,85 (1H, m), 1,63 (1H, m), 1,51 1,40 (1H, m), 1,49, 1,43 (9H, dos singletes).

Etapa B

50 (3aS,4S,5R,7aS)-5-([3,5-bis(trifluorometil)benzoil]oxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-2H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir del intermedio de la etapa A según el procedimiento para el Ejemplo 2, etapa C. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 8,63 (1H, s), 8,19 (2H, s), 7,25 (2H, m), 7,00 (2H, m), 5,22 (1H, m), 3,59 3,433 (2H, m), 3,0 3,20 (2H, m), 2,83 (1H, t, J = 12,7 Hz), 2,62 (1H, m), 2,43 (1H, m), 2,20 (1H, m), 2,02 (1H, m), 1,90 1,70 (2H, m), 1,55, 1,47 (9H, dos singletes).

Etapa C

60 (3aS,4S,5R,7aS)-5-([1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]vinil]oxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-2H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir del intermedio de la etapa B según el procedimiento para el Ejemplo 2, etapa D. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,73 (1H, s), 7,55 (2H, s), 7,30 7,18 (2H, m), 7,03 (2H, m), 4,67 (1H, s), 4,37 (1H, s), 4,25 (1H, m), 3,55 3,30 (3H, m), 3,27 3,15 (2H, m), 2,81 (1H, t, J = 12,7 Hz), 2,60 (1H, m), 2,40 2,30 (2H, m), 1,98 (1H, m), 1,83 (1H, m), 1,55, 1,47 (9H, dos singletes).

ES 2 297 687 T3

Etapa D

(3*aS*,4*S*,5*R*,7*aS*)-5-((1*S*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *terc*-butilo y (3*aS*,4*S*,5*R*,7*aS*)-5-((1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *terc*-butilo

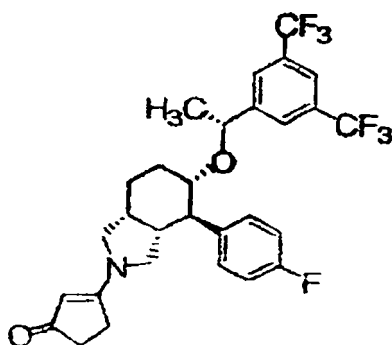
Los compuestos del título se prepararon a partir del intermedio de la etapa C según el procedimiento para el Ejemplo 2, etapa E. RMN ¹H (CDCl₃): δ: el isómero menos polar: 7,73 (1H, s), 7,58 (2H, s), 7,25 (2H, m), 7,10 (2H, m), 4,05 (1H, m), 3,23 3,30 (3H, m), 3,20 3,07 (2H, m), 2,55 (1H, t, *J* = 10,3 Hz), 2,45 (1H, m), 2,33 (1H, m), 2,20 1,55 (3H, m), 1,50, 1,43 (9H, dos singletes), 0,95 (3H, d, *J* = 6,9 Hz), 1,0 0,82 (1H, m). RMN ¹H (CDCl₃) del isómero más polar: 7,71 (1H, s), 7,20 (2H, s), 6,97 (2H, m), 6,85 (2H, m), 4,47 (1H, m), 3,43 3,03 (4H, m), 2,47 (2H, m), 2,15 (2H, m), 1,92 (1H, t, *J* = 10,5 Hz), 1,80 1,57 (3H, m), 1,50, 1,43 (9H, dos singletes), 1,30 (3H, d, *J* = 6,9 Hz).

Etapa E

(3*aS*,4*S*,5*R*,7*aS*)-5-((1*S*)-1-[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-1*H*-isoindol

El compuesto del título se preparó a partir de (3*aS*,4*S*,5*R*,7*aS*)-5-((1*S*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *terc*-butilo (etapa D) según el procedimiento para el Ejemplo 2, etapa F. El isómero más polar, RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,68 (1H, s), 7,20 (2H, s), 7,05 (2H, m), 6,87 (2H, t, *J* = 8,2 Hz), 4,27 (1H, m), 3,28 (1H, m), 3,20 3,05 (2H, m), 2,88 (1H, m), 2,72 (1H, d, *J* = 11,7 Hz), 2,58 (1H, t, *J* = 11,9 Hz), 2,40 (1H, m), 2,20 (1H, m), 2,10 (1H, m), 1,92 (1H, m), 1,83 (1H, m), 1,60 (1H, m), 1,30 (3H, d, *J* = 6,0 Hz). MS: (MH)⁺ 475,9.

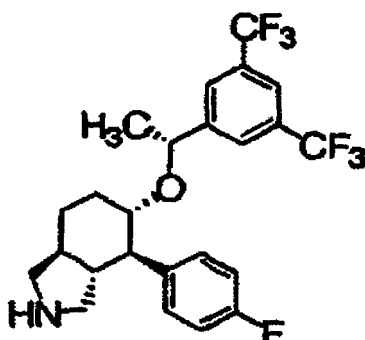
Ejemplo 5



3-[(3*aR*,4*R*,5*S*,7*aR*)-5-((1*R*)-1-[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)-octahidro-2*H*-isoindol-2-il]ciclopent-2-en-1-ona

A una disolución de 12,3 mg (0,26 mmol) de (3*aR*,4*R*,5*S*,7*aR*)-5-((1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-1*H*-isoindol (Ejemplo 2) en ~2 ml de tolueno seco se le añadió 2,7 mg (0,028 mmol) de ciclopentan-1,3-diona y una cantidad catalítica (~0,5 mg) de PTSA. La mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 16 h. El disolvente se retiró sobre vacío y el residuo se purificó por TLC preparativa eluyendo con EtOAc/MeOH (95/5) para dar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,73 (1H, s), 7,20 (2H, s), 7,03 6,90 (2H, m), 4,98, 4,80 (1H, s), 4,50 (1H, m), 3,62 3,18 (2H, m), 3,30 3,18 (3H, m), 3,15, 2,97 (1H, d, *J* = 11,2 Hz), 2,68 (2H, m), 2,55 2,40 (4H, m), 2,17 (1H, m), 2,20 (1H, m), 2,00 (1H, m), 1,85 (1H, m), 1,62 (1H, m), 1,33 (3H, d, *J* = 6,2 Hz). MS: (MH)⁺ 556,0.

Ejemplo 6



ES 2 297 687 T3

(3aR,4R,5S,7aS)-5-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)-octahidro-1H-isoindol

Etapa A

5 *4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-3-(4-fluorofenil)ciclohex-4-en-1,2-dicarboxilato de dietilo*

Una disolución de 37 g (~80% puro, 133,1 mmol, 1 equiv.) de 1E y 1Z-terc-butil{[1-(4-fluorobenciliden)prop-2-en-1-il]oxi}dimetilsilano (Ejemplo 1, etapa C) y 17 ml (18 g, 104,6 mmol) de (2E)-but-2-endioato de dietilo en 200 ml de xilenos en atmósfera de nitrógeno se calentó a 160°C durante 5 h y a continuación se enfrió a temperatura ambiente.
10 El disolvente se evaporó sobre vacío para dar un aceite que se usó sin purificación adicional.

