



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 307 537**

51 Int. Cl.:
C07C 311/07 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00978244 .2**
96 Fecha de presentación : **03.11.2000**
97 Número de publicación de la solicitud: **1246797**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.10.2002**

54 Título: **Derivados de ciclopentil sulfonamida.**

30 Prioridad: **08.12.1999 US 169684 P**
26.06.2000 US 214283 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2008

73 Titular/es: **ELI LILLY AND COMPANY**
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285, US

72 Inventor/es: **Aikins, James, Abraham;**
Smith, Edward, C., R.;
Shepherd, Timothy, Alan y
Zimmerman, Dennis, Michael

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de ciclopentil sulfonamida.

5 La presente invención se refiere a la potenciación de la función del receptor de glutamato usando algunos derivados de ciclopentil sulfonamida. Esta se refiere también a nuevos derivados de ciclopentil sulfonamida, a los procedimientos para su preparación y a las composiciones farmacéuticas que los contienen,

10 En el sistema nervioso central de los mamíferos (SNC), la transmisión de los impulsos nerviosos está controlada por la interacción entre un neurotransmisor, que se libera mediante una neurona emisora, y un receptor superficial en una neurona receptora, que produce la excitación de esta neurona receptora. L-glutamato, que es el neurotransmisor más abundante en el SNC, media la ruta excitadora principal en mamíferos, y se denomina como aminoácido excitador. Los receptores que responden al glutamato se denominan receptores de aminoácido excitador (receptores AAE). Véanse Watkins y Evans, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 21, 165 (1981); Monaghan, Bridges, y Cotman, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 29, 365 (1989); Watkins, Krogsgaard-Larsen, y Honore, Trans. Pharm. Sci., 11, 25 (1990). Los aminoácidos excitadores son de la mayor importancia fisiológica, jugando un papel en una variedad de procesos fisiológicos, tales como la potenciación a largo plazo (aprendizaje y memoria), el desarrollo de la plasticidad sináptica, el control motor, la respiración, la regulación cardiovascular, y la percepción sensorial.

20 Los receptores de los aminoácidos excitadores se clasifican en dos tipos generales. Los receptores que se acoplan directamente a la apertura de los canales catiónicos en la membrana celular de las neuronas se denominan "ionotrópicos". Este tipo de receptor se ha subdividido en al menos tres subtipos, que se definen por las acciones despolarizantes de los agonistas selectivos N-metil-D-aspartato (NMDA), ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metiloxazol-4-propiónico (AMPA), y ácido kaínico (KA). El segundo tipo general de receptor es la proteína-G o segundo receptor de aminoácido excitador "metabotrópico" enlazado con el mensajero. Este segundo tipo se acopla a múltiples sistemas de segundo mensajero que conducen a una hidrólisis mejorada del fosfoinosítido, la activación de la fosfolipasa D, aumentos o disminuciones en la formación del AMP-c, y cambios en la función del canal iónico. Schoepp y Conn, Trends in Pharmacol. Sci., 14, 13 (1993). Ambos tipos de receptores parecen no sólo mediar la transmisión sináptica normal a lo largo de las rutas excitadoras, sino que también participan en la modificación de las conexiones sinápticas durante el desarrollo y durante toda la vida. Schoepp, Bockaert, y Sladeczek, Trends in Pharmacol. Sci., 11, 508 (1990); McDonald y Jonhson, Brain Research Reviews, 15, 41 (1990).

35 Los receptores AMPA se ensamblan a partir de cuatro subunidades de proteína conocidas como GluR1 a GluR4, mientras que los receptores del ácido kaínico se ensamblan a partir de las subunidades GluR5 a GluR7, y KA-1 y KA-2. Wong y Mayer, Molecular Pharmacology 44; 505-510, 1993. No se conoce todavía cómo se combinan estas subunidades en estado natural. Sin embargo, se han elucidado las estructuras de algunas variantes humanas de cada subunidad, y se han clonado las líneas celulares que expresan variantes de las subunidades e incorporado en los sistemas de ensayo diseñados para identificar los compuestos que enlazan o interactúan con los mismos, y por tanto que pueden modular su función. De esta manera, la solicitud de patente europea, con número de publicación EP-A2-0574257 describe las variantes de las subunidades humanas GluR1B, GluR2B, GluR3A y GluR3B. La solicitud de patente europea con número de publicación EP-A1-0583917 describe la variante de la subunidad humana GluR4B.

45 Una propiedad distintiva de los receptores AMPA y del ácido kaínico es su rápida desactivación y desensibilización al glutamato. Yamada y Tang, The Journal of Neuroscience, Septiembre de 1993, 13(9): 3904-3915 y Kathryn M. Partin, J. Neuroscience, 1 de Noviembre de 1996, 16(21): 6634-6647. Las implicaciones fisiológicas de la rápida desensibilización y desactivación, si existen, no se comprenden completamente.

50 Es conocido que la rápida desensibilización y desactivación de los receptores AMPA y/o del ácido kaínico al glutamato puede inhibirse usando diversos compuestos. Esta acción de estos compuestos se denomina a menudo como alternativa como "potenciación" de los receptores. Uno de dicho compuestos, que potencia selectivamente la función del receptor AMPA, es ciclotiazida. Partin y col., Neuron. Vol. 11, 1069-1082, 1993. Los compuestos que potencia los receptores AMPA, similares a ciclotiazida, se denominan a menudo como ampaquinas.

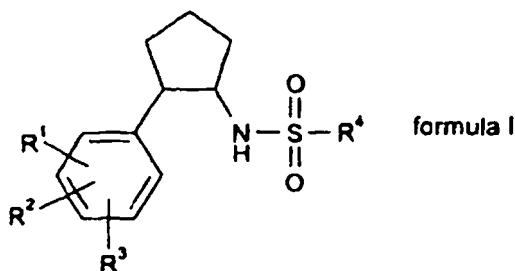
55 La Solicitud de Patente Internacional con Número de Publicación WO 9625926 describe un grupo de feniltioalquil-sulfonamidas, los S-óxidos y homólogos, que se dice que potencian las corrientes de membrana inducidas por el ácido kaínico y el AMPA.

60 Se ha demostrado que las ampaquinas mejoran la memoria en una variedad de ensayos animales. Staubli y col., Proc. Natl. Acad. Sci., Vol. 91, pp 777-781, 1994, Neurobiology, y Arai y col., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 278: 627-638, 1996.

Adicionalmente, se han descrito algunos derivados de sulfonamida que potencia la función del receptor de glutamato en un mamífero en la Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO 98/33496 publicada el 6 de Agosto de 1998, y la Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO 99/43285 publicada el 2 de Septiembre de 1999.

65 Se ha encontrado que los derivados de ciclopentilo de la presente invención son potenciadores sorprendentemente potentes de la función del receptor de glutamato.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I:



en la que R¹, R², R³ y R⁴ son tal como se define en la Reivindicación 1 a continuación, o una farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención proporciona también compuestos seleccionados entre el grupo constituido por

ácido [2-(4'-cianometil-bifenil-4-il)-ciclopentil]-amida (+,-) trans propano-2-sulfónico;

ácido {2-[4'-(2-amino-etil)-bifenil-4-il]-ciclopentil}-amida (+,-) trans propano-2-sulfónico;

ácido {2-[4-(1-oxo-indan-5-il)-fenil]-ciclopentil}-amida (+,-) cis propano-2-sulfónico;

ácido (+,-)-cis-4'-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-bifenil-4-carboxílico;

ácido (+,-) trans 4'-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-bifenil-4-carboxílico;

metil éster del ácido (+,-) cis-N-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-fenil}-tereftalámico;

metil éster del ácido (+,-)-cis-N-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-fenil}-isofталámico;

(+,-)-cis-4-acetilamino-N-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-fenil}-benzamida;

(+,-)-cis 3-acetilamino-N-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-fenil}-benzamida;

(+,-)-cis-N-metil-N'-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-fenil}-isofталamida;

(+,-)-cis-N-metil-N'-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-fenil}-tereftalamida;

terc-butil éster del ácido (+,-)-cis-(4-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-fenil}carbamoil-fenil)-carbámico;

terc-butil éster del ácido (+,-)-cis-(3-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-fenil}carbamoil-fenil)-carbámico; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Adicionalmente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I o un compuesto de acuerdo con la reivindicación 26; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en la función potenciadora del receptor de glutamato.

La invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas que comprenden, un compuesto de fórmula I o un compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

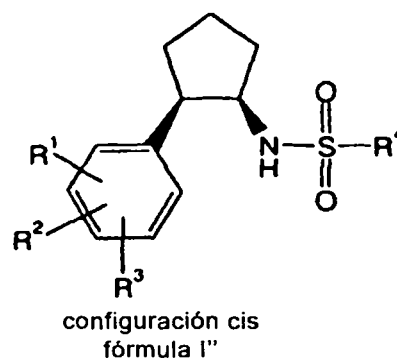
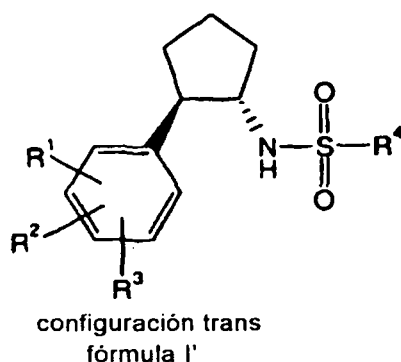
De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o un compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los trastornos cognitivos en un paciente, o para el tratamiento de los déficits cognitivos asociados con psicosis en un paciente.

Esta invención abarca también intermedios nuevos, y los procedimientos para la síntesis de los compuestos de fórmula I o un compuesto de acuerdo con la reivindicación 26.

En esta memoria, el término "función potenciadora del receptor de glutamato" se refiere a cualquier aumento en la capacidad de respuesta de los receptores de glutamato, por ejemplo los receptores AMPA, para glutamato o un agonista, e incluye, pero no se limita a la inhibición de la rápida desensibilización o desactivación de los receptores AMPA al glutamato.

Pueden tratarse o evitarse una amplia variedad de dolencias mediante los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables a través de su acción como potenciadores de la función del receptor de glutamato. Dichas dolencias incluyen aquellas asociadas con la hipofunción del glutamato, tales como los trastornos psiquiátricos y neurológicos, por ejemplo, los trastornos cognitivos y los trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer; demencias relacionadas con la edad, desequilibrios de memoria inducidos por la edad; déficits cognitivos debidos al autismo, síndrome de Down y otros trastornos del sistema central con comienzo en la infancia, déficits cognitivos tras terapia electroconvulsiva, trastornos del movimiento tales como disquinesia tardía, corea de Huntington, mioclonos, distonia, espasticidad, y enfermedad de Parkinson, inversión de estados inducidos por fármacos (tales como cocaína, anfetaminas, estados inducidos por el alcohol); depresión; trastorno de déficit de atención; trastorno de déficit de atención con hiperactividad; psicosis; déficits cognitivos asociados con psicosis, psicosis inducida por sustancias, apoplejía, y disfunción sexual. Los compuestos de fórmula I pueden ser también útiles para mejorar la memoria (a corto plazo y a largo plazo) y la capacidad de aprendizaje. La presente invención proporciona el uso de compuestos de fórmula I para el tratamiento de cada una de estas dolencias.

Se entiende que los compuestos trans y cis de fórmulas I' y I'' tal como se representan a continuación se incluyen dentro del alcance de la presente invención, incluyendo los enantiómeros individuales de los mismos:



Tal como se usa en el presente documento, el término “heterociclo” se refiere a un anillo estable heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros que está saturado o insaturado, y está constituido por átomos de carbono y entre uno y tres heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno o azufre, y en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente, y el heteroátomo de nitrógeno puede cuaternizarse opcionalmente y que incluye un grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está fusionado a un anillo de benceno. El anillo heterocíclico puede enlazarse a cualquier heteroátomo o átomo de carbono lo que da como resultado una estructura estable.

Los ejemplos de dichos heterociclos incluyen piperidinilo, piperazinilo, azepinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolilino, imidazolidinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, tiadiazolilo, benzopiranilo, benzotiazolilo, benzoazolilo, furilo, tetrahydrofurilo, tetrahidropiranilo, tienilo, benzotienilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, oxadiazolilo, triazolilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, y similares.

Tal como se usa en el presente documento, los términos “halógeno”, “halo”, “haluro” o Hal se refieren a un átomo de cloro, bromo, yodo o flúor, a no ser que se especifique otra cosa.

Tal como se usa en el presente documento el término “alquilo (C1-6)” se refiere a cadenas alifáticas saturadas, monovalentes, lineales o ramificadas de 1 a 6 átomos de carbono e incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, y hexilo. El término “alquilo (C1-6)” incluye dentro de su definición el término “alquilo (C1-4)”.

Tal como se usa en el presente documento, el término “alqueno (C2-6)” se refiere a una cadena alifática insaturada, monovalente, lineal o ramificada que tiene entre dos y seis átomos de carbono. Los grupos alqueno (C2-6) típicos incluyen etenilo (conocido también como vinilo), 1-metilenilo, 1-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 1-hexenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, y similares. El término “alqueno (C2-6)” incluye dentro de su definición el término “alqueno (C2-4)”.

Tal como se usa en el presente documento, el término “alcoxi (C1-6)” se refiere a una cadena de alquilo lineal o ramificado que tiene entre uno y seis átomos de carbono enlazados a un átomo de oxígeno. Los grupos alcoxi (C1-6) incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, pentoxi y similares. El término “alcoxi (C1-6)” incluye dentro de su definición el término “alcoxi (C1-4)”.

Tal como se usa en el presente documento, el término “Me” se refiere a un grupo metilo, el término “Et” se refiere a un grupo etilo, el término “Pr” se refiere a un grupo propilo, el término “iPr” se refiere a un grupo isopropilo y el término “Ph” se refiere a un grupo fenilo.

- 5 La presente invención incluye las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos definidos por la fórmula I. Un compuesto de esta invención puede poseer grupos funcionales suficientemente ácidos, suficientemente básicos, o ambos, y de acuerdo con esto reaccionar con cualquiera de numerosas bases orgánicas e inorgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable.
- 10 El término “sal farmacéuticamente aceptable” tal como se usa en el presente documento, se refiere a las sales de los compuestos de fórmula I que son sustancialmente no tóxicas para los organismos vivos. Las sales farmacéuticamente aceptables típicas incluyen aquellas sales preparadas mediante reacción de los compuestos de la presente invención con un mineral o ácido orgánico farmacéuticamente aceptable. Dichas sales se conocen también como sales de adición de ácido. Dichas sales incluyen las sales farmacéuticamente aceptables relacionadas en el Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977) que las personas expertas conocen.

Los ácidos comúnmente empleados para formar sales de adición de ácido son ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido iodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido *p*-toluensulfónico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido oxálico, ácido *p*-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético, y similares. Los ejemplos de dichas sales farmacéuticamente aceptables son el sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrógenofosfato, dihidrógenofosfato, metafosfato, pirofosfato, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprato, caprilato, acrilato, ascorbato, formiato, clorhidrato, diclorhidrato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, propionato, fenilpropionato, salicilato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, malato, maleato, hidroximaleato, mandelato, nicotinato, isonicotinato, cinnamato, hipurato, nitrato, ftalato, tereftalato, butina-1,4-dioato, butina-1,4-dicarboxilato, hexina-1,4-dicarboxilato, hexina-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, dinitrobenzoato, *o*-acetoxibenzoato, naftaleno-2-benzoato, ftalato, *p*-toluenosulfonato, *p*-bromobencenosulfonato, *p*-clorobencenosulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, trifluoroacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, α -hidroxibutirato, glicolato, tartrato, bencenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, propanosulfonato, hidroxietanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato, tartrato y similares. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables preferidas son aquellas formadas con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, y aquellas formadas con ácidos orgánicos tales como ácido maleico, ácido oxálico y ácido metanosulfónico.

35 Las sales de adición de base incluyen aquellas derivadas de bases inorgánicas, tales como amonio o álcalis o hidróxidos metálicos alcalinotérreos, carbonatos, bicarbonatos, y similares. Dichas bases útiles en la preparación de las sales de esta invención incluyen de esta manera hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de calcio, carbonato de calcio, y similares. Las formas de sales de potasio y sodio son particularmente preferidas.