Etapa B

15 *(1S,2S,3R)-3-(4-fluorofenil)-4-oxociclohexano-1,2-dicarboxilato de dietilo* y *(1R,2R,3S)-3-(4-fluorofenil)-4-oxociclohexano-1,2-dicarboxilato de dietilo* racémico

A una disolución del intermedio anterior en 30 ml de acetonitrilo en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente en un matraz de reacción de plástico se le añadió 200 ml (500 mmol) de una disolución 2,5 M de HF en acetonitrilo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de 125 ml de NaOH ac. 5,0 N y 100 g de hielo, y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla resultante se diluyó con 300 ml de éter. La mezcla resultante se transfirió a un embudo de decantación y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se saturó con NaCl y a continuación se extrajo con una fracción de éter adicional. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un agente desecante, se filtraron y el disolvente se evaporó sobre vacío para dar 40,8 g de los compuestos del título. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,10 (2H, m), 7,05 (2H, m), 4,23 4,15 (2H, m), 3,90 3,80 (3H, m), 3,32 (1H, td, J₁ = 13,0 Hz, J₂ = 4,0 Hz), 3,21 (1H, t, J = 12,9 Hz), 2,68 (2H, m), 2,55 (1H, m), 2,07 (1H, m), 1,30 (3H, t, J = 7,2 Hz), 0,85 (3H, t, J = 7,2 Hz).
20
25

Etapa C

30 *(1S,2S,3R,4S)-3-(4-fluorofenil)-4-hidroxiciclohexano-1,2-dicarboxilato de dietilo* y *(1R,2R,3S,4R)-3-(4-fluorofenil)-4-hidroxiciclohexano-1,2-dicarboxilato de dietilo* racémico

A una disolución de 40,2 g (119,3 mmol) del intermedio de la etapa B en 150 ml de etanol en atmósfera de nitrógeno a -78°C se le añadió 4,1 g (108,5 mmol) de NaBH₄ en polvo. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 0,5 h y a continuación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con precaución con la adición de 30 ml de agua y se acidificó con cuidado con HCl ac. 2N. El disolvente se evaporó sobre vacío. El residuo se disolvió en éter, se transfirió a un embudo de decantación, se lavó con NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, se secó sobre un agente desecante, se filtró y el disolvente se evaporó sobre vacío para dar los compuestos del título en bruto que se purificaron en la siguiente etapa. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,25 (2H, m), 7,05 (2H, t, J = 8,2 Hz), 4,20 4,05 (2H, m), 3,85 3,72 (3H, m), 2,85 (2H, m), 2,70 (1H, t, J = 7,8 Hz), 2,25 (2H, m), 1,70 (1H, m), 1,60 (1H, m), 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz), 0,85 (3H, t, J = 7,2 Hz).
35
40

Etapa D

45 *(1S,2S,3R,4S)-3-(4-fluorofenil)-4-hidroxiciclohexano-1,2-dicarboxilato de dietilo*

Partiendo de 21 g de la mezcla racémica de (1S,2S,3R,4S)-3-(4-fluorofenil)-4-hidroxiciclohexano-1,2-dicarboxilato de dietilo y (1R,2R,3S,4R)-3-(4-fluorofenil)-4-hidroxiciclohexano-1,2-dicarboxilato de dietilo (etapa C) se separó por HPLC preparativa quiral usando una columna CHIRACEL AD eluyendo con heptanos/i-PrOH (9/1) para dar 9,09 g del primer isómero eluido deseado (1S,2S,3R,4S)-3-(4-fluorofenil)-4-hidroxiciclohexano-1,2-dicarboxilato de dietilo.
50

Etapa E

55 *(1S)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil-2,2,2-tricloroetanimidoato*

Una disolución de 25,82 g (100 mmol) de (1S)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etanol en 200 ml de dietiléter seco en atmósfera de nitrógeno se enfrió en un baño de hielo/agua. Se añadió 3 ml (20 mmol, 0,2 equiv) de DBU puro al matraz de reacción y a continuación la mezcla se agitó a 0°C durante 10 min. Se añadió lentamente gota a gota 15 ml (150 mmol, 1,5 equiv.) de tricloroacetoneitrilo en 15 min. La reacción se agitó a 0°C durante 2 h, tiempo en el que se volvió de color amarillo intenso. Los compuestos volátiles se retiraron sobre vacío usando un baño frío (<35°C) para dar un líquido pardo pálido móvil que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (lecho de 7,62 × 25,4) en dos lotes eluyendo con hexanos/EtOAc (9/1) y a continuación hexanos/EtOAc (4/1). Las fracciones del producto se combinaron y el disolvente se retiró sobre vacío para dar 37,5 g del compuesto del título en forma de aceite amarillo pálido. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 1,74 (3H, d, J = 6,5 Hz), 6,07 (1H, c, J = 6,5 Hz), 7,82 (1H, s), 7,86 (2H, s), 8,40 (1H, sa) ppm.
60
65

ES 2 297 687 T3

Etapa F

(1S,2S,3R,4S)-4-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)-3-(4-fluorofenil)ciclohexano-1,2-dicarboxilato de dietilo

5

A una disolución de 9,09 g (26,9 mmol) del primer isómero eluido (1S,2S,3R,4S)-3-(4-fluorofenil)-4-hidroxiciclohexano-1,2-dicarboxilato de dietilo (etapa D) y 21,5 g (53,5 mmol) de (1S)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil-2,2,2-tricloroetanimidoato (etapa E) en 250 ml de ciclohexano/1,2-cloroetano (3/1) en atmósfera de nitrógeno a -5°C se le añadió 0,51 ml (3,58 mmol) de HBF₄ al 54% en éter. La mezcla de reacción se agitó de -5°C a 0°C durante 2 h y a continuación se diluyó con éter. La mezcla se lavó con NaHCO₃ ac. sat. La fase orgánica se secó sobre un agente desecante, se filtró y el disolvente se evaporó sobre vacío. El residuo se purificó por cromatografía súbita en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos (1/4) para dar 9,2 g del compuesto del título en forma de aceite. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,70 (1H, s), 7,20 (2H, s), 7,00 (2H, m), 6,85 (2H, t, J = 8,5 Hz), 4,43 (1H, c, J = 6,0 Hz), 4,20 4,10 (2H, m), 3,80 3,73 (2H, m), 3,36 (1H, m), 2,90 2,76 (2H, m), 2,40 (1H, m), 2,28 (1H, m), 1,63 1,55 (2H, m), 1,33 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz), 0,82 (3H, t, J = 7,2 Hz). El alcohol de partida sin reaccionar se pudo recuperar lavando la columna con EtOAc y se volvió a usar en la reacción anterior.

15

Etapa G

[(1S,2R,3R,4S)-4-((1R)-1-[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]etoxi))-3-(4-fluorofenil)ciclohexano-1,2-diil]dimetanol

20

A una disolución de 9,2 g (15,9 mmol) de (1S,2S,3R,4S)-4-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)-3-(4-fluorofenil)ciclohexano-1,2-dicarboxilato de dietilo (etapa F) en 100 ml de THF en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió 2 g (112,4 mmol, exceso) de LiBH₄ en polvo. La mezcla resultante se calentó a 68°C durante 2 h y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con precaución con la adición de 30 ml de agua, y a continuación se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre un agente desecante, se filtraron y el disolvente se evaporó sobre vacío para dar 7,5 g del compuesto del título en bruto en forma de aceite que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,70 (1H, s), 7,20 (2H, s), 7,00 (2H, m), 6,87 (2H, t, J = 8,2 Hz), 4,20 (1H, c, J = 6,0 Hz), 3,78 (1H, m), 3,67 (1H, m), 3,52 (1H, m), 3,30 3,20 (2H, m), 2,58 (1H, t, J = 11,9 Hz), 2,32 (1H, m), 1,87 (1H, m), 1,65 (1H, m), 1,58 1,35 (3H, m), 1,30 (3H, t, J = 6,0 Hz).

25

30

Etapa H

[(1S,2R,3R,4S)-4-((1R)-1-[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]etoxi))-3-(4-fluorofenil)ciclohexano-1,2-diil]di(metilen)di-metanosulfonato

35

A una disolución de 1,82 g (3,7 mmol) de [(1S,2R,3R,4S)-4-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)-3-(4-fluorofenil)ciclohexano-1,2-diil]dimetanol (etapa G) en 50 ml de cloruro de metileno enfriada a -5°C en un baño de hielo/sal se le añadió 1,0 ml (3,5 equiv.) de metano-cloruro de sulfonilo; 2,1 ml (4 equiv.) de TEA y 44 mg (0,1 equiv.) de DMAP. La mezcla de reacción se agitó a -5°C durante 30 min y a continuación se inactivó a esa temperatura con la adición de 20 ml de NaHCO₃ ac. sat. La mezcla se calentó a temperatura ambiente. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con 50 ml más de cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de HCl ac. 2 N, 30 ml de NaHCO₃ ac. sat., salmuera, se secaron sobre un agente desecante de MgSO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó sobre vacío para dar el compuesto del título en forma de aceite que se usó sin purificación adicional.

40

45

Etapa I

(3aR,4R,5S,7aS)-2-Bencil-5-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-1H-isoindol

50

En un tubo a presión se puso una disolución de [(1S,2R,3R,4S)-4-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)-3-(4-fluorofenil)ciclohexano-1,2-diil]di(metilen)dimetanosulfonato en bruto (etapa H) en 20 ml de etanol y 1,2 ml (~3 equiv.) de bencilamina. El tubo a presión se selló y se calentó a 150°C en un baño de aceite durante 3 h. El tubo se enfrió a temperatura ambiente y se abrió. La mezcla resultante se transfirió a un matraz de fondo redondo y el disolvente se retiró sobre vacío. El residuo se diluyó con 100 ml de EtOAc, se lavó con 20 ml de NaOH ac. 5 N, se secó sobre un agente desecante de MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó sobre vacío. El residuo se purificó por cromatografía súbita en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc para dar 1,6 g del compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,35 7,20 (5H, m), 7,50 (2H, s), 6,97 (2H, m), 6,85 (2H, t, J = 8,2 Hz), 4,42 (1H, t, J = 6,0 Hz), 3,75 (2H, d, J = 13,4 Hz), 3,50 (2H, d, J = 13,4 Hz), 3,30 (1H, m), 2,96 (1H, m), 2,52 (3H, m), 2,19 (2H, m), 1,98 (1H, m), 1,97 (1H, m), 1,86 (2H, m), 1,57 (1H, m), 1,33 (3H, t, J = 6,0 Hz), 1,30 (1H, m). MS: (MH)⁺ 566,0.

60

Etapa J

(3aR,4R,5S,7aS)-5-((1R)-1-[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-1H-isoindol

65

A una disolución de (3aR,4R,5S,7aS)-2-bencil-5-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-1H-isoindol (etapa H) en ~50 ml de EtOH se le añadió 0,2 g (20% en peso) de Pd(OH)₂-C al 10%. La mezcla de reacción se hidrogenó a 50 psi (344,7 kPa) durante 16 h a temperatura ambiente. El catalizador se filtró y el disol-

ES 2 297 687 T3

vente del filtrado se evaporó sobre vacío para dar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,70 (1H, s), 7,20 (2H, s), 6,95 (2H, m), 6,87 (2H, t, *J* = 8,5 Hz), 4,42 (1H, c, *J* = 6,5 Hz), 3,55 (1H, m), 3,30 (1H, m), 3,10 2,95 (2H, m), 2,83 (1H, m), 2,70 (1H, m), 2,52 (1H, m), 2,40 (1H, m), 2,10 (1H, m), 1,97 (2H, m), 1,80 (1H, m), 1,33 (3H, d, *J* = 6,2 Hz). MS: (MH)⁺ 476,1.

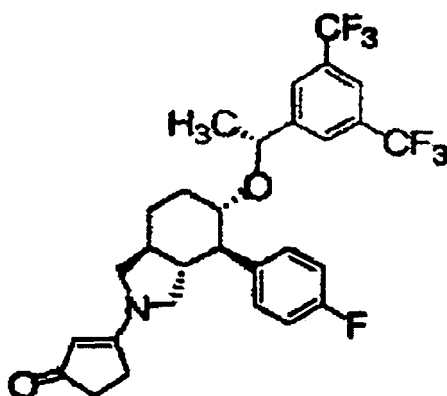
5

Ejemplo 7

10

15

20



25

3-[(3aR,4R,5S,7aS)-5-[(1R)-1-[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]etoxi]-4-(4-fluorofenil)-octahidro-2H-isoindol-2-il]ciclopent-2-en-1-ona

A una disolución de 0,73 g (1,5 mmol) de (3aR,4R,5S,7aS)-5-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-4-(4-fluorofenil)octahidro-1H-isoindol (Ejemplo 6) en ~25 ml de tolueno seco se le añadió 0,166 g (1,7 mmol) de ciclopentan-1,3-diona y 0,03 g (0,15 mmol) de PTSA. La mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. El disolvente se retiró sobre vacío y el residuo se purificó por TLC preparativa eluyendo con CHCl₃/NH₃ 2 N en MeOH (9/1) para dar 0,49 g del compuesto del título. El compuesto se pudo purificar adicionalmente por HPLC quiral en una columna CHIRACEL AD eluyendo con hexanos/EtOH (9/1). El compuesto se pudo cristalizar (pf = 216,5 217,5°C) en hexanos/EtOAc o hexanos/EtOH. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,71 (1H, s), 7,23 (2H, s), 7,00 (2H, m), 6,93 (2H, t, *J* = 8,2 Hz), 4,89, 4,48 (1H, s), 4,47 (1H, m), 3,71, 3,48 (1H, m), 3,35 (1H, m), 3,28 3,17 (1H, m), 2,95 (1H, m), 2,95, 2,81 (1H, m), 2,68 (2H, m), 2,45 (2H, m), 2,37 (2H, m), 2,15 (1H, m), 1,93 (2H, m), 1,60 (1H, m), 1,38 (1H, m), 1,36 (3H, t, *J* = 6,0 Hz). MS: (MH)⁺ 556,0.

30

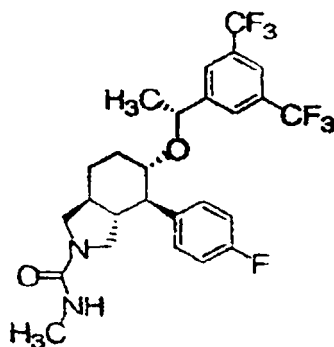
35

Ejemplo 8

40

45

50



55

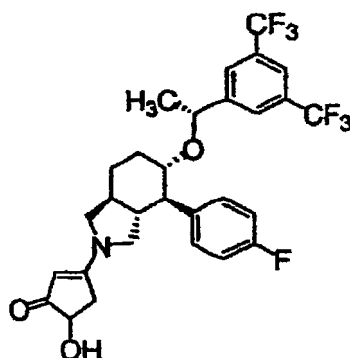
(3aR,4R,5S,7aS)-5-[(1R)-1-[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]etoxi]-4-(4-fluorofenil)-N-metiloctahidro-2H-isoindol-2-carboxamida