40 Debería reconocerse que el contraíón concreto que forma parte de cualquier sal de esta invención no tiene usualmente naturaleza crítica, siempre que la sal como un todo sea farmacológicamente aceptable y siempre que el contraíón no contribuya con calidades no deseadas a la sal como un todo. Se entiende adicionalmente que las sales anteriores pueden formar hidratos o existir en forma sustancialmente anhidra.

45 Tal como se usa en el presente documento, el término “estereoisómero” se refiere a un compuesto fabricado de los mismos átomos enlazados por los mismos enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales que no son intercambiables. Las estructuras tridimensionales se denominan configuraciones. Tal como se usa en el presente documento, el término “enantiómero” se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí. El término “centro quiral” se refiere a un átomo de carbono al cual se enlazan cuatro grupos diferentes. Tal como se usa en el presente documento, el término “diastereómeros” se refiere a estereoisómeros que no son enantiómeros. Adicionalmente, dos diastereómeros que tienen una configuración diferente en un único centro quiral se denominan en el presente documento como “epímeros”. Los términos “racemato”, “mezcla racémica” o “modificación racémica” se refieren a una mezcla de partes iguales de enantiómeros.

55 El término “enriquecimiento enantiomérico” tal como se usa en el presente documento se refiere al aumento en la cantidad de un enantiómero en comparación con el otro. Un procedimiento conveniente para expresar el enriquecimiento enantiomérico conseguido es el concepto de exceso enantiomérico, o “ee”, que se encuentra usando la siguiente ecuación:

$$ee = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100$$

65 en la que E^1 es la cantidad del primer enantiómero y E^2 es la cantidad del segundo enantiómero. De esta manera, si la relación inicial de los dos enantiómeros es 50:50, tal como está presente en una mezcla racémica, y se consigue un enriquecimiento enantiomérico suficiente para producir una relación final de 70:30, el ee con respecto al primer

enantiómero es del 40%. Sin embargo, si la relación final es 90:10, el ee con respecto al primer enantiómero es del 80%. Se prefiere un ee mayor de un 90%, es más preferido un ee de un 95% y es más especialmente preferido un ee mayor de un 99%.

Una persona experta en la técnica determina fácilmente el enriquecimiento enantiomérico usando técnicas y procedimientos convencionales, tales como la cromatografía líquida de alto rendimiento o de gas con una columna quirál. Adicionalmente, una persona experta en la técnica lleva a cabo similarmente la separación y el aislamiento de los compuestos de la presente invención en sus enantiómeros individuales usando técnicas y procedimientos estándar, tales como cromatografía líquida de alto rendimiento o de gas con una columna quirál, u otras técnicas de resolución estándar. La elección de la columna quirál apropiada, el eluyente y las condiciones necesarias para efectuar la separación de los pares enantioméricos está claramente dentro del conocimiento de una persona normalmente experta en la técnica. Adicionalmente, pueden resolverse los enantiómeros de los compuesto de la presente invención usando técnicas convencionales tales como las descritas por J. Jacques, y col., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981, y E. L. Eliel y S. H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", (Wiley, Interscience 1994), y la Solicitud de Patente Europea No. EP-A-838448, publicada el 29 de Abril de 1998.

Algunos de los compuestos de la presente invención tienen uno o más centros quirales y pueden existir en una variedad de configuraciones estereoisoméricas. Como consecuencia de estos centros quirales, los compuestos de la presente invención se producen como racematos, mezclas de enantiómeros y como enantiómeros individuales, así como diastereómeros y mezclas de diastereómeros. Todos los mencionados racematos, enantiómeros, y diastereómeros están comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

Los términos "R" y "S" se usan en el presente documento tal como se usan comúnmente en la química orgánica para denotar la configuración específica de un centro quirál. El término "R" (diestro) se refiere a la configuración de un centro quirál con una relación horaria de prioridades de grupo (del mayor al segundo inferior) cuando se observa a lo largo del enlace del grupo de prioridad menor. El término "S" (sinistro) se refiere a la configuración de un centro quirál con una relación antihoraria de prioridades de grupo (del mayor al segundo inferior) cuando se observa a lo largo del enlace del grupo de prioridad menor. La prioridad de los grupos se basa en su número atómico (en el orden de disminución del número atómico). Un listado parcial de prioridades y una descripción de la estereoquímica está contenida en "Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice", (J. H. Fletcher, y col., eds., 1974) en las páginas 103-120.

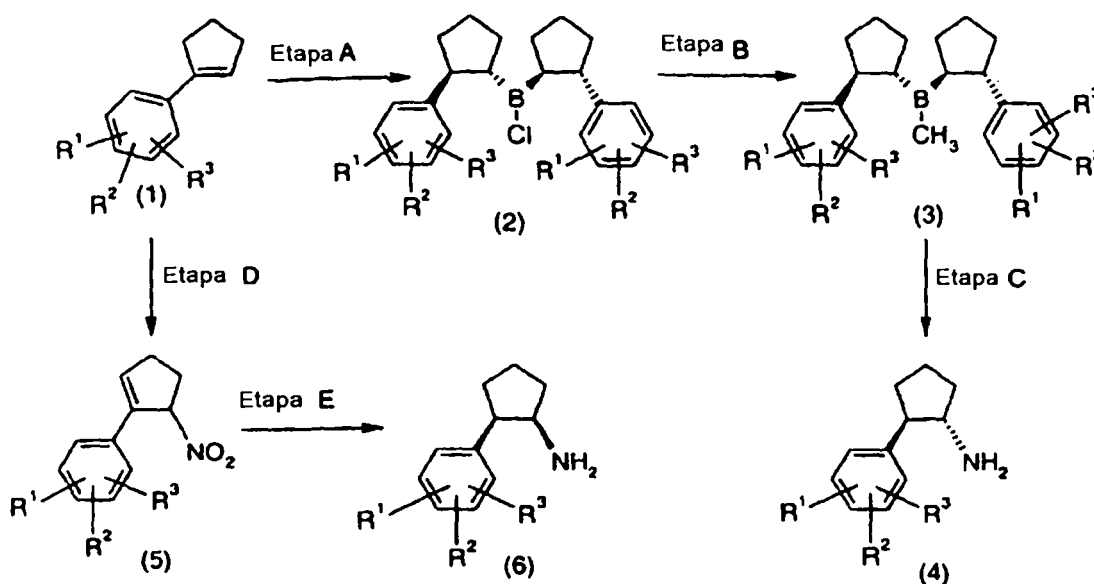
La designación "" se refiere a un enlace que sobresale hacia delante hacia el exterior del plano de la página.

La designación "" se refiere a un enlace que sobresale hacia atrás hacia el exterior del plano de la página.

La designación "" se refiere a un enlace en el que no está definida la estereoquímica.

Los compuestos de estructura (4) y (6) se pueden preparar siguiendo los procedimientos que se muestran en el Esquema I a continuación. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para una persona experta en la técnica. Todos los sustituyentes, a no ser que se especifique otra cosa son tal como se han definido anteriormente.

Esquema I



En la etapa A del Esquema I, el ciclopenteno de estructura (1) se convierte en el borano de estructura (2) bajo condiciones estándar. Por ejemplo, se disolvió el ciclopenteno (1) en un solvente orgánico adecuado, tal como cloruro de metileno seco bajo una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a aproximadamente 0°C. Se trató la solución con aproximadamente 0,5 equivalentes de sulfuro de monocloroborano-metilo. Se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 8 a 16 horas. Se eliminó el solvente bajo vacío bajo una atmósfera de nitrógeno para proporcionar el borano (2).

En la etapa B del Esquema I, se metiló el borano (2) para proporcionar el metilborano de estructura (3). Por ejemplo, se disolvió el borano (2) en un solvente orgánico adecuado, tal como hexanos secos bajo una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la solución a aproximadamente 0°C y se trató con aproximadamente 0,3 equivalentes de trimetilaluminio en hexanos. Se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 1,5 horas. Dio como resultado un precipitado y se transfirió el sobrenadante mediante cánula a un embudo separador purgado con nitrógeno que contenía solución acuosa saturada de cloruro de amonio. A continuación se transfirió la fase orgánica mediante cánula a un matraz que contenía sulfato de sodio anhidro. A continuación se transfirió la solución orgánica mediante cánula a un matraz seco lavado con nitrógeno y se eliminó el solvente bajo vacío en presencia de una atmósfera de nitrógeno para proporcionar el borano metilado (3).

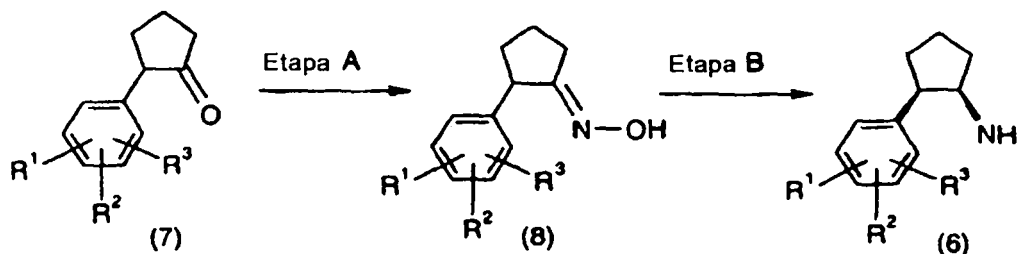
En la etapa C del Esquema I, se hidrolizó el borano metilado hasta la trans-ciclopentilamina de estructura (4). Por ejemplo, se disolvió el borano metilado (3) en un solvente orgánico adecuado, tal como tetrahidrofurano seco y se trató con precaución en porciones pequeñas con un exceso ligero de ácido hidroxilamina-O-sulfónico (denominado en el presente documento como "HAS") disuelto en tetrahidrofurano. La reacción es exotérmica. Después de completar la adición, se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 24 horas y a continuación se filtró. Se concentró el filtrado bajo vacío y se trató el residuo con HCl concentrado:metanol:agua:dietil éter (30:15:20:60, en volumen). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. Se separaron las capas, se lavó la fase orgánica con agua y se combinó el lavado acuoso con la fase acuosa. Se enfrió la fase acuosa hasta aproximadamente 0°C, se añadió el dietil éter y se hizo básica la fase acuosa con hidróxido de sodio. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con dietil éter y acetato de etilo. Se combinaron la fase orgánica y los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo vacío para proporcionar la ciclopentilamina (4).

En la etapa D del Esquema I, se nitró el ciclopenteno de estructura (1) bajo condiciones estándar para proporcionar el compuesto de estructura (5). Véase por ejemplo el procedimiento descrito por F. G. Bordwell, y col., J. Org. Chem., 1765.

En la etapa E del Esquema I, se redujo el compuesto nitrado de estructura (5) bajo condiciones estándar para proporcionar la amina de estructura (6). Por ejemplo, se disolvió el compuesto (5) en un solvente orgánico adecuado, tal como etanol, tratado con un catalizador de hidrogenación adecuado, tal como paladio o carbono, se colocó la solución bajo hidrógeno a aproximadamente 413,69 kPa (60 psi). Tras aproximadamente 8 a 16 horas, se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado bajo vacío para proporcionar el compuesto (6).

Se puede preparar el compuesto de estructura (6) mediante los procedimientos alternativos que se muestran en los Esquemas IA y IB a continuación. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para una persona normalmente experta en la técnica. Todos los sustituyentes, a no ser que se especifique otra cosa son tal como se ha definido anteriormente.

Esquema IA

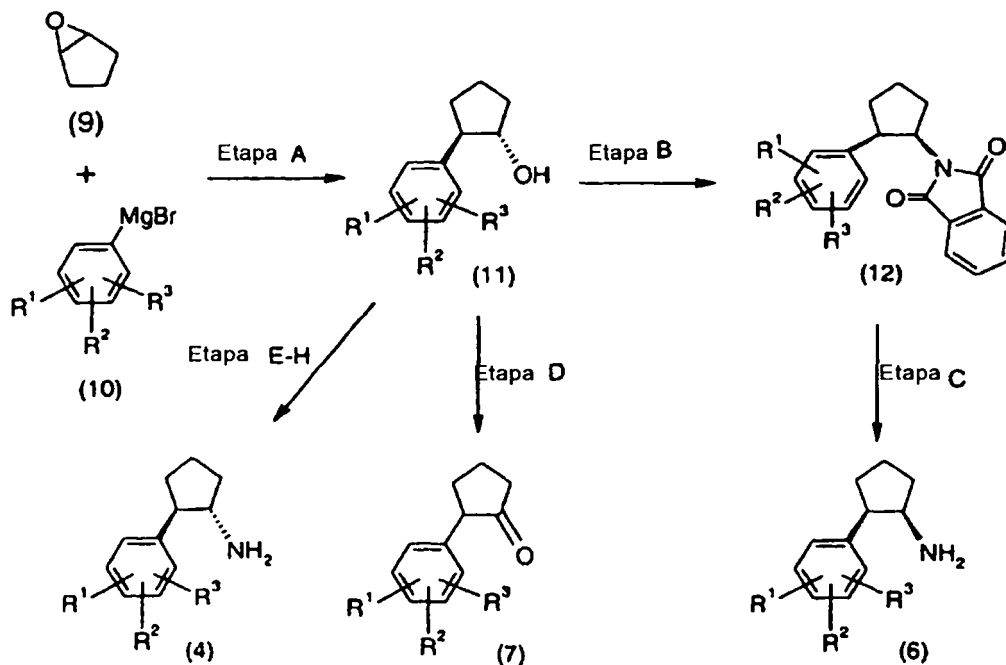


En la etapa A del Esquema IA, se convirtió el ciclopentano de estructura (7) en la correspondiente oxima de estructura (8) bajo condiciones bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, se disolvió la ciclopentanona (7) en un solvente orgánico adecuado tal como etanol, tratado con aproximadamente 2 equivalentes de hidróxido de sodio acuoso y aproximadamente 1,5 equivalentes de clorhidrato de hidroxilamina. Se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 8 a 16 horas a temperatura ambiente. A continuación se diluyó ésta con agua y se recogió la oxima precipitada (8) mediante filtración y se secó bajo vacío a aproximadamente 35°C.

En la etapa B del Esquema IA, se hidrogenó la oxima (8) bajo condiciones estándar para proporcionar la amina de estructura (6). Por ejemplo, se disolvió la oxima (8) en un solvente orgánico adecuado, tal como etanol, se trató

con un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbono, y se colocó bajo hidrógeno a aproximadamente 413,69 kPa (60 psi). Se llevó a cabo la hidrogenación a aproximadamente 40°C durante aproximadamente 8 a 16 horas. A continuación se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado bajo vacío para proporcionar la amina (8).

Esquema IB



En la etapa A del Esquema IB, se acopló el epóxido (9) con el reactivo de Grignard para proporcionar el alcohol (11). Por ejemplo, se disolvió el reactivo de Grignard (10) en un solvente orgánico adecuado, tal como tetrahidrofurano y se trató con una cantidad catalítica de ioduro de cobre. A esta solución se le añadió lentamente el epóxido (9) disuelto en tetrahidrofurano. La reacción es exotérmica. Se agitó la reacción hasta que la temperatura alcanzó la temperatura ambiente y a continuación se detuvo rápidamente con cloruro de amonio acuoso. La reacción detenida rápidamente se extrajo con un solvente orgánico adecuado, tal como dietil éter. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con cloruro de amonio acuoso, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo vacío para proporcionar el alcohol (11).

En la etapa B del Esquema IB, el alcohol (11) se convirtió en el compuesto de estructura (12) bajo condiciones estándar bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, aproximadamente un equivalente de trifenilfosfina se disolvió en un solvente orgánico adecuado, tal como tetrahidrofurano. Se enfrió la solución hasta aproximadamente 0°C y se añadió gota a gota a la solución una solución de aproximadamente un equivalente de azodicarboxilato de diisopropilo en tetrahidrofurano con agitación. A esta mezcla de reacción se le añadió aproximadamente un equivalente de ftalimida seguido por la adición de aproximadamente un equivalente del alcohol (11) disuelto en tetrahidrofurano manteniendo la temperatura entre aproximadamente 5°C y 0°C. A continuación se agitó la reacción a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 4 horas, se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 4 a 12 horas. A continuación se detuvo rápidamente la reacción con agua y se extrajo con un solvente orgánico adecuado, tal como cloroformo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo vacío para proporcionar el compuesto (12).