A una disolución de ~20 mg (0,042 mmol) de (3aR,4R,5S,7aS)-5-[(1R)-1-[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]etoxi]-4-(4-fluorofenil)octahidro-1H-isoindol (Ejemplo 6) en ~2 ml de cloruro de metileno seco a temperatura ambiente se le añadió varias gotas de metilisocianato. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron varias gotas de NaOH ac. 2 N a la mezcla de reacción. La fase orgánica se separó, se secó sobre un agente desecante, se filtró y el disolvente se retiró sobre vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa eluyendo con EtOAc y la banda del producto principal se aisló. El residuo se recogió en EtOAc y los sólidos se filtraron. El disolvente del filtrado se retiró sobre vacío para dar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,71 (1H, s), 7,23 (2H, s), 6,98 (2H, m), 6,85 (2H, m), 4,45 (1H, m), 4,00 (1H, m), 3,68 (1H, m), 3,36 (1H, m), 3,08 (1H, m), 2,93 (1H, m), 2,77 (3H, s), 2,55 (1H, m), 2,45 (1H, m), 2,10 (1H, d, *J* = 12,5 Hz), 2,00 1,70 (2H, m), 1,70 1,50 (1H, m), 1,30 (1H, m), 1,30 (3H, d, *J* = 6,0 Hz). MS: (MH)⁺ 533,5.

60

65

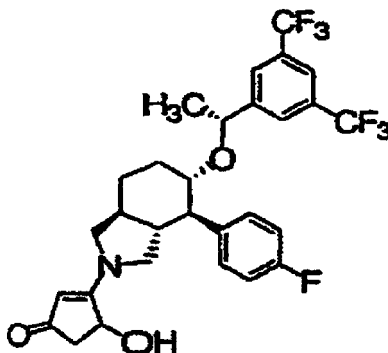
Ejemplo 9



3-[(3aR,4R,5S,7aS)-5-((1R)-1-[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)-octahidro-2H-isoindol-2-il]-5-hidroxiciclopent-2-en-1-ona

A una disolución de 20 mg (0,07 mmol) de 3-[(3aR,4R,5S,7aS)-5-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-2H-isoindol-2-il]ciclopent-2-en-1-ona (Ejemplo 7) y 170 mg (0,39 mmol) de MoOPH en ~2 ml de THF seco en atmósfera de nitrógeno a -78°C se le añadió 0,076 ml (0,15 mmol) de una disolución 2,0 M de KHMDS. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 2 h y a continuación se inactivó con la adición de NH₄Cl ac. sat. La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre un agente desecante y se filtraron. El residuo se purificó por TLC preparativa eluyendo con CHCl₃/NH₃ 2 N en MeOH (9/1) para dar el compuesto del título como una mezcla de diasterómeros. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,71 (1H, s), 7,23 (2H, s), 7,00 (2H, m), 6,93 (2H, t, J = 8,2 Hz), 4,85, 4,71 (1H, s), 4,47 (1H, m), 4,20 (1H, m), 3,80 3,65 (1H, m), 3,37 (1H, m), 3,25 3,08 (1H, m), 3,10 2,80 (3H, m), 2,58 (1H, m), 2,50 2,30 (1H, m), 2,15 (1H, m), 1,95 (2H, m), 1,35 (3H, d, J = 6,0 Hz). MS: (MH)⁺ 572,5. Los diasterómeros se separaron por HPLC en una columna CHIRACEL AS eluyendo con hexanos/EtOH (85/15) para dar los diasterómeros individuales.

Ejemplo 10



3-[(3aR,4R,5S,7aS)-5-((1R)-1-[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)-octahidro-2H-isoindol-2-il]-4-hidroxiciclopent-2-en-1-ona

Etapa A

4-[(3aR,4R,5S,7aS)-5-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-2H-isoindol-2-il]ciclopent-4-en-1,3-diona

El compuesto del título se preparó a partir de (3aR,4R,5S,7aS)-5-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)octahidro-1H-isoindol (Ejemplo 6) y ciclopentan-1,2,4-triona según el procedimiento del Ejemplo 7. MS: (MH)⁺ 570,0

Etapa B

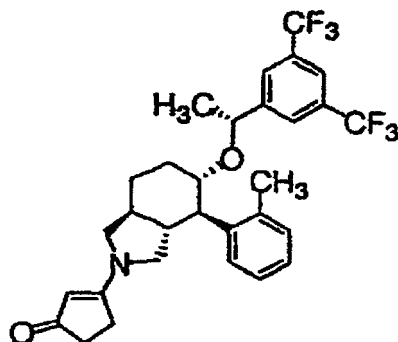
3-[(3aR,4R,5S,7aS)-5-((1R)-1-[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]etoxi)-4-(4-fluorofenil)-octahidro-2H-isoindol-2-il]-4-hidroxiciclopent-2-en-1-ona

El compuesto del título se preparó como una mezcla de diasterómeros a partir del intermedio de la etapa A según el procedimiento del Ejemplo 6, etapa C (NaBH₄ en metanol). RMN ¹H (CDCl₃): rotámeros; δ: 7,71 (1H, s), 7,23 (2H,

ES 2 297 687 T3

s), 7,00 (2H, m), 6,93 (2H, t, $J = 8,2$ Hz), 4,88 4,65 (2H, m), 4,46 (1H, m), 4,07 (0,5H, m), 3,83 (0,5H, m), 3,55 (1H, m), 3,35 (1H, m), 3,28 (1H, m), 2,97 (2H, m), 2,92 (1H, m), 2,58 (1H, m), 2,43 (1H, m), 2,25 (1H, m), 2,13 (1H, m), 2,05 1,85 (2H, m), 1,70 1,55 (2H, m), 1,30 (3H, 2d, $J = 6,0$ Hz). MS: (MH)⁺ 572,5 Los diastéromeros se separaron por HPLC en una columna CHIRACEL OD eluyendo con hexanos /EtOH (85/15) para dar los diastéromeros individuales.

Ejemplo 11



3-[(3aR,4R,5S,7aS)-5-[(1R)-1-[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]etoxi]-4-(2-metilfenil)-octahidro-2H-isoindol-2-il]ciclo-pent-2-en-1-ona

Etapa A

2-(2-Metilfenil)-N-metoxi-N-metilacetamida

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(metilfenil)acético según el procedimiento para el Ejemplo 1, Etapa A. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,23 (4H, m), 3,83 (2H, s), 3,65 (3H, s), 3,28 (3H, s), 2,36 (3H, s).

Etapa B

1-(2-Metilfenil)but-3-en-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir del intermedio de la etapa A según el procedimiento del Ejemplo 1, etapa B. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,24 7,11 (4H, m), 6,42 (1H, dd, $J_1 = 14,2$ Hz, $J_2 = 11$ Hz), 6,34 (1H, d, $J = 14,2$ Hz), 5,81 (1H, d, $J = 11$ Hz), 3,90 (2H, s), 2,26 (3H, s).

Etapa C

1E y 1Z *terc*-butil{[1-(2-Metilbenciliden)prop-2-en-1-il]oxi}dimetilsilano

El compuesto del título se preparó a partir del intermedio de la etapa B según el procedimiento del Ejemplo 1, etapa C. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,22 7,07 (4H, m), 6,40 (1H, dd, $J_1 = 13,2$ Hz, $J_2 = 8,5$ Hz), 5,85 (1H, s), 5,54 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 5,19 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 2,28 (3H, s).

Etapa D

4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-3-(2-metilfenil)ciclohex-4-en-1,2-di-carboxilato de dietilo

El compuesto del título se preparó a partir del intermedio de la etapa C según el procedimiento del Ejemplo 6, etapa A y se usó sin purificación adicional.

Etapa E

(1S,2S,3R)-3-(2-metilfenil)-4-oxociclohexano-1,2-dicarboxilato de dietilo y (1R,2R,3S)-3-(2-metilfenil)-4-oxociclohexano-1,2-dicarboxilato de dietilo racémico

Los compuestos del título se prepararon a partir del intermedio de la etapa D según el procedimiento del Ejemplo 6, etapa B. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,26 7,09 (4H, m), 4,23 4,12 (2H, m), 3,90 3,80 (3H, m), 3,32 (1H, td, $J_1 = 13,0$ Hz, $J_2 = 4,0$ Hz), 3,28 (1H, t, $J = 13$ Hz), 2,67 (2H, m), 2,50 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,09 (1H, m), 1,25 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 0,83 (3H, t, $J = 7,2$ Hz).

ES 2 297 687 T3

Etapa F

(1S,2S,3R,4S)-3-(2-metilfenil)-4-hidroxiciclohexano-1,2-dicarboxilato de dietilo y (1R,2R,3S,4R)-3-(2-metilfenil)-4-hidroxiciclohexano-1,2-dicarboxilato de dietilo racémico

5

Los compuestos del título se prepararon a partir del intermedio de la etapa E según el procedimiento del Ejemplo 6, etapa C. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,20 7,10 (4H, m), 4,15 4,07 (2H, m), 3,88 3,66 (3H, m), 3,09 (1H, t), 2,83 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,24 2,15 (2H, m), 1,68 (1H, m), 1,57 (1H, m), 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz), 0,83 (3H, t, J = 7,2 Hz),

10

Etapa G

(1S,2S,3R,4S)-3-(2-metilfenil)-4-hidroxiciclohexano-1,2-dicarboxilato de dietilo

15

La mezcla racémica de (1S,2S,3R,4S)-3-(2-metilfenil)-4-hidroxiciclohexano-1,2-dicarboxilato de dietilo y (1R,2R,3S,4R)-3-(2-metilfenil)-4-hidroxiciclohexano-1,2-dicarboxilato de dietilo (etapa F) se separó por HPLC preparativa quiral usando una columna CHIRACEL AD eluyendo con heptanos/i-PrOH (9/1) para dar el primer isómero eluido deseado (1S,2S,3R,4S)-3-(2-metilfenil)-4-hidroxiciclohexano-1,2-dicarboxilato de dietilo según el procedimiento del Ejemplo 6, Etapa D.

20

Etapa H

(1S,2S,3R,4S)-4-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)-3-(2-metilfenil)ciclohexano-1,2-dicarboxilato de dietilo

25

El compuesto del título se preparó a partir del primer isómero eluido (1S,2S,3R,4S)-3-(2-metilfenil)-4-hidroxiciclohexano-1,2-dicarboxilato de dietilo (etapa G) y (1S)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil-2,2,2-tricloroetanimidoato (Ejemplo 6, etapa E) según el procedimiento del Ejemplo 6, etapa F. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,65 (1H, s), 7,15 (2H, s), 7,08 6,92 (4H, m), 4,25 (1H, c, J = 6,0 Hz), 4,20 4,10 (2H, m), 3,85 3,66 (2H, m), 3,42 (1H, m), 3,21 (1H, t), 2,90 2,79 (2H, m), 2,35 (1H, m), 2,25 (1H, m), 2,22 (3H, s), 1,69 1,56 (2H, m), 1,30 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,23 (3H, t, J = 7,2 Hz), 0,77 (3H, t, J = 7,2 Hz). El alcohol de partida sin reaccionar se pudo recuperar lavando la columna con EtOAc y se volvió a usar en la reacción anterior.

30

Etapa I

35

[(1S,2R,3R,4S)-4-((1R)-1-[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]etoxi)-3-(2-metilfenil)ciclohexano-1,2-diil]dimetanol

40

El compuesto del título se preparó a partir del intermedio de la etapa H según el procedimiento del Ejemplo 6, etapa G. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,64 (1H, s), 7,16 (2H, s), 7,04 6,91 (4H, m), 4,24 (1H, c, J = 6,0 Hz), 3,74 (1H, m), 3,60 (1H, m), 3,48 (1H, m), 3,35 3,20 (2H, m), 2,90 2,70 (2H, m), 2,26 (1H, m), 2,21 (3H, s), 1,85 (1H, m), 1,62 (1H, m), 1,56 1,42 (3H, m), 1,28 (3H, t, J = 6,0 Hz).

Etapa J

45

[(1S,2R,3R,4S)-4-((1R)-1-[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]etoxi)-3-(2-metilfenil)ciclohexano-1,2-diil]di(metilen)dimetanosulfonato

El compuesto del título se preparó a partir del intermedio de la etapa I según el procedimiento del Ejemplo 6, etapa H y se usó sin purificación adicional.

50

Etapa K

(3aR,4R,5S,7aS)-2-Bencil-5-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)-4-(2-metilfenil)octahidro-1H-isoindol

55

El compuesto del título se preparó a partir del intermedio de la etapa J y bencilamina según el procedimiento del Ejemplo 6, etapa I. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,64 (1H, s), 7,32 7,25 (5H, m), 7,18 (2H, s), 7,04 6,97 (4H, m), 4,25 (1H, c, J = 6,0 Hz), 3,75 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,65 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,40 (1H, m), 2,90 (2H, m), 2,54 2,30 (4H, m), 2,22 (3H, s), 2,02 1,85 (3H, m), 1,61 (1H, m), 1,33 (3H, t, J = 6,0 Hz), 1,30 (1H, m).

60

Etapa L

(3aR,4R,5S,7aS)-5-((1R)-1-[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]etoxi)-4-(2-metilo fenil)octahidro-1H-isoindol

65

El compuesto del título se preparó a partir del intermedio de la etapa K según el procedimiento del Ejemplo 6, etapa J. RMN ¹H (CDCl₃): δ: 7,64 (1H, s), 7,18 (2H, s), 7,04 6,97 (4H, m), 4,25 (1H, c, J = 6,5 Hz), 3,40 (1H, m), 3,25 (1H, m), 2,90 2,75 (2H, m), 2,63 (1H, t), 2,44 (1H, t), 2,35 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,05 (1H, m), 1,86 1,72 (2H, m), 1,61 (1H, m), 1,33 1,20 (5H, m).

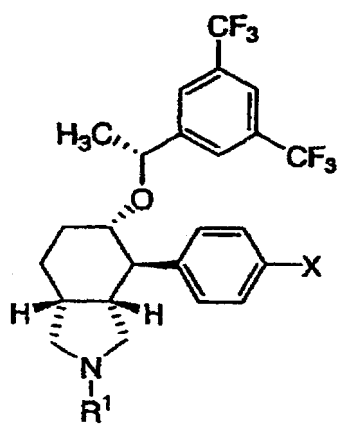
ES 2 297 687 T3

Etapa M

3-[(3aR,4R,5S,7aS)-5-[(1R)-1-[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]etoxi]-4-(2-metilfenil)-octahidro-2H-isoindol-2-il]ciclopent-2-en-1-ona

5 El compuesto del título se preparó a partir de (3aR,4R,5S,7aS)-5-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-4-(2-metilfenil)octahidro-1H-isoindol (etapa L) y ciclopentan-1,3-diona según el procedimiento del Ejemplo 7. RMN ¹H (CDCl₃): rotámetros δ: 7,64 (1H, s), 7,18 (2H, s), 7,04 6,97 (4H, m), 4,74, 4,53 (1H, s), 4,42 (1H, m), 3,68, 3,43 (1H, m), 3,50 (1H, m), 3,06 (1H, m), 2,93 (2H, m), 2,86, 2,76 (1H, m), 2,57 (1H, m), 2,40 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,20 (1H, m), 2,17 (1H, m), 2,10 1,94 (3H, m), 1,58 (1H, m), 1,40 (1H, m), 1,28 (3H, d, J = 6,0 Hz). MS: (MH)⁺ 552,43