En la etapa C del Esquema IB, se convirtió el compuesto (12) en el compuesto (6) en una reacción de intercambio bien conocida en la técnica. Por ejemplo, se disolvió el compuesto (12) en un solvente orgánico adecuado, tal como tolueno, y se añadió gota a gota un exceso de hidrazina anhidra durante aproximadamente 15 minutos con agitación. Se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente una hora a temperatura ambiente y a continuación se calentó a aproximadamente 90-95°C durante aproximadamente 6 horas. A continuación se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se filtró, se enjuagó el precipitado con tolueno, se combinaron los filtrados, y se concentraron bajo vacío para proporcionar el compuesto (6).

Alternativamente, el compuesto (12) se disolvió en 2-aminoetanol y se calentó hasta aproximadamente 80-90°C durante de 1 a 2 horas. A continuación la reacción se diluyó con dietil éter, se lavó con solución diluida de hidróxido de sodio, salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró para proporcionar el compuesto (6).

En la etapa D del Esquema IB, se oxidó el compuesto (11) hasta la cetona de estructura (7) bajo condiciones estándar bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, se añadió gota a gota el compuesto (11) a una suspensión de

un exceso de clorocromato de piridinio en un solvente orgánico adecuado, tal como cloruro de metileno. Se agitó la reacción durante aproximadamente 8 a 48 horas a temperatura ambiente. A continuación se diluyó ésta con dietil éter, se filtró a través de un parche de gel de sílice y se concentró el filtrado bajo vacío para proporcionar el compuesto bruto (7). Este material puede purificarse mediante técnicas convencionales, tales como cromatografía instantánea sobre gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como acetato de etilo/hexano.

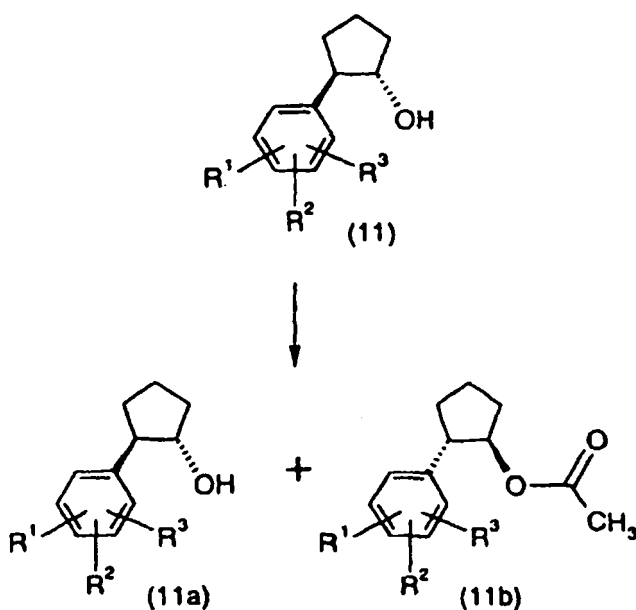
En las etapas E a H del Esquema IB, el compuesto (11) se convirtió en la amina (4) usando técnicas convencionales y reacciones bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, en la etapa E, se sometió el compuesto (11) a las condiciones de Mitsunobu para proporcionar el derivado de cis-benzoato. Más específicamente, se disolvió el compuesto (11) en un solvente orgánico adecuado, tal como THF y se combinó con aproximadamente 1,05 equivalentes de azodicarboxilato de dietilo (denominado en el presente documento como "DEAD"), aproximadamente 1,2 equivalentes de ácido benzoico y aproximadamente 1,2 equivalentes de trifenilfosfina a aproximadamente 0°C. Se agitó la reacción durante aproximadamente 2 horas, se dejó calentar a temperatura ambiente y a continuación se concentró bajo vacío. El residuo bruto puede purificarse mediante cromatografía sobre gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como hexanos/cloruro de metileno para proporcionar el derivado de cis-benzoato.

En la etapa F del Esquema IB, se hidrolizó el cis-benzoato bajo condiciones estándar para proporcionar el cis-alcohol. Por ejemplo, se combinó el cis-benzoato con NaOH/metanol al 5% y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas. A continuación se concentró la mezcla de reacción bajo vacío, se disolvió el residuo en un solvente orgánico adecuado, tal como dietil éter, que se lavó con agua. A continuación la fase orgánica se secó sobre carbonato de potasio, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo puede purificarse mediante cromatografía sobre gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como hexanos/cloruro de metileno, para proporcionar el cis-alcohol.

En la etapa G del Esquema IB, el cis-alcohol se convirtió en el derivado de ftalimida de una manera análoga a la del procedimiento descrito anteriormente en la etapa B del Esquema IB.

En la etapa H del Esquema IB, el derivado de ftalimida se convirtió en la trans-amina (4) de una manera análoga a la del procedimiento descrito en la etapa C del Esquema IB.

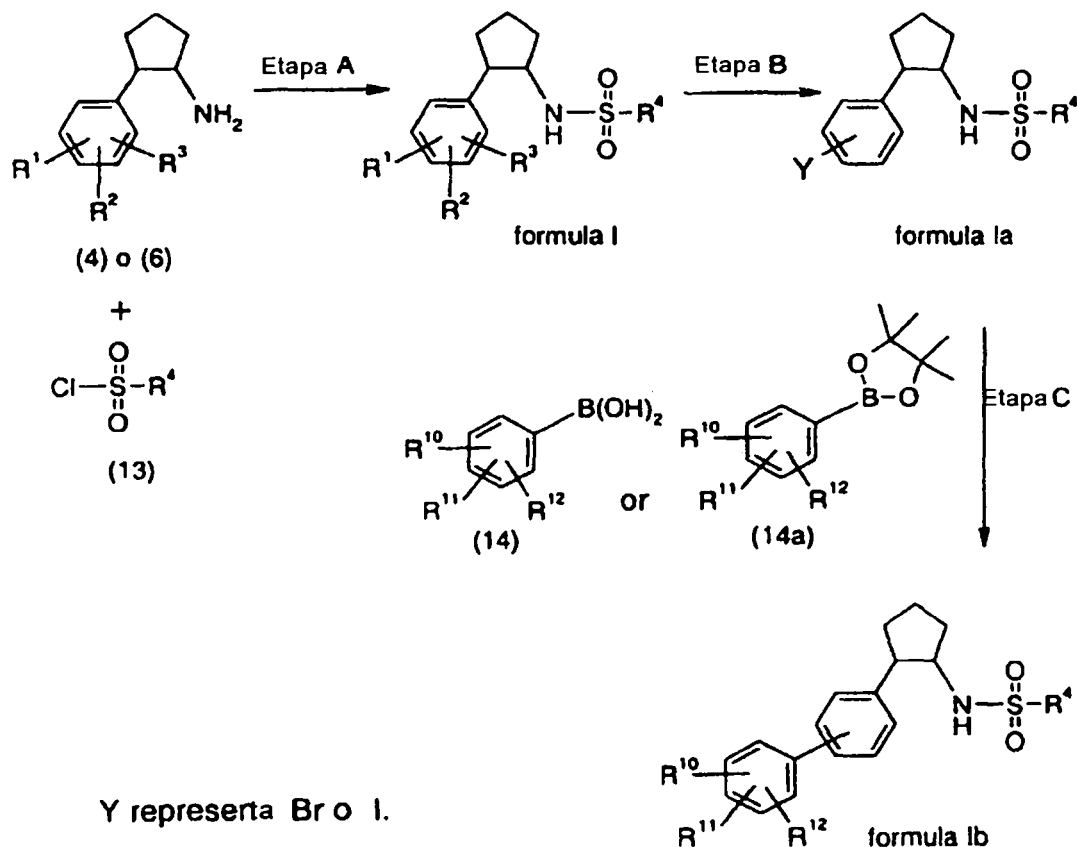
Esquema IC



En el Esquema IC, el compuesto (11) se sometió a una resolución enzimática para proporcionar el alcohol ópticamente activo sin reaccionar (11a) y el acetato ópticamente activo (11b). Por ejemplo, véase el procedimiento descrito por Seemayer y Schneider, Recl. Trav. Chim. Países Bajos, 110, 171-174 (1991), "Enzymatic Hydrolysis and Esterification. Routes to Optically Pure Cyclopentanol". Más específicamente, se disolvió el alcohol (11) en un solvente orgánico adecuado, tal como terc-butil metil éter y se combinó con un enzima adecuado; tal como B lipasa de *Candida antarctica*. Con agitación, se añadieron aproximadamente de 0,5 a aproximadamente 0,6 equivalentes de acetato de vinilo y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante aproximadamente de 2 a 4 horas. A continuación se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado bajo vacío para proporcionar una mezcla del alcohol ópticamente activo (11a) y el acetato ópticamente activo (11b). A continuación estos compuestos se separaron fácilmente entre sí usando las técnicas convencionales bien conocidas en la técnica, tales como la cromatografía instantánea sobre gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como acetato de etilo/hexano.

Los compuestos de fórmulas I, Ia', Ia'', y Ib pueden prepararse siguiendo los procedimientos que se muestran en los Esquemas II y IIA a continuación. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para una persona normalmente experta en la técnica. Todos los sustituyentes, a no ser que se especifique otra cosa son tal como se ha definido anteriormente.

Esquema II



En la etapa A del Esquema II, se sulfonilo el compuesto (4) ó (6) con cloruro de sulfonilo (13) bajo condiciones bien conocidas en la técnica para proporcionar la sulfonamida de fórmula (Ia). Por ejemplo, se disolvió el compuesto (4) ó (6) en un solvente orgánico adecuado, tal como cloruro de metileno y se enfrió hasta aproximadamente 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron aproximadamente 1,1 equivalentes de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) seguido por la adición gota a gota de aproximadamente 1,1 equivalentes de un cloruro de sulfonilo (13). A continuación se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 8 a 24 horas. Se pueden añadir opcionalmente pequeñas cantidades adicionales de DBU y cloruro de sulfonilo en cantidades equivalentes según sea necesario con el fin de conducir a la reacción a la finalización. Puede agitarse la reacción durante 8 a 48 horas más después que se añaden las cantidades adicionales de DBU y cloruro de sulfonilo (13). A continuación se diluyó la mezcla de reacción con un solvente orgánico adecuado, tal como cloruro de metileno y se lavó con HCl 1N. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío para proporcionar el compuesto bruto de fórmula I. Este material bruto puede purificarse mediante técnicas convencionales, tales como cromatografía instantánea o cromatografía radial sobre gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como cloruro de metileno/acetato de etilo.

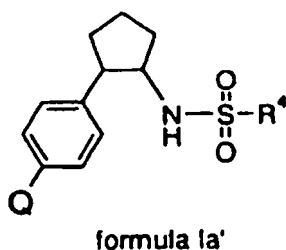
En la etapa B del Esquema II, el compuesto de fórmula I en el que R¹, R² y R³ representan hidrógeno puede convertirse en el compuesto de fórmula Ia en el que Y representa yodo. Por ejemplo, se disolvió el compuesto de fórmula I en un solvente adecuado, tal como ácido acético glacial. A esta solución se le añadió ácido sulfúrico concentrado seguido por aproximadamente 0,5 equivalentes de yodo y aproximadamente 0,4 equivalentes de pentóxido de diyodo. Se protegió la mezcla de reacción de la luz y se calentó a aproximadamente 90°C durante aproximadamente 22 horas. A continuación se trató lentamente la mezcla de reacción con solución acuosa de bisulfito de sodio al 10%, se enfrió hasta 0°C durante aproximadamente una hora y se recogió el precipitado mediante filtración. Se disolvió el precipitado en un solvente orgánico adecuado, tal como dietil éter caliente y a continuación se lavó con agua, bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío para proporcionar el compuesto de yodo de fórmula Ia. Alternativamente, uno de R¹, R² o R³ puede representar Br en la etapa A del Esquema II.

En la etapa C del Esquema II, los compuestos de fórmula Ia, en los que Y representa Br o I, pueden convertirse en los compuestos de fórmula Ib bajo condiciones bien conocidas en la técnica, tales como mediante reacción con un

ácido borónico (14) o éster borónico (14a) apropiado en los que R^{10} , R^{11} y R^{12} representan cada uno individualmente hidrógeno, halógeno, CF_3 , CN , NO_2 , NH_2 , alquilo (C1-6), alcoxilo (C1-6), $-(CH_2)_nNHSO_2R^5$, $-(CH_2)_nNHC(=O)R^5$, ó $-SO_2R^5$. Véase por ejemplo; Publicación Internacional Número WO 98/33496, publicada el 6 de Agosto de 1998, la descripción de la cual se incorpora por tanto por referencia. Adicionalmente, véase Suzuki, A., Journal of Organometallic Chemistry, 576, 147-168 (1999), y Miyaura y Suzuki, Chemical Review, 95, 2457-2483 (1995) par los ejemplos de las reacciones y condiciones de acoplamiento de tipo Suzuki. Más específicamente, la reacción se llevó a cabo convenientemente en presencia de un catalizador de tetrakis (trialkilfosfina)paladio(0), tal como tetrakis (trifenilfosfina) paladio(0) y una base tal como carbonato de potasio. Los solventes adecuados para la reacción incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno. La temperatura a la cual la reacción se lleva a cabo está convenientemente en el intervalo de 0 a 150°C, preferiblemente de 75 a 120°C. Alternativamente, puede llevarse a cabo la reacción de acoplamiento usando diacetato de paladio con un solvente orgánico adecuado, tal como n-propanol o acetona. Véase por ejemplo, Organic Synthesis 1998, 75, 61; Goodson, F. E.; Wallow, T. I.; Novak, B. M. y Organic Synthesis 1998, 75, 53; Huff, B. E.; Koenig, T. M.; Mitchell, D.; Staszak, M. A. en el que se emplean condiciones análogas de acoplamiento.

Más específicamente, por ejemplo, se disolvieron un compuesto de fórmula Ia y aproximadamente 1,2 equivalentes de ácido borónico (14) o éster borónico (14a) en un solvente orgánico adecuado, tal como n-propanol. Se añadieron aproximadamente 1,2 equivalentes de carbonato de potasio en agua, seguido por una cantidad catalítica de acetato de paladio. Se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante aproximadamente 4 horas, se filtró y se enjuagó el sólido con acetato de etilo. Se combinaron los filtrados, se diluyeron con más acetato de etilo, y se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. A continuación la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró bajo vacío para proporcionar el producto bruto de fórmula Ib. A continuación puede purificarse este material bruto mediante técnicas bien conocidas en la técnica, tales como la cromatografía instantánea o la cromatografía radial sobre gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como cloruro de metileno/acetato de etilo o cromatografía en fase inversa sobre una columna C18 con un eluyente adecuado, tal como solución acuosa de acetonitrilo.

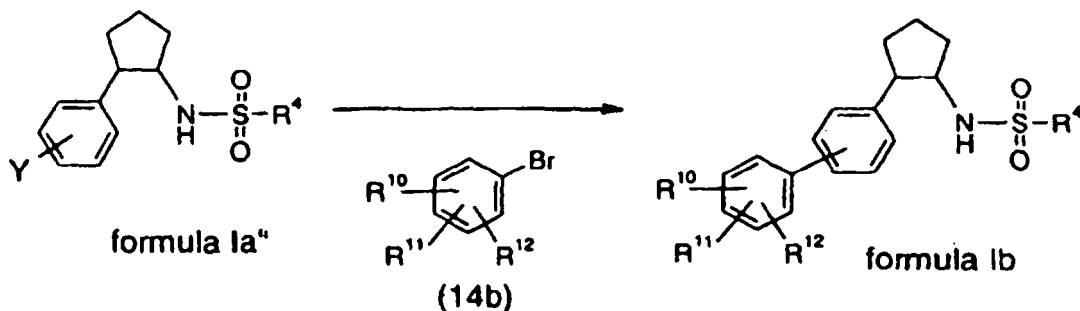
Alternativamente, los compuestos de fórmula Ia'



en la que Q representa un grupo bromo o triflato que puede acoplarse con el ácido borónico (14) de una manera análoga a la de los procedimientos que se muestran anteriormente en la etapa C del Esquema II.

El ácido borónico (14) usado como material de partida puede prepararse haciendo reaccionar un trialquil borato, tal como triisopropil borato con un compuesto de organolitio apropiado a temperatura reducida. Por ejemplo, puede prepararse ácido 2-fluoro-bencenoborónico haciendo reaccionar 2-fluorobromobenceno con butillitio en tetrahydrofurano a aproximadamente -78°C para dar como resultado 2-fluorofenillitio, y a continuación, hacer reaccionar este compuesto de organolitio con triisopropil borato. Esto se sigue por la hidrólisis con HCl acuoso.

Esquema IIA

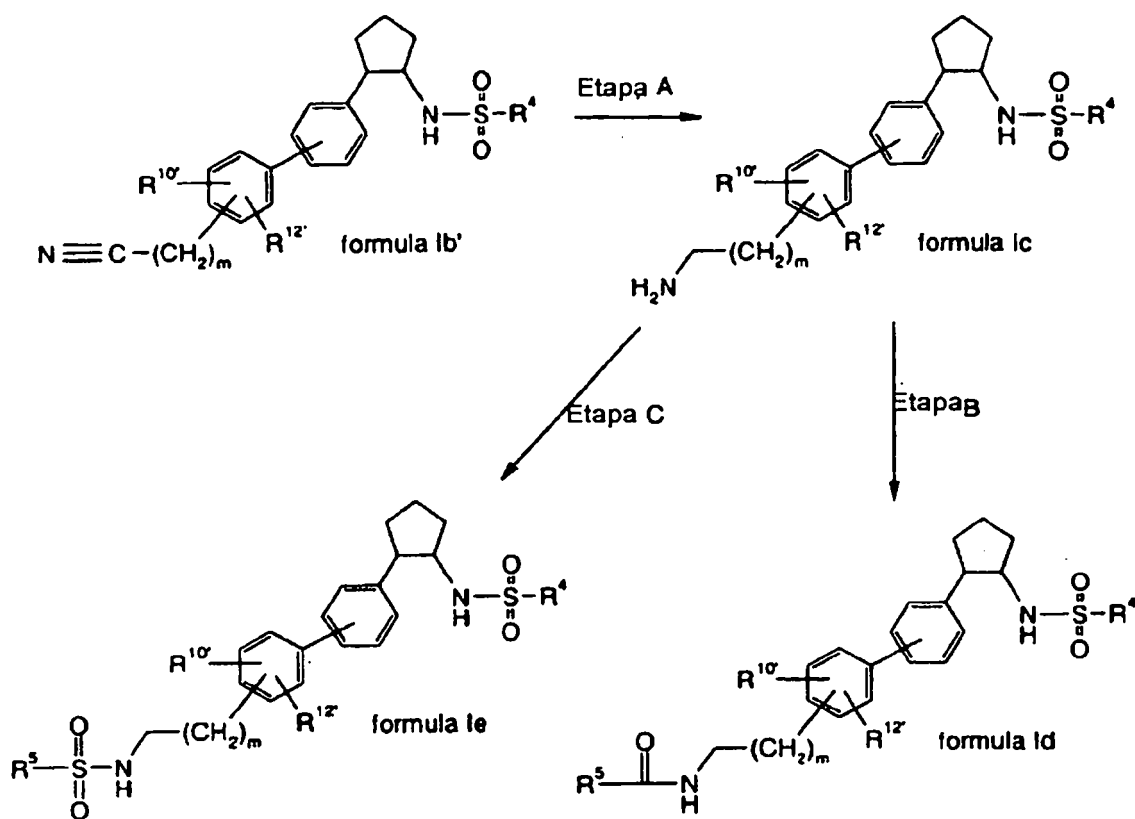


Alternativamente, se pueden preparar los compuestos de fórmula Ib bajo condiciones de reacción de tipo Suzuki tal como se aprecia por una persona normalmente experta en la técnica, a partir de un compuesto de fórmula Ia'' y un compuesto de estructura (14b). Por ejemplo, se disolvió el compuesto de fórmula Ia' en un solvente orgánico adecuado, tal como DMSO y se trató con aproximadamente 3 equivalentes de acetato de potasio. La mezcla de reacción se

desgasificó y se trató con aproximadamente 1,1 equivalentes de bis(pinacolato) de diboro seguido por la adición de una cantidad catalítica de un catalizador de paladio adecuado, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio (II), complejoado con diclorometano 1:1. A continuación se calentó la mezcla de reacción a aproximadamente 80°C bajo nitrógeno con agitación durante aproximadamente 1 a aproximadamente 4 horas. A continuación se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se añadió aproximadamente un equivalente del compuesto (14b) seguido por la adición de aproximadamente 3 equivalentes de carbonato de sodio, agua, y una cantidad catalítica de un catalizador de paladio adecuado, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio (II), complejoado con diclorometano 1:1. A continuación se calentó la mezcla de reacción a aproximadamente 105°C durante aproximadamente 10 a aproximadamente 20 horas. A continuación se dejó ésta enfriar y se diluyó con un solvente orgánico adecuado, tal como cloruro de metileno. Se lavó la mezcla con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío para proporcionar el compuesto bruto de fórmula Ib. A continuación puede purificarse este material bruto mediante técnicas bien conocidas en la técnica, tales como cromatografía sobre gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como metanol/cloruro de metileno al 1% para proporcionar el compuesto purificado de fórmula Ib.

Los compuestos de fórmulas Ic y Id pueden prepararse siguiendo los procedimientos que se muestran en el Esquema III a continuación. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para una persona normalmente experta en la técnica. Todos los sustituyentes, a no ser que se especifique otra cosa son tal como se ha definido anteriormente.

Esquema III



En la etapa A del Esquema III, el compuesto de fórmula Ib' en el que $R^{10'}$ y $R^{12'}$ representan cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, CF_3 , alquilo (C1-6), o alcoxilo (C1-6) y m es 0, 1, 2, ó 3, se redujo bajo condiciones bien conocidas en la técnica para proporcionar la amina de fórmula Ic. Por ejemplo, el compuesto de fórmula Ib' se disolvió en un solvente orgánico adecuado, tal como tetrahidrofurano seco y se trató con un agente reductor adecuado, tal como sulfuro de dimetil borano. Se calentó a reflujo la reacción durante aproximadamente 4 horas y a continuación se concentró bajo vacío. Se trató el residuo con dietil éter:HCl concentrado:agua:metanol (6:3:2:1) y se agitó durante aproximadamente 30 minutos. A continuación se separó la capa acuosa y se lavó con agua la capa orgánica. Se combinaron las fases acuosas, se enfriaron hasta aproximadamente 0°C, se hicieron básicas con una base adecuada, tal como hidróxido de sodio, y se extrajeron con un solvente orgánico adecuado, tal como dietil éter o acetato de etilo. Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo vacío para proporcionar la amina de fórmula Ic.

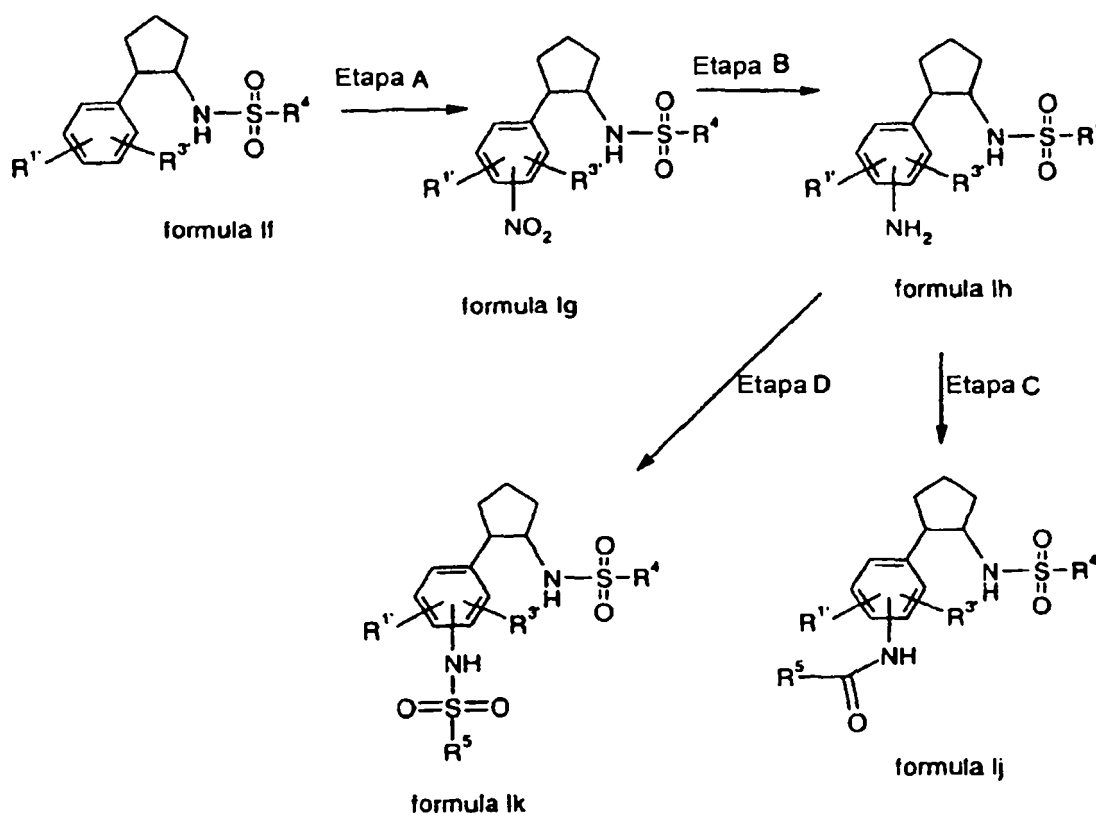
En la etapa B del Esquema III, la amina de fórmula Ic se convirtió en la amida de fórmula Id bajo condiciones estándar de acoplamiento tal como es bien conocido en la técnica de la química de péptidos. Por ejemplo, la amina de fórmula Ic se disolvió en un solvente orgánico adecuado, tal como cloruro de metileno seco. Se añadió un ligero exceso

de una base orgánica adecuada, tal como trietilamina seguido por la adición de aproximadamente un equivalente de cloruro de acetilo. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante aproximadamente 8 a 72 horas y a continuación se concentró bajo vacío para proporcionar la amida bruta de fórmula Id. A continuación se purificó este material bruto mediante técnicas convencionales, tal como cromatografía instantánea o cromatografía radial sobre gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como cloruro de metileno:metanol.

En la etapa C del Esquema III, la amina de fórmula Ic se convirtió fácilmente en la sulfonamida de fórmula Ie bajo condiciones estándar bien conocidas en la técnica, por ejemplo, de una manera análoga a la del procedimiento anteriormente descrito en la etapa A del Esquema II.

Los compuestos de fórmulas Ig, Ih, Ij y Ik pueden prepararse siguiendo los procedimientos que se muestran en el Esquema IV a continuación. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para una persona normalmente experta en la técnica. Todos los sustituyentes, a no ser que se especifique otra cosa son tal como se ha definido anteriormente.

Esquema IV



En la etapa A del Esquema IV, el compuesto de fórmula If, en el que R' y R'' representan cada un independientemente hidrógeno, halógeno, CF₃, alquilo (C1-6), o alcoxilo (C1-6), se nitró bajo condiciones estándar para proporcionar el nitro compuesto de fórmula Ig. Por ejemplo, se disolvió el compuesto de fórmula If en un ácido adecuado, tal como ácido trifluoroacético y se añadió un exceso de nitrato de sodio. Se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 5 horas a temperatura ambiente. A continuación se diluyó ésta con un solvente orgánico adecuado, tal como cloruro de metileno, se lavó con agua, se diluyó con bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío para proporcionar el nitrocompuesto bruto de fórmula Ig. A continuación se purificó el material bruto usando técnicas convencionales tales como cromatografía instantánea o cromatografía radial sobre gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como cloruro de metileno: acetato de etilo.

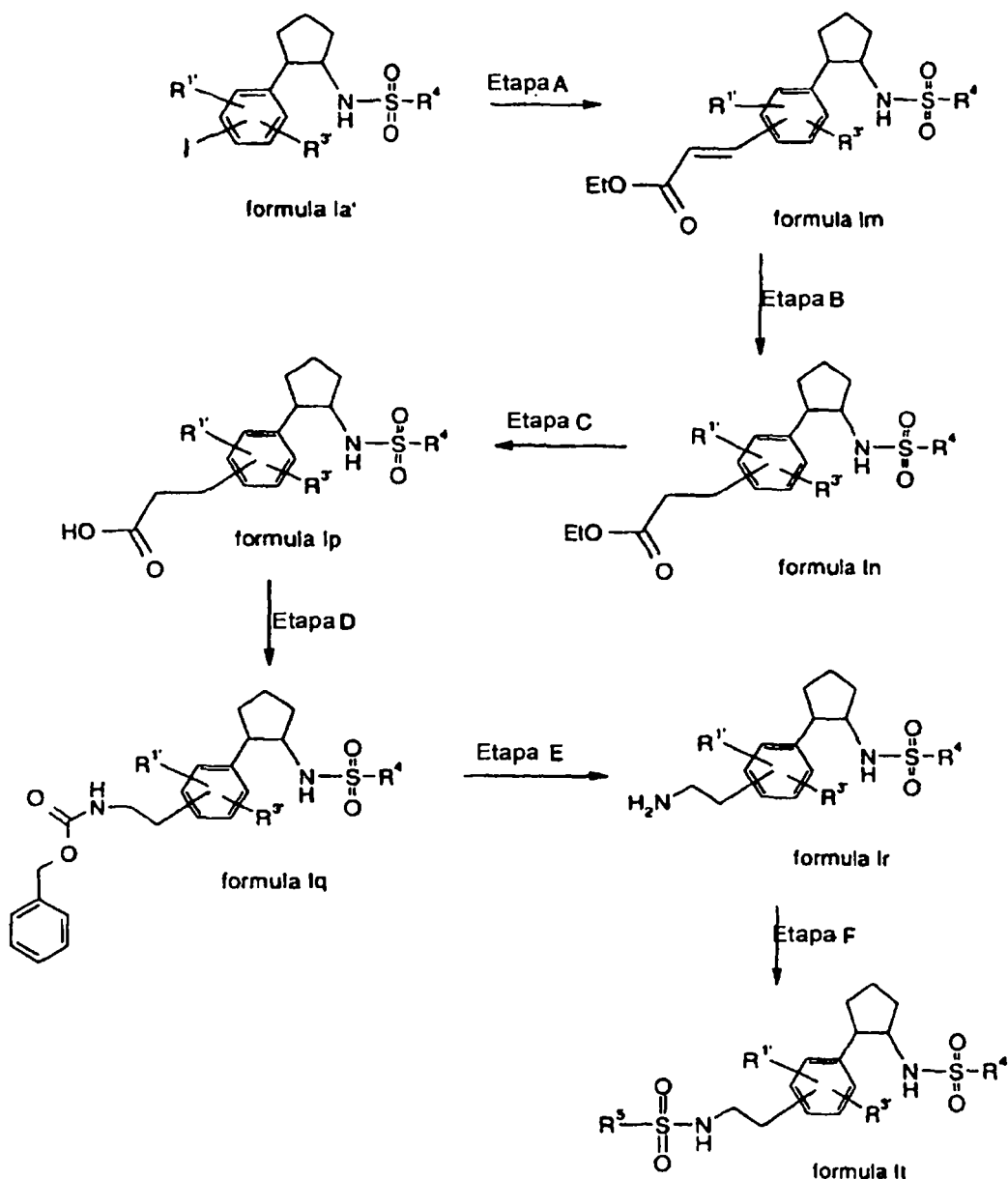
En la etapa B del Esquema IV, el compuesto de fórmula Ig se redujo a la amina de fórmula Ih bajo condiciones bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, se disolvió el compuesto de fórmula Ig en un solvente orgánico adecuado, tal como etanol, se trató con un catalizador de hidrogenación adecuado, tal como paladio sobre carbono y se colocó bajo hidrógeno a aproximadamente 413,69 kPa (60 psi). Se hidrogenó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 a 12 horas, se filtró, y se concentró bajo vacío para proporcionar la amina de fórmula Ih.

En la etapa C del Esquema IV, la amina de fórmula Ih se convirtió en la amida de fórmula Ij bajo condiciones estándar de acoplamiento tal como es bien conocido en la técnica de la química de péptidos de una manera análoga a la del procedimiento descrito anteriormente en la etapa B del Esquema III.