15 Usando procedimientos esencialmente comparables a aquellos descritos anteriormente se prepararon los compuestos de los siguientes Ejemplos.



| Ej. N° | R ¹ | X | (MH ⁺) m/z del ión parental |
|--------|----------------|---|---|
| 12 | | F | 518,45 |
| 13 | | F | 580,0 |
| 14 | | F | 520,1 |
| 15 | | F | 533.59 |

ES 2 297 687 T3

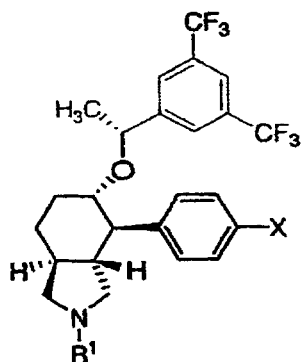
Usando procedimientos esencialmente comparables a aquellos descritos anteriormente se prepararon los compuestos de los siguientes Ejemplos.

5

10

15

20



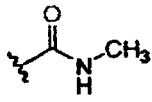
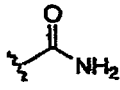
25

| Ej. N° | R ¹ | X | (MH ⁺) m/z del ión parental |
|--------|----------------|---|---|
| 16 | | F | 518,28 |
| 17 | Me | F | 490,25 |
| 18 | | H | 538,7 |
| 19 | | F | 572,5 |
| 20 | | F | 572,5 |
| 21 | | F | 572,5 |
| 22 | | F | 572,5 |
| 23 | | F | 570,0 |

65

ES 2 297 687 T3

(Continuación)

| Ej. N° | R ¹ | X | (MH ⁺) m/z del ión parental |
|--------|---|---|---|
| 24 |  | F | 533,05 |
| 25 |  | F | 519,0 |

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

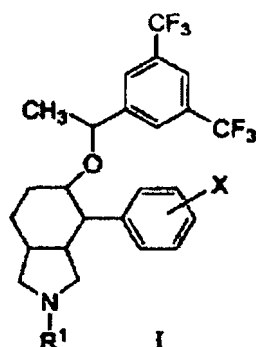
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:

5

10

15



20 en la que:

R^1 se selecciona del grupo constituido por:

(1) hidrógeno,

(2) alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo o fenilo,

(3) ciclopentenona, que está sin sustituir o sustituida con hidroxilo o metilo,

(4) $-(CO)-$ alquilo C_{1-6} ,

(5) $-(CO)-NH_2$,

(6) $-(CO)-NH-$ alquilo C_{1-6} , y

(7) $-(CO)-N$ (alquilo C_{1-6})(alquilo C_{1-6});

X se selecciona independientemente del grupo constituido por:

(1) hidrógeno,

(2) flúor, y

(3) metilo;

45 y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus enantiómeros y diastereómeros individuales.

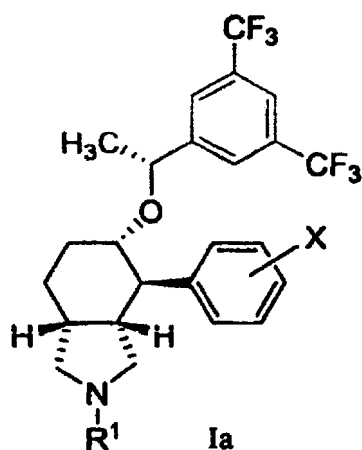
2. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula Ia:

50

55

60

65



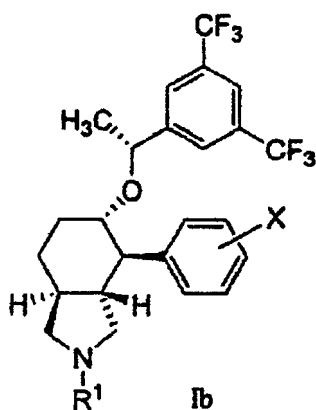
y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus enantiómeros y diastereómeros individuales.

3. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula Ib:

5

10

15



20

y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus enantiómeros y diastereómeros individuales.

4. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R¹ se selecciona del grupo constituido por:

25

30

35

40

45

(1) hidrógeno,

(2) metilo,

(3) 2-feniletilo,

(4) 2-hidroxietilo,

(5) ciclopent-2-en-1-ona,

(6) 5-hidroxiciclopent-2-en-1-ona,

(7) 4-hidroxiciclopent-2-en-1-ona,

(8) 2-metilciclopent-2-en-1-ona,

(9) acetilo,

(10) -(CO)-NH₂,

(11) -(CO)-NHCH₃, y

(12) -(CO)-N(CH₃)CH₃.