En la etapa D del Esquema IV, la amina de fórmula Ih se convirtió en la sulfonamida de fórmula Ik bajo condiciones estándar bien conocidas en la técnica, por ejemplo, de una manera análoga a la del procedimiento anteriormente descrito en la etapa A del Esquema II.

Los compuestos de fórmulas Im, In, Ip e Iq pueden prepararse siguiendo los procedimientos que se muestran en el Esquema V a continuación. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para una persona normalmente experta en la técnica. Todos los sustituyentes, a no ser que se especifique otra cosa son tal como se ha definido anteriormente.

Esquema V



En la etapa A del Esquema V, el compuesto de fórmula Ia' se convirtió en el compuesto de fórmula Im bajo condiciones estándar. Por ejemplo, el compuesto de fórmula Ia' se disolvió en un solvente orgánico adecuado, tal como DMF. A continuación se trató éste con un exceso de acrilato de etilo y un exceso de base orgánica adecuada, tal como trietilamina seguido por una cantidad catalítica de acetato de paladio y trifenílfosfina. A continuación se calentó la reacción a aproximadamente 80°C bajo nitrógeno durante aproximadamente 8 a 16 horas. A continuación se dejó enfriar la reacción y se diluyó con 75 mL de bisulfato de sodio acuoso al 10%. La mezcla de reacción detenida rápidamente se extrajo a continuación con un solvente orgánico adecuado, tal como cloruro de metileno, los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo vacío para proporcionar el compuesto de fórmula Im. El producto bruto puede purificarse mediante cromatografía radial sobre gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como metanol/cloruro de metileno.

En la etapa B del Esquema V, el compuesto de fórmula Im se redujo bajo condiciones bien conocidas en la técnica para proporcionar el compuesto de fórmula In. Por ejemplo, el compuesto de fórmula Im se colocó en una botella Parr y se disolvió en un solvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo. Se trató éste con una cantidad catalítica de paladio sobre carbono al 10% y se colocó la mezcla bajo hidrógeno a aproximadamente 275,80 kPa (40 psi) a aproximadamente 413,69 kPa (60 psi) durante aproximadamente 4 a 16 horas a temperatura ambiente. A continuación se filtró la reacción a través de tierra de diatomeas y se concentró el filtrado bajo vacío para proporcionar el compuesto de fórmula In. El material puede purificarse adicionalmente, si es necesario, por ejemplo, mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como acetato de etilo/hexanos.

En la etapa C del Esquema V, se hidrolizó el compuesto de fórmula In en el ácido de fórmula Ip bajo condiciones estándar. Por ejemplo, el compuesto de fórmula In se disolvió en un solvente orgánico adecuado, tal como metanol con agua añadida. Se trató la solución con una base adecuada, tal como hidróxido de sodio y se dejó agitar la reacción durante aproximadamente uno a dos días. A continuación se lavó la mezcla de reacción con un solvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo. Se enfrió la capa acuosa con un baño de agua con hielo y se hizo ácida con HCl concentrado. A continuación se extrajo la capa acuosa acidificada con acetato de etilo, se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo vacío para proporcionar el ácido de fórmula Ip.

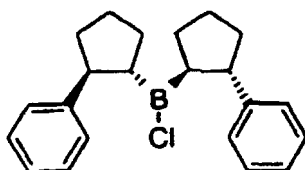
En la etapa D del Esquema V, el ácido de fórmula Ip se convirtió en el carbamato de fórmula Iq bajo condiciones estándar. Por ejemplo, se disolvió el ácido de fórmula Ip en un solvente orgánico adecuado, tal como benceno y se trató con un equivalente de difenilfosforil azida y un equivalente de trietilamina bajo nitrógeno. Se calentó la reacción a reflujo durante aproximadamente 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 8 a 16 horas. A continuación se concentró la reacción bajo vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea o radial sobre gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como acetato de etilo/hexanos.

En la etapa E del Esquema V, el carbamato de fórmula Iq se desprotegió bajo condiciones bien conocidas en la técnica tales como aquellas condiciones descritas por T. W. Green "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1981, páginas 239-241, para proporcionar la amina de fórmula Ir. Por ejemplo, se disolvió el carbamato de fórmula Iq en un solvente orgánico adecuado, tal como cloruro de metileno, y se trató con ácido trifluoroacético. Se dejó agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 a 16 horas y a continuación la solución se hizo básica con hidróxido de sodio 2N. A continuación se extrajo la mezcla de reacción con un solvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo, se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo vacío para proporcionar la amina de fórmula Ir. Este material puede purificarse adicionalmente mediante cromatografía radial sobre gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como metanol/cloruro de metileno. Alternativamente, puede desprotegerse el carbamato de fórmula Iq usando las condiciones de hidrogenación bien conocidas en la técnica para proporcionar la amina de fórmula Ir.

En la etapa F del Esquema V, la amina de fórmula Ir se convirtió en la sulfonamida de fórmula It bajo condiciones estándar bien conocidas en la técnica, por ejemplo, de una manera análoga a la del procedimiento descrito en la etapa del Esquema II anterior.

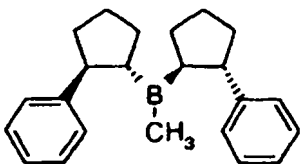
Las siguientes preparaciones y ejemplos ilustran adicionalmente la invención y representan la síntesis típica de los compuestos de fórmula I tal como se ha descrito anteriormente en general. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para una persona normalmente experta en la técnica. Tal como se usa en el presente documento, el término "Chromatotron®" (Harrison Research Inc., 840 Moana Court, Palo Alto California 94306) se reconoce por una persona normalmente experta en la técnica como un instrumento que se usa para llevar a cabo la cromatografía en capa fina centrífuga. Tal como se usa en el presente documento, los siguientes términos tienen los significados indicados: "eq" se refiere a equivalentes; "g" se refiere a gramos; "mg" se refiere a miligramos; "L" se refiere a litros; "mL" se refiere a mililitros; "μL" se refiere a microlitros; "mol" se refiere a moles; "mmol" se refiere a milimoles; "kPa" se refiere a kilopascales; "psi" se refiere a libras por pulgada cuadrada; "min" se refiere a minutos; "h" se refiere a horas; "°C" se refiere a grados Celsius; "TLC" se refiere a cromatografía en capa fina; "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alto rendimiento; "R_f" se refiere a factor de retención; "R_t" se refiere a tiempo de retención; "δ" se refiere a partes por millón de desplazamiento del tetrametilsilano; "THF" se refiere a tetrahidrofurano; PdCl₂(dppf) se refiere a [1,1' bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II); "MTBE" se refiere a terc-butil metil éter; "DMF" se refiere a N,N-dimetilformamida; "DMSO" se refiere a metil sulfóxido; "LOA" se refiere a diisopropilamida de litio; "EtOAc" se refiere a acetato de etilo; "aq" se refiere a acuoso; "IPrOAc" se refiere a acetato de isopropilo; "DBU" se refiere a 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; "DEAD" se refiere a azodicarboxilato de dietilo; y "RT" se refiere a temperatura ambiente.

Preparación 1

Cloro-bis-(2-fenil-ciclopentil)-borano

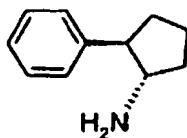
Esquema I, etapa A: Modificación de H. C. Brown y col., Tetrahedron Asymmetry, 7, 3527-3534 (1996). Se colocó 1-fenilciclopenteno (comercial al 96%) (10,0 g, 69,4 mmol) en un matraz seco en horno bajo nitrógeno y se diluyó con 60 mL de cloruro de metileno seco. Se enfrió la solución a 0°C y se añadió complejo de monocloroborano-sulfuro de metilo (3,6 mL, 34,7 mmol) gota a gota mediante jeringa. Se dejó calentar la solución a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se eliminó el solvente mediante aspirador a vacío bajo una atmósfera de nitrógeno para proporcionar un aceite incoloro bruto. El aceite se usó directamente en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

Preparación 2

Metil-bis-(2-fenil-ciclopentil)-borano

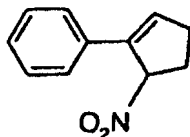
Esquema I, etapa B: Se diluyó el cloro-bis-(2-fenil-ciclopentil)-borano de la preparación 1 con 60 mL de hexanos secos bajo nitrógeno. Se enfrió la solución a 0°C y se añadió gota a gota solución de trimetaluminio 2M en hexanos (5,8 mL) produciendo que la reacción se volviera de color naranja. Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas. Durante este tiempo se separó por precipitación de la solución una masa de color rojo-naranja, dejando un sobrenadante de color amarillo. El sobrenadante de hexano se transfirió mediante cánula a un embudo separador lavado con nitrógeno que contenía 50 mL de solución saturada acuosa de cloruro de amonio. La fase orgánica se volvió incolora y se transfirió mediante cánula a un matraz seco que contenía sulfato de sodio para secar. A continuación se transfirió la solución mediante cánula a un matraz seco lavado con nitrógeno y se eliminó el solvente bajo aspirador a vacío y nitrógeno. El aceite transparente se usó directamente sin caracterización adicional.

Preparación 3

(+,-) Trans-2-fenil-ciclopentilamina

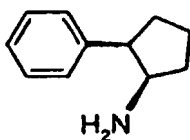
Esquema I, etapa C: Se diluyó el metil-bis-(2-fenil-ciclopentil)-borano (teórico 37,4 mmol) de la preparación 2 con 40 mL de tetrahidrofurano seco. Se suspendieron 8,3 g (72,9 mmol) de ácido hidroxilamina-O-sulfónico (HSA) en un matraz seco separado en 60 mL de THF y se transfirieron pequeñas porciones mediante cánula para controlar la reacción exotérmica. La solución de color blanco turbio se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró y el THF se eliminó a vacío. Se trató el residuo con 30 mL de HCl concentrado, 15 mL de metanol, 20 mL de agua y 60 mL de dietil éter y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se recogió la fase acuosa y se lavó la fase orgánica con agua y se combinó con la fase acuosa. Se enfrió la fase acuosa a 0°C, se formaron capas con dietil éter, y se hizo fuertemente básica con lentejas de hidróxido de sodio. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con dietil éter (2X) y acetato de etilo (1X). Se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio. Se concentró el filtrado hasta 5,96 (53%) del compuesto del título como un aceite de color amarillo. Espectro de Masas (ES MS): M+1= 162.

Preparación 4

(5-Nitro-ciclopent-1-enil)-benceno

Esquema I, etapa D: Se preparó el (5-Nitro-ciclopent-1-enil)-benceno de acuerdo al procedimiento de F. G. Bordwell y col., J. Org. Chem., 1765-1769, 1963. Se preparó el compuesto del título mediante nitración del 1-fenilciclopenteno (3,0 g, 20,8 mmol) y se purificó mediante cromatografía radial eluyendo con 85:15 de hexanos:acetato de etilo para dar como resultado 0,63 g (12%) como un aceite de color amarillo. La RMN fue consistente con la estructura asignada.

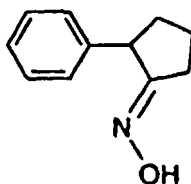
Preparación 5

(+,-) Cis-2-fenil-ciclopentilamina

Esquema I, etapa E: Se hidrogenó el (5-Nitro-ciclopent-1-enil)-benceno (0,63 g, 3,3 mmol) de la preparación 4 anterior en 25 mL de etanol usando 0,16 g de Pd/C al 5% a temperatura ambiente durante la noche a 413,69 kPa (60 psi). Se filtró la solución sobre celite y se concentró a vacío hasta 230 mg (43%) del compuesto del título como un aceite incoloro. La RMN fue consistente con la estructura asignada.

Espectro de Masas (ES MS): $M+1 = 162$.

Preparación 6

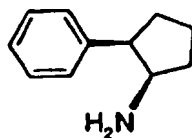
(+,-) 2-Fenil-ciclopentanona oxima

Esquema IA, etapa A: Se disolvió la 2-fenil-ciclopentanona (preparada de acuerdo a R. Sudha y col. J. Org. Chem., 61, 1877-1879, 1996) (1,0 g, 6,2 mmol) en 20 mL de etanol absoluto. Se añadió a esta solución hidróxido de sodio (0,5 g, 12,5 mmol) disuelto en 10 mL de agua seguido por clorhidrato de hidroxilamina (0,65 g, 9,36 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con agua y se recogió el precipitado mediante filtración. Se secó el sólido de color blanco en horno *a vacío* a 35°C durante 30 minutos para dar 0,75 g (69%) del compuesto del título. La RMN fue consistente con la estructura asignada.

Análisis calculado para $C_{11}H_{13}NO$: % C, 75,40, % H, 7,48; % N, 7,99. Encontrado: % C, 75,32; % H, 7,22, % N, 7,92.

Espectro de Masas (ES MS): $M+1 = 176$.

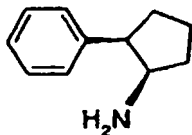
Preparación 7

Síntesis alternativa de (+,-) cis-2-fenilciclopentilamina

Esquema IA, etapa B: Se disolvió la (+,-) 2-fenil-ciclopentanona oxima de la preparación 6 en 35 mL de etanol y se hidrogenó usando 90 mg de Pd/C al 5% a 40°C durante la noche a 413,69 kPa (60 psi). Se filtró la solución y se concentró a vacío para dar 0,43 g (62%) de un aceite incoloro. Se produjo como resultado de este procedimiento algún material dimérico de acuerdo con el espectro de masas. La relación cis:trans se estimó que era de 4:1. Se usó la amina directamente sin purificación adicional. La RMN fue consistente con la estructura asignada.

Espectro de masas (ES MS): $M+1 = 306, 162$

Preparación 8

Síntesis alternativa de (+,-) cis-2-fenilciclopentilamina

Esquema IB, etapa A: Se cargó un matraz de fondo redondo de tres bocas de un litro equipado con un agitador mecánico, embudo de adición y termómetro con solución THF 1M de bromuro de fenilmagnesio (300 ml, 300,0 mmol) y yoduro de cobre (3,8 g 20,0 mmol). A esta mezcla de reacción se le añadió óxido de ciclopenteno (25,23 g, 300,0 mmol) disuelto en THF (50,0 ml) gota a gota durante un período de 60 minutos (La reacción fue bastante exotérmica (alcanzando el THF la temperatura de reflujo al final de la adición). A continuación se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se detuvo rápidamente con solución de cloruro de amonio al 25% (200,0 ml). Se añadió éter (80,0 ml) y se separó la capa orgánica superior. Se lavó la capa orgánica con solución de cloruro de amonio al 25%, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró el filtrado para proporcionar (+,-) trans-2-fenil-ciclopentanol como un aceite de color marrón (masa = 47,7 g);

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,6-1,8 (m, 4H), 2,0-2,2 (m, 2H), 2,8-2,88 (m, 1H), 4,13-4,16 (m, 1H), 7,2-7,4 (aromático, 5H); ^{13}C (CDCl_3) δ 22,46, 32-57, 34,64, 55,13, 81,11, 127,10, 128,11, 129,25, 144,05).

Esquema IB, etapa B: Se cargó un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml con un agitador mecánico, termómetro, condensador a reflujo, embudo de adición y una manta de nitrógeno con trifenilfosfina (16,19 g, 61,73 mmol) y THF (200 ml). A la solución a 0°C se le añadió gota a gota una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (12,15 ml, 61,73 mmol) disuelto en THF (30 ml) durante un período de 10 minutos. Se formó un precipitado masivo después de la adición. A continuación se le añadió a la suspensión ftalamida sólida (9,08 g, 61,73 mmol), seguido por una solución de 5-fenilciclopentano-1-ol (10,0 g, 61,73 mmol) disuelto en THF (30 ml) durante un período de 20 minutos manteniendo la temperatura a 0°C a 5°C (la mezcla de reacción se redisolvió en la solución al final de la adición del sustrato alcohólico). A continuación se agitó la reacción a 0°C durante 4,0 horas y se llevó hasta la temperatura ambiente durante la noche por conveniencia. La reacción se detuvo rápidamente con agua (200 ml) y se extrajeron los compuestos orgánicos con cloroformo (200 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (100 ml) y se secó con sulfato de magnesio anhidro. La filtración y concentración posterior bajo presión reducida dio como resultado un aceite que solidificó en equilibrio a temperatura ambiente. A continuación se añadió al precipitado hexano (250,0 ml) con agitación vigorosa. Se separó por filtración óxido de trifenilfosfina y se concentró el filtrado hasta un aceite. La filtración a través de un tapón de gel de sílice del aceite con 1:1 de acetato de etilo:hexanos y la concentración posterior de las fracciones de producto dieron como resultado un precipitado de color blanco de (+,-) cis-2-(2-fenil-ciclopentil)-isoindol-1,3-diona (masa = 12,5 g, 69,6%);

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,6-1,8 (m, 1H), 2,0-2,1 (m, 1H), 2,2-2,35 (m, 2H), 2,4-2,68 (m, 2H), 3,39-3,5 (m, 1H), 5,0-5,1 (m, 1H), 6,9-7,15 (aromático, 5H), 7,52-7,64 (aromático, 4H); ^{13}C (CDCl_3) δ 25,4, 28,89, 30,56, 50,34, 54,60, 122,89, 126,44, 128,01, 128,41, 131,67, 139,68, 168,86).

Esquema IB, etapa C: Se cargó un matraz de tres bocas de 1000 ml equipado con un agitador mecánico, termómetro, embudo de adición y un condensador a reflujo con (+,-) cis-2-(2-fenil-ciclopentil)-isoindol-1,3-diona (27,34 g, 93,91 mmol) y tolueno (400,0 ml). Se añadió a esta solución hidrazina anhidra (29,48 ml, 939,09 mmol) gota a gota

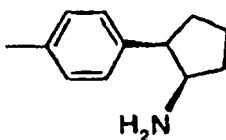
ES 2 307 537 T3

durante un período de 15 minutos. A continuación se calentó la reacción agitada a temperatura ambiente durante 60 minutos a 90°C-95°C durante 6,0 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se filtraron los precipitados, se lavó la torta con tolueno (50 ml) y se concentró el filtrado para proporcionar el compuesto del título como un aceite (masa = 15,13 g);

^1H RMN (CDCl_3) δ 0,6-0,8 (b, 1H), 1,5-1,6 (m, 1H), 1,63-1,69 (m, 1H), 1,9-2,0 (m, 2H), 2,0-2,1 (m, 2H), 3,05-3,1 (m, 1H), 3,4-3,7 (m, 1H), 7,19-7,35 (aromático, 5H) ^{13}C (CDCl_3) δ 23,05, 27,96, 34,98, 51,75, 56,68, 126,86, 128,96, 129,20, 142,00).

Preparación 9

(+,-) *cis*-2-*p*-tolil-ciclopentilamina



Preparación de (+,-) *trans*-2-*p*-ciclopentanol

Esquema IB, etapa A: Se preparó el compuesto del título de una manera análoga a la del procedimiento descrito en la preparación 8, Esquema IB, etapa A, comenzando con 10,0 ml de una solución etérea 1M de bromuro de *p*-tolilfenilmagnesio (100,0 mmol). La misma elaboración proporcionó 1,7 g de un aceite de color amarillo bruto. El compuesto del título intermedio se purificó mediante cromatografía radial eluyendo con 25:75 de EtOAc:hexanos para dar 1,48 g (64%) como un aceite incoloro.

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,6-1,84 (m, 4H), 2,0-2,2 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,78-2,85 (m, 1H), 4,07-4,13 (m, 1H), 7,09-7,17 (aromático, 4H).

Preparación de (+,-) *cis*-2-(2-tolil-ciclopentil)-isoindol-1,3-diona

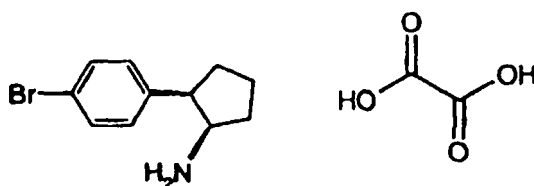
Esquema IB, etapa B: Se preparó el compuesto del título de una manera análoga a la del procedimiento descrito en la preparación 8, Esquema IB, a partir de (+,-) *trans*-2-tolil-ciclopentanol (1,48 g, 8,4 mmol, preparado anteriormente). Siguiendo la misma elaboración proporcionó un aceite bruto de color amarillo que se trituró con acetato de etilo y se eliminó el óxido de trifenilfosfina mediante filtración. Se purificó el compuesto del título mediante cromatografía radial eluyendo con acetato de etilo y a continuación eluyendo de nuevo con cloruro de metileno para dar 0,69 g (27%) del compuesto del título intermedio como un aceite que solidificó bajo vacío. ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,6-1,73 (m, 1H), 1,88-2,03 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,15-2,22 (m, 2H), 2,4-2,6 (m, 2H), 3,32-3,41 (m, 1H), 4,95-5,01 (m, 1H), 6,82 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 7,00 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 7,52-7,62 (m, 4H); Análisis Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_2 \times 0,2 \text{ H}_2\text{O}$: % C, 77,75; % H, 6,33; % N, 4,53. Encontrado: % C, 77,93; % H, 6,18; % N, 4,57.

Preparación del compuesto del título final

Esquema IB, etapa C: A la (+,-) *cis*-2-(2-*p*-tolil-ciclopentil)-isoindol-1,3-diona (582 mg, 191 mmol, preparada anteriormente) se le añadió etanolamina y se calentó la solución a 80°C y se agitó durante 30 minutos. El ES-MS indicó que la reacción no se completó y se calentó la reacción a 90°C durante 30 minutos. Se diluyó la reacción con etil éter y se lavó con hidróxido de sodio diluido, salmuera y se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio. Se concentró el filtrado para proporcionar 313 mg (94%) del compuesto del título final, (+,-) *cis*-2-*p*-tolil-ciclopentilamina, como un aceite incoloro. Espectro de Masas (ES MS): $M+1 = 176$.

Preparación 10

Oxalato de (+,-) *cis*-[2-(4-bromo-fenil)-ciclopentil]amina



ES 2 307 537 T3

Esquema IB, Etapa A: Se cargó un matraz de tres bocas de 500 ml equipado con un agitador mecánico, termómetro, embudo de adición bajo una manta de nitrógeno con bromuro de 4-bromofenilmagnesio (43,6 g, 167,57 mmol), THF anhidro (120,0 ml) y yoduro de cobre catalítico (1,59 g, 8,38 mmol) con agitación vigorosa a temperatura ambiente durante 10,0 minutos. A continuación se añadió gota a gota a esta mezcla una solución de óxido de ciclopenteno (14,62 ml, 167,57 mmol) disuelto en THF (20,0 ml) durante un período de 20,0 minutos. La reacción fue bastante exotérmica, alcanzando la temperatura de reflujo del THF al final de la adición. La reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 120,0 minutos, tras los cuales la reacción se invirtió rápidamente con cuidado en una solución de cloruro de amonio al 25% (100,0 ml). Se extrajo con cloruro de metileno (150,0 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite (19,0 g). La filtración con tapón de gel de sílice del aceite con 1:1 de acetato de etilo y hexano, y la concentración posterior de las fracciones 2 y 3 dio como resultado el bromofenilciclopentil carbinol como un aceite de color rojo claro (masa = 13,61 g, rendimiento 34% en peso); ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,60-2,20 (m, 6H), 2,80-2,90 (m, 1H), 4,10-4,20 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,40-7,50 (d, 2H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 22,38, 32,45, 54,40, 80,98, 121,00, 129,86, 132,25, 143,00.

Esquema IB, etapa B: Se cargó un matraz de tres bocas de 500 ml equipado con un agitador mecánico, termómetro, embudo de adición bajo una manta de nitrógeno con trifenilfosfina (8,75 g, 32,68 mmol) y THF (200,0 ml). A esta solución a 5°C se le añadió gota a gota una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (6,43 ml, 32,68 mmol) disuelto en THF (10,0 ml) durante un período de 10,0 minutos (reacción exotérmica a 35°C). Se agitó durante 5,0 minutos y a continuación se añadió ftalamida (4,80 g, 32,68 mmol) con agitación vigorosa (se formó un precipitado masivo de color amarillo cremoso). A continuación se le añadió a esta mezcla una solución de bromofenilciclopentil carbinol (7,84 g, 32,68 mmol) disuelto en THF (40,0 ml) durante un período de 30,0 minutos, manteniendo la temperatura a 5°C (el precipitado se redisolvió en la solución al final de la adición). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se detuvo rápidamente con agua (250,0 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (250,0 ml). A continuación se secó la solución orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró el filtrado hasta un aceite. Se añadió etil éter (60,0 ml) con agitación, se separaron por filtración los precipitados de óxido de trifenilfosfina y se concentró el filtrado hasta un aceite. La filtración con tapón de gel de sílice del aceite con 1:1 de acetato de etilo y hexano y la concentración posterior de las fracciones 2 y 3 dieron como resultado la bromofenilciclopentil ftalamida como un aceite que solidificó en equilibrio a temperatura ambiente, masa = 3,47 g, Rendimiento 29% en peso.

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,03-1,77 (m, 1H), 2,00-2,09 (m, 1H), 2,16-2,27 (m, 2H), 2,35-3,32 (m, 2H), 7,00 (d, 2H), 7,2 (d, 2H), 7,57-7,67 (m, 4H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 25,17, 28,93, 30,58, 49,59, 54,00, 119,96, 122,78, 129,83, 130,79, 131,23, 133,67, 138,48, 168,43.

Esquema IB, etapa C: Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml equipado con un agitador mecánico, termómetro y un embudo de adición con bromofenilciclopentil ftalamida (3,47 g, 9,32 mmol), tolueno (150 ml) e hidrazina anhidra (5,0 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la reacción durante 120 minutos, a continuación se calentó a 90°C-95°C durante 180 minutos (se formó un precipitado de color amarillo cremoso). Se concentró la mezcla de reacción hasta un peso constante eliminando los solventes orgánicos. Se añadió tolueno fresco (150,0 ml) con agitación, se eliminaron mediante filtración los precipitados, y a continuación se concentró el filtrado para proporcionar la base libre del compuesto del título como un aceite, masa = 1,75 g, Rendimiento 75,3%.

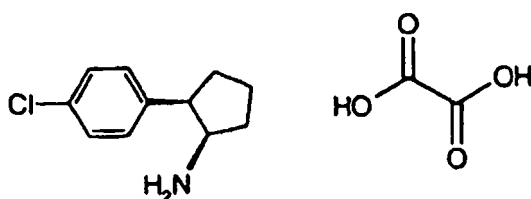
^1H RMN (CDCl_3) δ 0,86 (b, 2H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,60-1,79 (m, 1H), 1,80-2,00 (m, 4H), 3,00 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,4 (d, 2H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 21,3, 28,00, 31,00, 36,20, 120,00, 128,00, 131,00, 132,00, 141,00.

La base libre anterior del compuesto del título (1,59 g) se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se trató con ácido oxálico (0,59 g, 1,0 eq). Se agitó la suspensión durante 60 minutos, se concentró para proporcionar un sólido de color amarillo cremoso, se trató con acetato de etilo (80,0 ml) con agitación, se filtró, y el precipitado se secó bajo línea de vacío a 35°C para proporcionar el compuesto del título (1,04 g).

^1H RMN (DMSO) δ 1,60-1,80 (m, 2H), 1,81-1,99 (m, 2H), 2,10-2,15 (m, 2H), 3,25-3,10 (m, 1H), 3,69-3,75 (m, 1H); ^{13}C RMN (DMSO) δ 22,66, 28,29, 31,11, 48,00, 55,74, 121,45, 132,54, 138,41, 165,53.

Preparación 11

Oxalato de (+,-) cis-[2-(4-cloro-fenil)-ciclopentilamina]



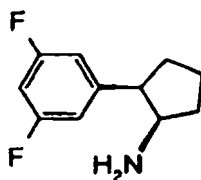
ES 2 307 537 T3

Esquema IB: Se preparó el compuesto del título a partir del bromuro de 4-clorofenilmagnesio y óxido de ciclopenteno de una manera análoga a la del procedimiento descrito en la preparación 10.

5 Preparación 12

(+,-) *Cis*-[2-(3,5-difluoro-fenil)-ciclopentilamina]

10



15

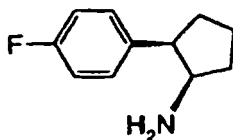
Se preparó el compuesto del título a partir del bromuro de 3,5-difluorofenilmagnesio y óxido de ciclopenteno de una manera análoga a la del procedimiento descrito en la preparación 10.

20

Preparación 13

(+,-) *Cis*-[2-(4-fluoro-fenil)-ciclopentilamina]

25



30

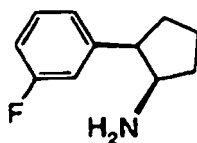
Se preparó el compuesto del título a partir del bromuro de 4-fluorofenilmagnesio y óxido de ciclopenteno de una manera análoga a la del procedimiento descrito en la preparación 10

35

Preparación 14

(+,-) *Cis*-[2-(3-fluoro-fenil)-ciclopentilamina]

40



45

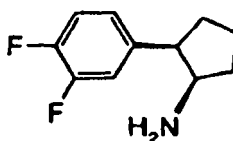
Se preparó el compuesto del título a partir del bromuro de 3-fluorofenilmagnesio y óxido de ciclopenteno de una manera análoga a la del procedimiento descrito en la preparación 10.

50

Preparación 15

(+,-) *Cis*-[2-(3,4-difluoro-fenil)-ciclopentilamina]

55

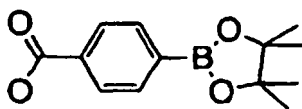


60

Se preparó el compuesto del título a partir del bromuro de 3,4-difluorofenilmagnesio y óxido de ciclopenteno de una manera análoga a la del procedimiento descrito en la preparación 10.

65

Preparación 16

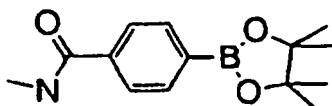
Ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico

Se suspendió ácido 4-carboxifenilborónico (10,0 g, 60,3 mmol) en 100 ml de tolueno y se añadió pinacol (7,1 g, 60,3 mmol). Se calentó la reacción a reflujo con una trampa Dean-Stark unida. La reacción se volvió homogénea tras el calentamiento. Tras 2 h a reflujo se dejó reposar la reacción durante la noche y se recogieron las agujas de color blanco mediante filtración y se enjuagaron con tolueno. Se secó a vacío el compuesto del título hasta 12,2 g (81%).

Espectro de Masas (FD MS): $M = 248$.

Análisis calculado para $C_{13}H_{17}BO_4$: % C, 62,94; % H, 6,91 Encontrado: % C, 62,71; % H, 6,91.

Preparación 17

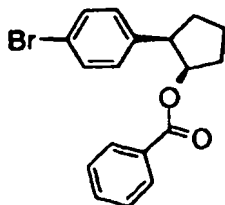
N-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida

Se suspendió el ácido de la preparación 16 (6,0 g, 24,2 mmol) en 20 ml de cloruro de tionilo, se añadieron 3 gotas de DMF y se calentó a reflujo bajo nitrógeno. Se disolvió el sólido tras calentamiento. Tras 2 h a reflujo se concentró la reacción a vacío y se secó hasta un sólido de color blanco bajo vacío. Se disolvió el cloruro de ácido en 30 ml de THF y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota solución acuosa de metilamina al 40% (10,4 ml). Después que se completó la adición, se retiró el baño de hielo y se continuó la agitación durante 30 min. Se concentró la reacción a vacío (3 x 1 1:1 EtOAc:tolueno), y a continuación se extrajo con éter/agua. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta 5,2 g (83%) del compuesto del título como un sólido de color blanco.

Espectro de Masas (FD MS): $M = 261$.

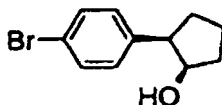
Análisis calculado para $C_{14}H_{20}BNO_3$: % C, 64,40; % H, 7,72; % N, 5,36. Encontrado % C, 64,09; % H, 7,70, % N, 5,28.