5. El compuesto de la reivindicación 1 en el que X es hidrógeno.

6. El compuesto de la reivindicación 1 en el que X es flúor.

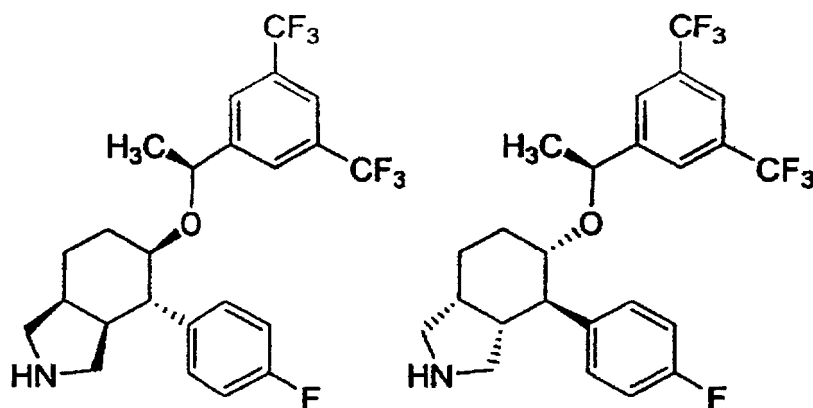
50

7. Un compuesto según la reivindicación 1 que se selecciona del grupo constituido por:

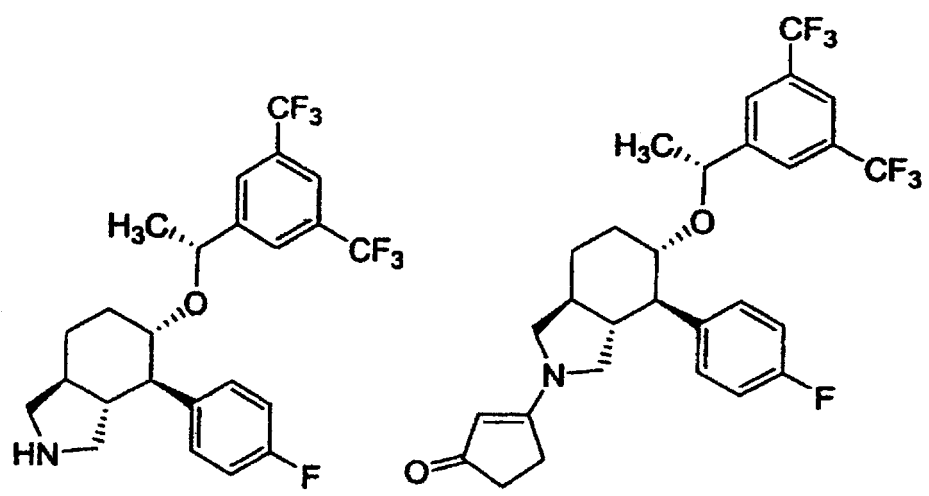
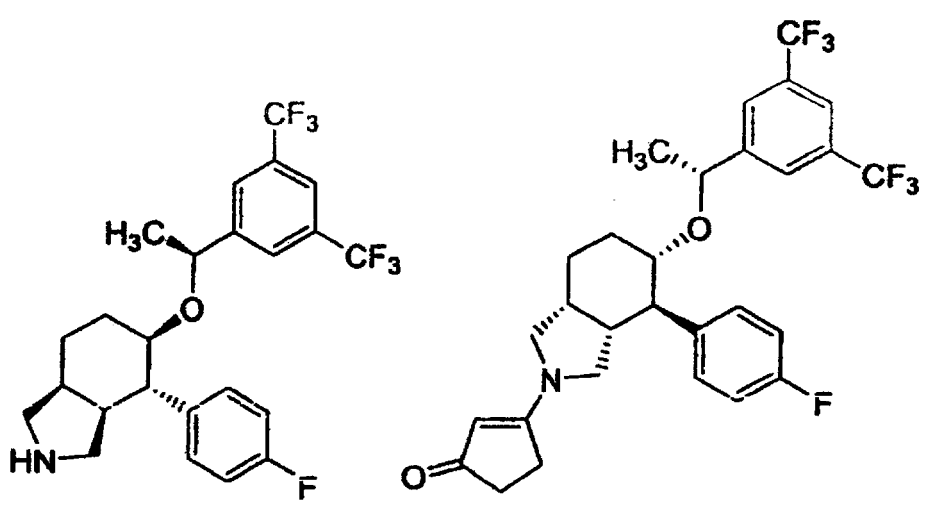
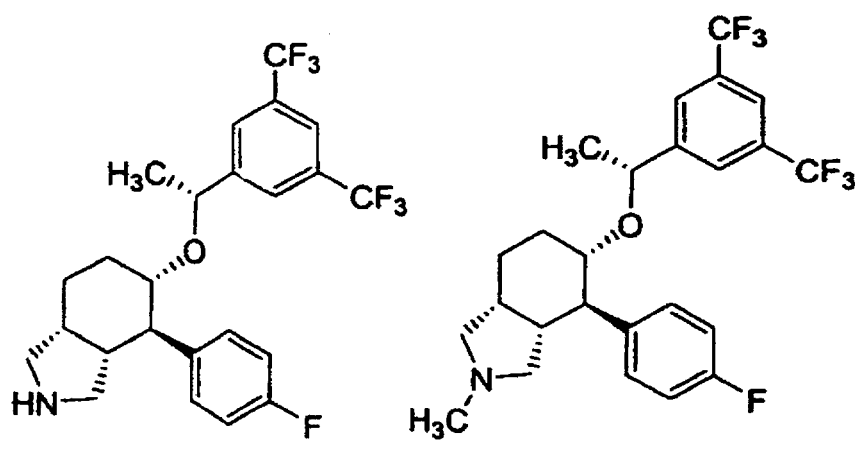
55

60

65



5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



5

10

15

20

25

30

35

40

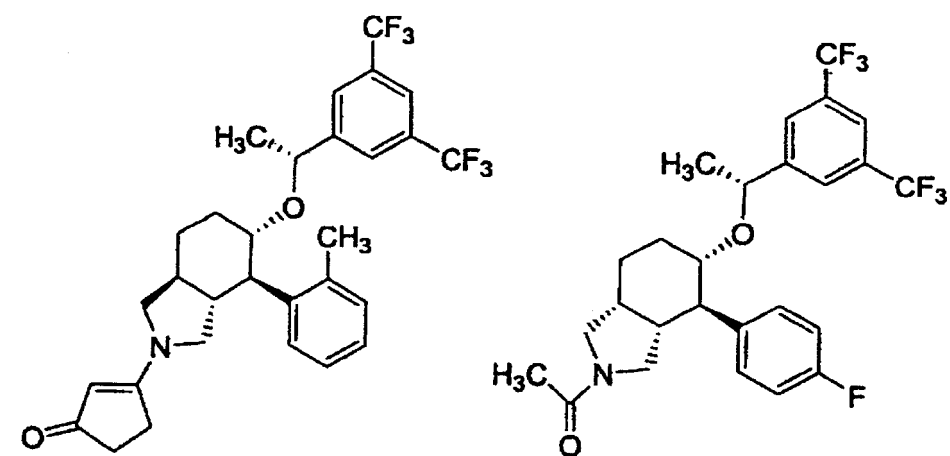
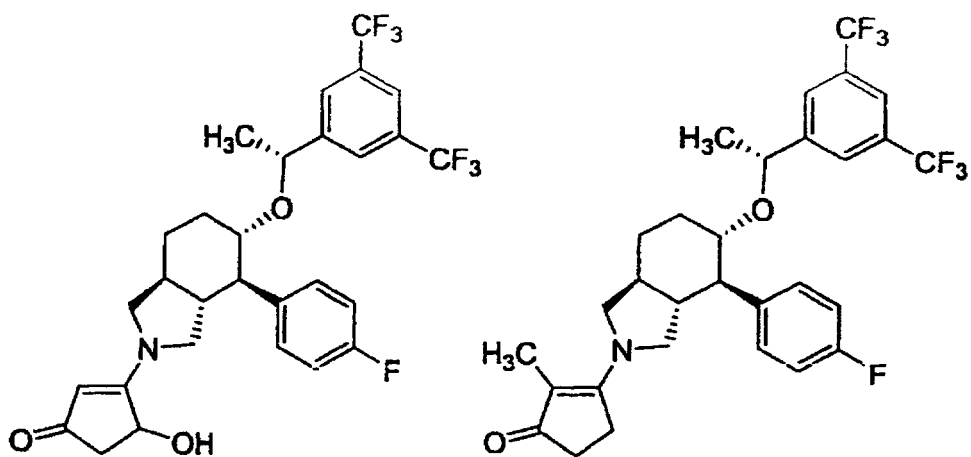
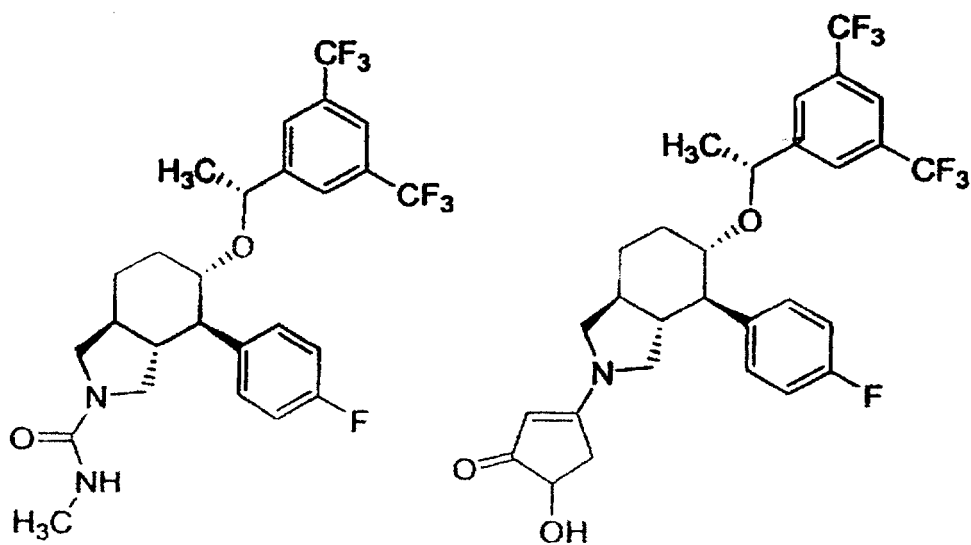
45