Preparación 18

2-(4-bromo-fenil)-ciclopentil éster del ácido (+,-) cis benzoico

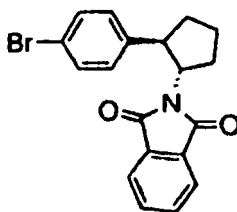
Esquema IB, etapa E: en un matraz de 3 bocas de 250 ml ajustado con un agitador y termómetro se colocaron 5,00 g (24,7 mmol) de DEAD y 3,50 g (28,7 mmol) de ácido benzoico en THF (50 ml). Se añadieron gota a gota 5,78 g (24,0 mmol) del alcohol de la preparación 10 y 7,50 g (28,6 mmol) de trifenilfosfina en THF (50 ml) agitando a la vez a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras 2 horas a esta temperatura. La TLC mostró que la reacción se completó. Se dejó calentar la solución a temperatura ambiente y a continuación se concentró bajo vacío reducido para dar como resultado 9,14 g de un aceite. Se purificó este material mediante cromatografía en gel de sílice empleando la prep. 2000 de Water y eluyendo con un solvente isocrático de hexano/cloruro de metileno 1:1 para dar como resultado 3,74 g (45%) del compuesto del título como un aceite que cristalizó ligeramente. M. S. por pulverización de iones 344 (M^*-1): calculado para: $C_{18}H_{17}O_2Br$ Teoría C 62,62, H 4,96 Encontrado: C 62,40, H 4,90.

Preparación 19

(+,-) Cis-2-(4-bromo-fenil)-ciclopentanol

Esquema IB, etapa F: Al compuesto preparado en la preparación 18 se le añadieron 3,70 g (10,7 mmol) de NaOH/MeOH al 5% (75 ml, exceso) en un matraz de boca única de 250 ml y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para dar como resultado un semisólido. Se capturó este material en éter y se lavó una vez con agua, se secó sobre carbonato de potasio, y se concentró bajo vacío reducido para dar como resultado 3,01 g de un aceite. Se purificó este material mediante cromatografía en gel de sílice empleando la prep. 2000 de Water y eluyendo con un solvente isocrático de hexano/cloruro de metileno 1:1 para dar como resultado 2,31 g (90%) de un aceite transparente. La RMN fue consistente con la estructura propuesta. M. S. por pulverización de iones 241 (M⁺): Calculado para: C₁₁H₁₃OBr. Teoría: C 54,79, H 5,43 Encontrado: C 54,91, H 5,12.

Preparación 20

(+,-) Trans 2-[2-(4-bromo-fenil)-ciclopentil]-isoindol-1,3-diona

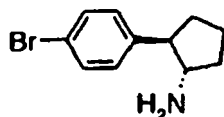
Esquema IB, etapa G: En un matraz 3N de 500 ml ajustado con un agitador y termómetro, se añadieron 8,49 g (42,0 mmol) de DEAD en THF (25 ml) hasta 10,37 g (42,0 mmol) de trifenilfosfina en THF (175 ml) agitando a la vez a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se formó un precipitado de color blanco. A esta misma temperatura se añadieron gota a gota 6,18 g (42,0 mmol) de ftalamida en THF (25 ml) seguido por 10,15 g (42,0 mmol) del compuesto preparado en la preparación 19 en THF (25 ml) añadido gota a gota a 0°C. A continuación se agitó la reacción a esta temperatura durante 4 horas y a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo el material deseado con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica una vez con agua, se secó sobre carbonato de potasio, y se concentró bajo vacío reducido para dar como resultado 27,31 g de un semisólido. Se extrajo este material con porciones de 3-500 ml de hexano y se filtró. Se concentró el filtrado bajo vacío reducido para dar como resultado 14,71 g de un sólido de color amarillo. Se purificó este material mediante cromatografía en gel de sílice empleando la prep. 2000 de Water y eluyendo con un solvente isocrático de hexano/acetato de etilo 9:1 para dar como resultado 5,20 g (34%) de un sólido de color blanco. M. S por pulverización de iones 372,1 (M⁺+2)

Calculado para: C₁₉H₁₆NO₂Br

Teoría: C 61,61, H 4,36, N 3,78

Encontrado: C 61,41 H 4,24, N 3,81

Preparación 21

(+,-) Trans 2-(4-bromo-fenil)-ciclopentilamina

ES 2 307 537 T3

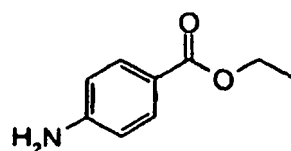
Esquema IB, etapa H, en un matraz 3N de 250 ml ajustado con un agitador, termómetro, y condensador, se colocaron 5,10 g (14 mmol) de (+,-) trans 2-[2-(4-bromo-fenil)-ciclopentil]-isoindol-1,3-diona en tolueno (60 ml), preparado en la preparación 20. A esta mezcla se le añadieron gota a gota 4,50 g (140 mmol) de hidrazina en tolueno (20 ml) agitando a la vez a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación se calentó la reacción a 95°C durante 6 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Por la mañana, se filtró el precipitado que se había formado y se secó el filtrado sobre carbonato de potasio y a continuación se concentró bajo vacío reducido para dar como resultado 3,41 g de un aceite. Este material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice empleando la prep. 2000 de Water y eluyendo con un solvente isocrático de cloruro de metileno/metanol 9:1 para dar como resultado (+,-) trans 2-(4-bromo-fenil)-ciclopentilamina (3,30 g, 98%) como un aceite claro. M. S. por pulverización de iones 239,1 (M⁺-1):

Calculado para: C₁₁H₁₄NBr

Teoría:	C 55,01,	H 5,87,	N 5,83
Encontrado:	C 53,18	H 5,50,	N 5,39

Preparación 22

Etil éster del ácido 4-amino-benzoico

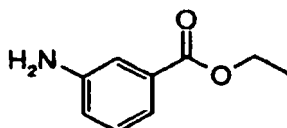


Se disolvió en etanol (100 ml) ácido 4-aminobenzoico (5,0 g, 36,46 mmol) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml, ajustado con un condensador, termómetro, embudo de adición, barra de agitación, y atmósfera de nitrógeno. A continuación se añadió gota a gota etanol/HCl saturado (a partir de HCl concentrado burbujeado a través de etanol), mediante embudo de adición. A continuación se agitó a reflujo durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se agitó 104 horas más. A continuación se concentró la mezcla de reacción bajo vacío reducido, y se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con agua (2 x 50 ml), se secó (K₂CO₃), se filtró y se concentró bajo vacío reducido, dando como resultado 3,56 g de un sólido de color crema. Se purificó este material mediante cromatografía en gel de sílice usando una HPLC Prep 2000 de Waters. Sobre una Prep-Pak, en un sistema solvente 1:1 de hexanos:acetato de etilo dando como resultado el compuesto del título como 2,35 g (39%) de un sólido de color blanco.

MS por electropulverización 166,0 (M⁺+1).

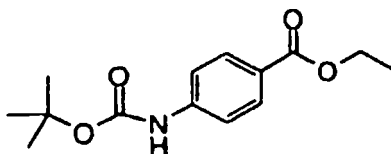
Preparación 23

Etil éster del ácido 3-amino-benzoico



Se disolvió en etanol (100 ml) ácido 3-aminobenzoico (5,0 g, 36,46 mmol) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml, ajustado con un condensador, termómetro, embudo de adición, barra de agitación, y atmósfera de nitrógeno. A continuación se añadió gota a gota etanol/HCl saturado (a partir de HCl concentrado burbujeado a través de etanol), mediante embudo de adición. A continuación se agitó a reflujo durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se agitó 84 horas más. A continuación se concentró la mezcla de reacción bajo vacío reducido, y se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con agua (2 x 50 ml), se secó (K₂CO₃), se filtró y se concentró bajo vacío reducido, dando como resultado 1,14 g de un aceite de color marrón. Se purificó este material mediante cromatografía en gel de sílice usando un Chromatotron[®] con un rotor de 6000 μM, en un sistema solvente 1:1 de hexanos:acetato de etilo, dando como resultado el compuesto del título como 1,24 g (21%) de aceite de color marrón. MS por electropulverización 166,0 (M⁺+1).

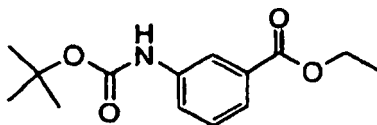
Preparación 24

Preparación de etil éster del ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-benzoico

Se combinaron la amina preparada en la preparación 22 (2,35 g, 14,23 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (3,42 g, 15,65 mmol), y cloruro de metileno (100 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml, se ajustó con una barra de agitación, y bajo una atmósfera de nitrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación se añadió dimetilaminopiridina (610 mg, 0,35 mmol), y se agitó durante una hora más. A continuación se detuvo rápidamente la mezcla de reacción con agua (100 ml), se separó mediante embudo separador, se secó la capa orgánica (MgSO_4), se filtró y se concentró bajo vacío reducido, dando como resultado 3,66 g de un aceite de color amarillo que cristalizó lentamente. Se purificó este material mediante cromatografía en gel de sílice, usando una HPLC Prep 2000 de Waters con una Prep-Pak, en un sistema solvente 1:1 de hexanos:acetato de etilo, dando como resultado el compuesto del título como 1,3 g (34%) de cristales de color blanco.

MS por electropulverización 266,0 (M^*+1).

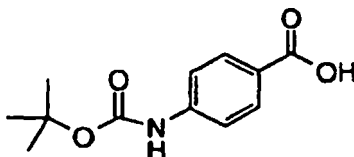
Preparación 25

Etil éster del ácido 3-terc-butoxicarbonilamino-benzoico

Se combinaron la amina preparada en la preparación 23 (1,24 g, 7,51 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (1,80 g, 8,26 mmol), y cloruro de metileno (50 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml, se ajustó con una barra de agitación, y bajo una atmósfera de nitrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación se añadió dimetilaminopiridina (610 mg, 0,35 mmol), y se agitó durante una hora más. A continuación se detuvo rápidamente la mezcla de reacción con agua (100 ml), se separó mediante embudo separador, se secó la capa orgánica (MgSO_4), se filtró y se concentró bajo vacío reducido, dando como resultado 2,06 g de un aceite de color marrón que cristalizó lentamente. Se purificó este material mediante cromatografía en gel de sílice, usando una HPLC Prep 2000 de Waters con una Prep-Pak, en un sistema solvente 1:1 de hexanos:acetato de etilo, dando como resultado el compuesto del título como 750 mg (38%) de un aceite de color marrón.

MS por electropulverización 266,0 (M^*+1).

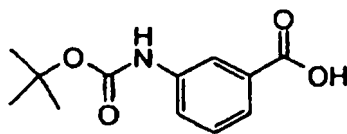
Preparación 26

Ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-benzoico

Se combinaron el éster preparado en la preparación 24 (1,3 g, 4,90 mmol), hidróxido de litio (720 mg, 17,15 mmol), metanol (24,5 ml), agua (24,5 ml), y tetrahidrofurano (73,5 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml, ajustado con una barra de agitación, y bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla vigorosamente a temperatura ambiente durante 16 horas, a continuación se concentró bajo vacío, se disolvió en HCl 1N y se extrajo con cloruro de metileno (100 ml x 3). A continuación se secó la capa orgánica (MgSO_4), se filtró, y se concentró bajo vacío dando como resultado 1,07 g de un sólido de color blanco. Se purificó este material mediante cromatografía en gel de sílice usando un Chromatotron® con un rotor de 6000 μM en un sistema solvente 1:1 de hexanos:acetato de etilo, dando como resultado el compuesto del título como 440 mg (38%) de un sólido de color blanco.

MS por electropulverización 238,0 (M^*+1).

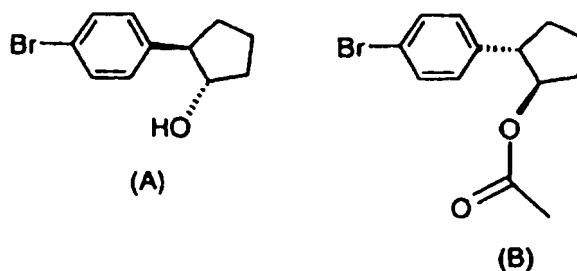
Preparación 27

Ácido 3-*tert*-butoxicarbonilamino-benzoico

Se combinaron el éster preparado en la preparación 25 (750 mg, 2,83 mmol), hidróxido de litio (415 mg, 9,89 mmol), metanol (15 ml), agua (15 ml), y tetrahidrofurano (45 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml, ajustado con una barra de agitación, y bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla vigorosamente a temperatura ambiente durante 16 horas, a continuación se concentró bajo vacío, se disolvió en HCl 1N y se extrajo con cloruro de metileno (100 ml x 3). A continuación se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró, y se concentró bajo vacío dando como resultado 600 mg de un sólido de color blanco. Se purificó este material mediante recristalización en hexanos:acetato de etilo, dando como resultado el compuesto del título como 580 mg (86%) de un sólido de color blanco. MS por electropulverización 238,0 (M⁺+1).

Preparación 28

Resolución enzimática de (+,-)-2-(4-bromofenil)ciclopentanol

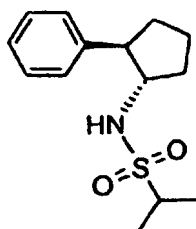


Esquema IC: Se añadió una solución de (+,-)-2-(4-bromofenil)ciclopentanol (250,5, 1,04 moles) en 250 ml de MT-BE a 16 gramos de lipasa B inmovilizada de *Candida Antarctica* (Roche Molecular Biochemicals CHIRAZYME®L-2, c-f. C2, lio, > 3200 unidades). Con agitación, se añadió acetato de vinilo (51,7 g, 0,60 moles). Se agitó esta mezcla bajo nitrógeno a temperatura ambiente con análisis de HPLC periódico (Zorbax, SB-Phenil, 250 x 46 mm, 35% 0,1% H₃PO₄: 65% acetonitrilo, 1,0 ml/min, λ = 220 nm). La acilación se completó en 180 minutos. El enzima inmovilizado se eliminó mediante filtración por gravedad, y el filtrado se evaporó *a vacío* para proporcionar 247,6 g (90,9%) de una mezcla 1:1 de (1S,2R)-2-(4-bromofenil)ciclopentanol (compuesto A) y (1R,2S)-1-acetoxi-2-(4-bromofenil)ciclopentano (compuesto B).

Compuesto A: ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,19-1,25 (m, 2H), 1,68-1,71 (m, 1H), 1,72-1,80 (m, 1H), 1,98-2,06 (m, 3H), 2,95-2,99 (m, 1H), 4,24-4,26 (m, 1H), 7,16-7,18 (d, 2H, J = 8,54 Hz), 7,44-7,46 (d, 2H, J = 8,30 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 22,56, 27,84, 34,25, 51,62, 75,81, 120,65, 128,70, 128,76, 128,95, 130,62, 131,72, 133,89, 134,05, 139,33.

Compuesto B: ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,61-1,70 (m, 2H), 1,71-1,81 (m, 2H), 1,82-1,84 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 2,11-2,21 (m, 2H), 3,08-3,11 (m, 1H), 5,05-5,08 (m, 1H), 7,08-7,12 (d, 2H, J = 8,24 Hz), 7,39-7,42 (d, 2H, J = 8,54 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 21,35, 22,78, 31,95, 32,05, 50,59, 81,67, 120,07, 128,42, 128,93, 131,40, 131,92, 141,621 170,65.

Ejemplo 1

Preparación de la (2-fenil-ciclopentil)-amida del ácido (+,-) *trans*-propano-2-sulfónico

ES 2 307 537 T3

Esquema II, etapa A: Se disolvió la (+,-) trans-2-fenilciclopentilamina (5,95 g, 37,0 mmol, preparación 3) en cloruro de metileno seco y se enfrió a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 6,1 ml (40,7 mmol) de DBU seguido por la adición gota a gota de cloruro de 2-propanosulfonilo (4,6 ml, 40,7 mmol). Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se juzgó incompleta mediante TLC y se añadieron un 20% más de DBU y cloruro de 2-propanosulfonilo. Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 3 días. Se diluyó la reacción con cloruro de metileno y se lavó (1 X 100 ml) con HCl 1N. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *a vacío* hasta 9,3 g. Se purificó el producto en sílice mediante Chromatotron® eluyendo con 99:1 de cloruro de metileno:acetato de etilo para dar como resultado 5,7 g (31%) del compuesto del título como un sólido de color blanco. La RMN fue consistente con la estructura asignada.

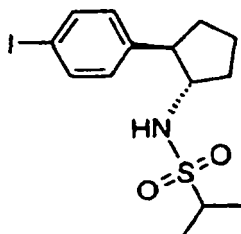
Análisis calculado para $C_{14}H_{21}NO_2S$: % C, 62,88; % H, 7,92; % N, 5,24. Encontrado: % C, 62,38; % H, 7,77; % N, 4,93.