50

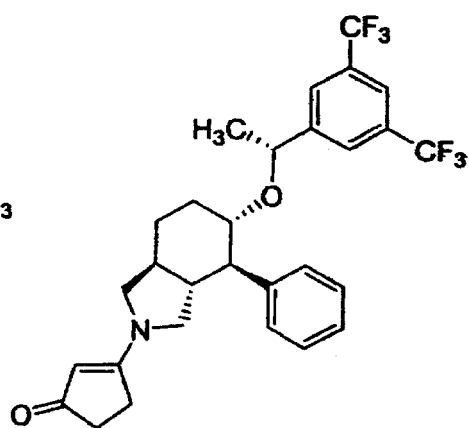
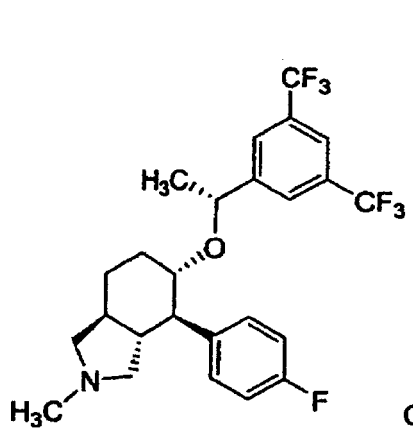
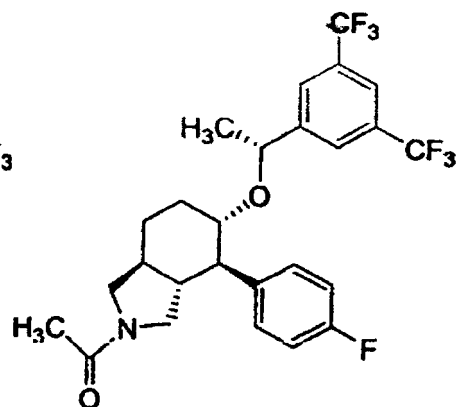
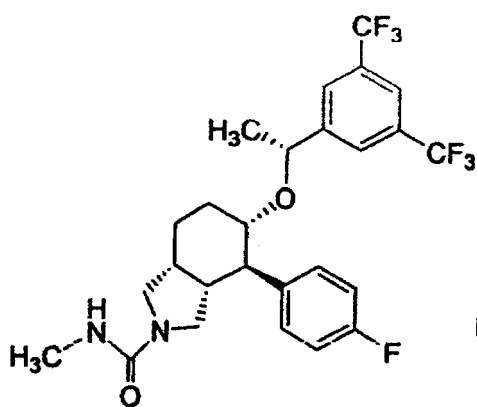
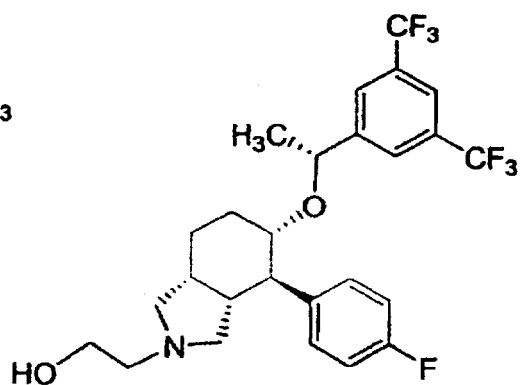
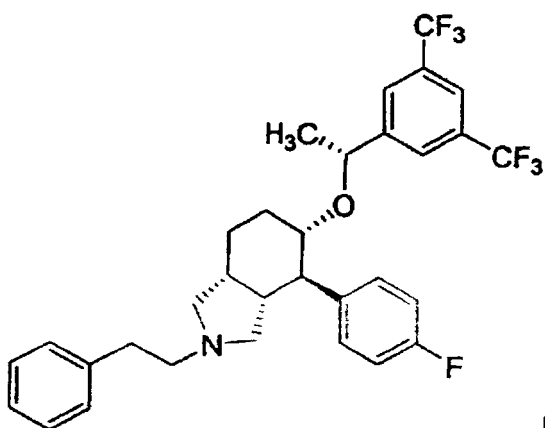
55

60

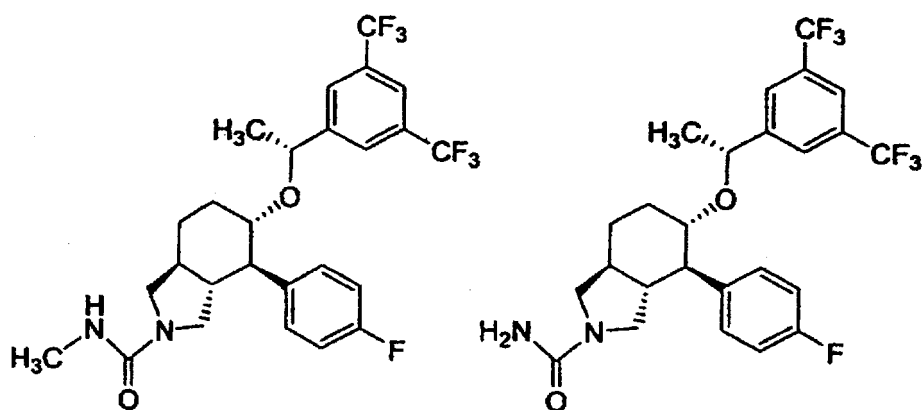
65



5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



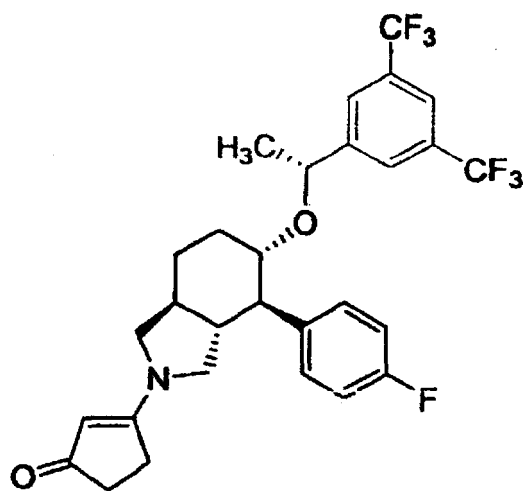
5
10
15



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 8. El compuesto de la reivindicación 7 que es:

25
30
35
40



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

45 9. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo inerte y un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones previas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

50 10. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para la fabricación de un medicamento para antagonizar el efecto de la sustancia P en el lugar de su receptor para el bloqueo de los receptores neuroquinina-1 en un mamífero.

55 11. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno fisiológico asociado a un exceso de taquiquinas en un mamífero.

12. Uso según la reivindicación 11 en el que dicho trastorno fisiológico es un trastorno de la función de la vejiga.

60 13. Uso según la reivindicación 12 en el que el trastorno de la función de la vejiga es cistitis, hiperreflexia del detrusor de la vejiga, micción frecuente e incontinencia urinaria, incluyendo la prevención o tratamiento de vejiga hiperactiva con síntomas de incontinencia imperiosa, urgencia, y frecuencia urinaria.

65