Espectro de Masas (ES MS): M-1 = 266.

Masa exacta calculada para $(M+NH_4) C_{14}H_{25}N_2O_2S = 285,1637$; encontrado 285,1629.

Ejemplo 2

Preparación de la [2-(4-yodo-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido trans propano-2-sulfónico



Esquema II, etapa B: Se disolvió la (2-fenil-ciclopentil)-amida del ácido trans-propano-2-sulfónico (0,52 g, 1,47 mmol, preparada en el ejemplo 1) en 30 ml de ácido acético glacial. Se añadió a esta solución ácido sulfúrico concentrado (0,16 ml, 1,61 mmol) a temperatura ambiente seguido por yodo (0,19 g, 0,74 mmol), y pentóxido de diyodo (0,20 g, 0,59 mmol). A continuación se protegió la reacción de la luz y se calentó a 90°C y se agitó durante 22 horas. Se añadió lentamente a la mezcla de reacción marrón oscura una solución acuosa de bisulfito de sodio al 10%. Se enfrió la mezcla a 0°C durante 1 hora y se recogió un sólido marrón claro mediante filtración. Se disolvió el sólido en dietil éter caliente y se lavó con agua (2X), y a continuación bicarbonato de sodio saturado (1X). Se separó la capa orgánica, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *a vacío* para dar 435 mg (75%) del compuesto del título. La RMN fue consistente con la estructura asignada.

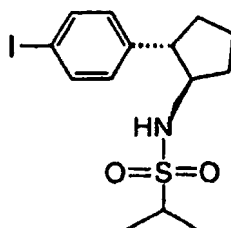
Análisis calculado para $C_{14}H_{20}INO_2S$: % C, 42,76; % H, 5,13; % N 3,56. Encontrado: % C, 42,73; % H, 5,00; % N, 3,29.

Espectro de Masas (ES MS): M-1 = 392.

Masa exacta calculada para $(M+NH_4) C_{14}H_{24}IN_2O_2S = 411,0603$; encontrado 411,0611.

Ejemplo 2A

Preparación de la [2-(4-yodo-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido trans propano-2-sulfónico



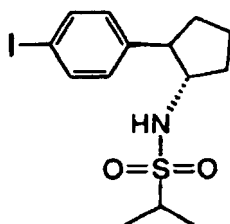
ES 2 307 537 T3

Se separó el compuesto racémico trans (400,0 mg) del ejemplo 2 en los enantiómeros individuales mediante cromatografía quiral. La columna semipreparada usada fue una Chiralcel OD de 1 x 25 cm eluyendo con Heptano al 90%/IPA al 10% que contenía dimetiletilamina al 0,2% a un flujo de 1,0 ml/min vigilado a una longitud de onda en el UV de 220 nm. El primer compuesto de la elución tuvo un tiempo de retención de 9,32 min. El rendimiento fue de 200 mg, Se estimó mediante HPLC que el exceso enantiomérico era del 99%.

Espectro de Masas (ES MS): M-1 = 302.

Ejemplo 2B

Preparación de la [2-(4-yodo-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (1S,2R) trans propano-2-sulfónico

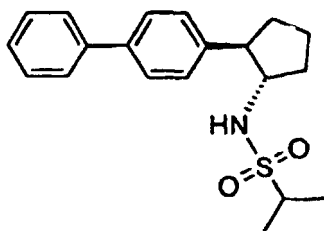


Se separó el compuesto racémico trans (400,0 mg) del ejemplo 2 en los enantiómeros individuales mediante cromatografía quiral. La columna semipreparada usada fue una Chiralcel OD de 1 x 25 cm eluyendo con heptano al 90%/IPA al 10% que contenía dimetiletilamina al 0,2% a un flujo de 1,0 ml/min vigilado a una longitud de onda en el UV de 220 nm. El último compuesto de la elución tuvo un tiempo de retención de 12,28 min. El rendimiento fue de 172 mg, Se estimó mediante HPLC que el exceso enantiomérico era del 98%.

Espectro de Masas (ES MS): M-1 = 302.

Ejemplo 3

Preparación de la (2-bifenil-4-il-ciclopentil)-amida del ácido (+,-) trans propano-2-sulfónico



Esquema II, etapa C. Se disolvieron la [2-(4-yodo-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) trans propano-2-sulfónico (58 mg, 0,15 mmol), preparada en el ejemplo 2) y el ácido fenilborónico (22 mg, 0,18 mmol) en 20 ml de n-propanol y se añadieron 25 mg (0,18 mmol) de carbonato de potasio en 5 ml de agua. Se añadió una cantidad catalítica de acetato de paladio (2 mg) y se mantuvo a reflujo la mezcla a 90°C durante 4 horas. La reacción se filtró y se enjuagó con acetato de etilo. Se diluyó el filtrado con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado (3 X 30 ml) y salmuera (1 X 30 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío hasta un sólido bruto que se purificó mediante cromatografía en fase inversa (columna C18 de Vidac con un gradiente de CH₃CN de 5→55% durante 2 horas con un caudal de 20 ml/min). Las fracciones se criocongelaron para dar 34 mg (68%) del compuesto del título. La RMN fue consistente con la estructura asignada.

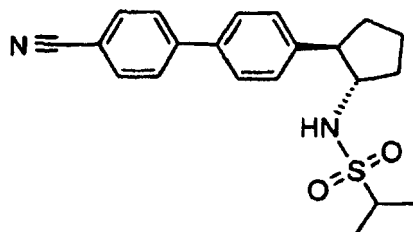
Espectro de Masas (ES MS): M-1 = 342.

Masa exacta calculada para (M+NH₄) C₂₀H₂₉N₂O₂S = 361,1950; encontrado 361,1962.

ES 2 307 537 T3

Ejemplo 4

Preparación de la [2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) trans propano-2-sulfónico



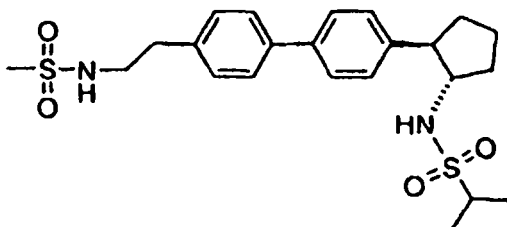
Esquema II, etapa C. Se disolvieron la [2-(4-yodo-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) trans propano-2-sulfónico (375 mg, 0,195 mmol), preparada en el ejemplo 2) y el ácido 4-cianofenilborónico (168 mg, 1,14 mmol) en 20 ml de n-propanol y se añadieron 25 mg (0,18 mmol) de carbonato de potasio en 5 ml de agua. Se añadió una cantidad catalítica de acetato de paladio (11 mg) y se mantuvo a reflujo la mezcla a 90°C durante 7 horas. Se elaboró la reacción tal como en la preparación 6. Los productos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *a vacío*. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice usando un Chromatotron® se consiguió eluyendo con 99:1 de cloruro de metileno:metanol para dar como resultado 307 mg (87%) del compuesto del título. La RMN fue consistente con la estructura asignada.

Espectro de Masas (ES MS): $M-1 = 367$.

Masa exacta calculada para $(M+\text{NH}_4) \text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} = 386,1902$; encontrado 386,1889.

Ejemplo 5

Preparación de [2-[4'-(2-metanosulfonilamino-etil)-bifenil-4-il]-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) trans propano-2-sulfónico



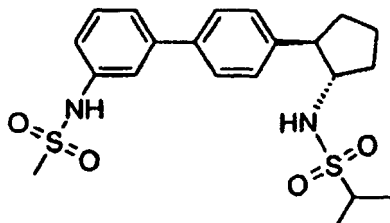
Esquema II, etapa C. Se disolvieron la [2-(4-yodo-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) trans propano-2-sulfónico (300 mg, 076 mmol, preparado en el ejemplo 2) y el ácido N-metanosulfonamida -N-fenetil-4-borónico del terc-butyl éster del ácido N-carbámico (316 mg, 0,92 mmol) en 20 ml de n-propanol y se añadieron 25 mg (0,18 mmol) de carbonato de potasio en 5 ml de agua. Se añadió una cantidad catalítica de acetato de paladio (9 mg) y se mantuvo a reflujo la mezcla a 90°C durante 4 horas. Se elaboró la reacción tal como en la preparación 6. Se disolvió el residuo en cloruro de metileno y se añadieron 5 ml netos de TFA y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La TLC indicó que se había eliminado el grupo protector Boc y la reacción se concentró *a vacío*. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice usando un Chromatotron® se consiguió eluyendo con 95:5 de cloruro de metileno:acetato de etilo para dar como resultado 225 mg (64%) del compuesto del título. La RMN fue consistente con la estructura asignada.

Espectro de Masas (ES MS): $M-1 = 463$.

Análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{C}_4\text{S}_2$: % C, 59,45; % H, 6,94; % N, 6,03. Encontrado: % C, 59,44; % H, 6,84; % N, 6,29.

Ejemplo 6

Preparación de la [2-(3'-metanosulfonilamino-bifenil-4-il)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) trans propano-2-sulfónico



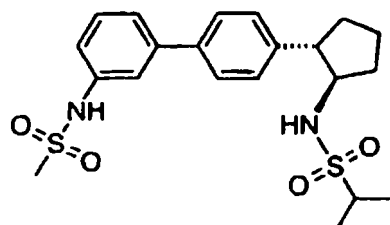
Esquema II, etapa C: (+,-): Se disolvieron la [2-(4-yodo-fenil)-ciclopentil].amida del ácido (+,-) trans propano-2-sulfónico (235 mg, 0,60 mmol, preparada en el ejemplo 2) y la N-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,3]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanosulfonamida (213 mg, 0,72 mmol) en 25 ml de n-propanol y se añadieron 25 mg (0,18 mmol) de carbonato de potasio en 5 ml. Se añadió una cantidad catalítica de acetato de paladio (7 mg) y se mantuvo a reflujo a 90°C durante 4 horas. Se elaboró la reacción tal como en la preparación 6. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice usando un Chromatotron® se consiguió eluyendo con 9:10 de cloruro de metileno:acetato de etilo para dar como resultado 225 mg (86%) del compuesto del título tal como un sólido de color blanco. La RMN fue consistente con la estructura asignada.

Espectro de Masas (ES MS): M-1 = 435.

Masa exacta calculada para (M+NH₄) C₂₁H₃₂N₃O₄S₂ = 454,1834; encontrado 454,1817.

Ejemplo 6a

Preparación de la [2-(3'-metanosulfonilamino-bifenil-4-il)-ciclopentil]-amida del ácido (1R,2S) trans propano-2-sulfónico

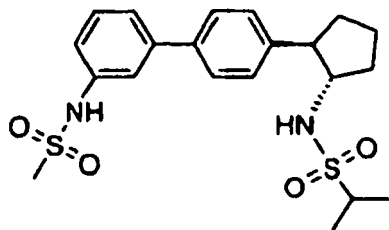


Se separó el compuesto racémico trans (145 mg) del ejemplo 6 en los enantiómeros individuales mediante cromatografía quiral. La columna semipreparada usada fue una Chiralpak AD de 1 x 25 cm eluyendo con Heptano al 30%/alcohol 3A al 50% 7 CO₂ al 20% a un flujo de 5,0 ml/min, 35°C, 2000 psi (13,8 x 10⁶ N/m²), vigilado a una longitud de onda en el UV de 290 nm. La columna analítica fue una Chiros C1 de 0,46 x 25 cm eluyendo con alcohol 3A al 40%/heptano a un flujo de 1,0 ml/min vigilado a una longitud de onda en el UV de 230 nm. El primer compuesto de la elución tuvo un tiempo de retención de 14,3 min. El rendimiento fue de 43 mg. Se estimó mediante HPLC que el exceso enantiomérico era del 99%:

Espectro de Masas (ES MS): M-1 = 435.

Ejemplo 6B

Preparación de la (2-(3'-metanosulfonilamino-bifenil-4-il)-ciclopentil)-amida del ácido (1S,2R) trans propano-2-sulfónico

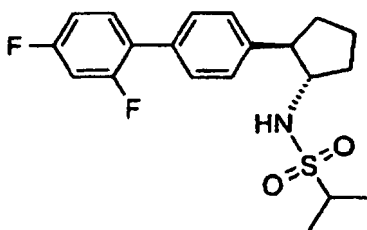


Se separó el compuesto racémico trans (145 mg) del ejemplo 6 en los enantiómeros individuales mediante cromatografía quiral. La columna semipreparada usada fue una Chiralpak AD de 1 x 25 cm eluyendo con Heptano al 30%/alcohol 3A al 50%/CO₂ al 20% a un flujo de 5,0 ml/min, 35°C, 2000 psi (13,8 x 10⁶ N/m²), vigilado a una longitud de onda en el UV de 290 nm. La columna analítica fue una Chirosc C1 de 0,46 x 25 cm eluyendo con alcohol 3A al 40%/heptano a un flujo de 1,0 ml/min vigilado a una longitud de onda en el UV de 230 nm. El último compuesto de la elución tuvo un tiempo de retención de 15,5 min. El rendimiento fue de 46 mg. Se estimó mediante HPLC que el exceso enantiomérico era del 99%.

Espectro de Masas (ES MS): M-1 = 435.

Ejemplo 7

Preparación de la [2-(2',4'-difluoro-bifenil-4-il)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) trans propano-2-sulfónico



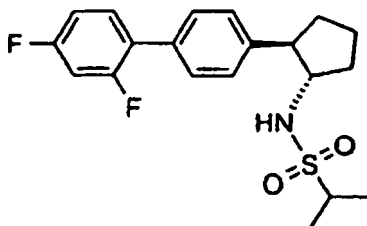
Esquema II, etapa C: Se trató la [2-(4-yodo-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) trans propano-2-sulfónico (120 mg, 0,31 mmol); preparada en el ejemplo 2) y el ácido 2,4-difluorofenilborónico (60 mg, 0,38 mmol) tal como se describe en el ejemplo 6 para dar como resultado 103 mg (89%) del compuesto del título como un sólido de color blanco. La RMN fue consistente con la estructura asignada.

Espectro de Masas (ES MS): M-1 = 378.

Masa exacta calculada para (M+NH₄) C₂₀H₂₇F₂N₂O₂S = 397,1761; encontrado 397,1753.

Ejemplo 7A

Preparación de la [2-(2',4'-difluoro-bifenil-4-il)-ciclopentil]-amida del ácido (1R,2S) trans propano-2-sulfónico



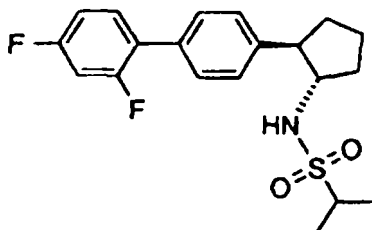
ES 2 307 537 T3

Se separó el compuesto racémico trans (230 mg) del ejemplo 7 en los enantiómeros individuales mediante cromatografía quiral. La columna semipreparada usada fue una Chiralcel AD de 1 x 25 cm eluyendo con un gradiente de IPA al 5%-50%/heptano durante 30 min a un flujo de 5,0 ml/min vigilado a una longitud de onda en el UV de 260 nm. La columna analítica fue una Chiralcel AD de 0,46 x 25 cm eluyendo con un gradiente de IPA al 5%-50%/Heptano durante 30 min a un flujo de 1,0 ml/min vigilado a una longitud de onda en el UV de 220 nm. El primer compuesto de la elución tuvo un tiempo de retención de 10,5 min. El rendimiento fue de 85 mg. Se estimó mediante HPLC que el exceso enantiomérico era del 98%.

Espectro de Masas (ES MS): M-1 = 378.

Ejemplo 7B

Preparación de la [2-(2'-4'-difluoro-bifenil-4-il)-ciclopentil]-amida del ácido (1S,2R) trans propano-2-sulfónico

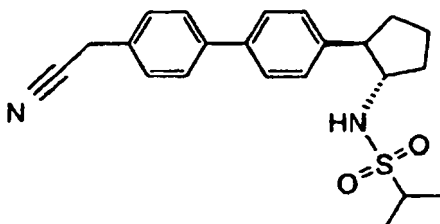


Se separó el compuesto racémico trans (230 mg) del ejemplo 7 en los enantiómeros individuales mediante cromatografía quiral. La columna semipreparada usada fue una Chiralcel AD de 1 x 25 cm eluyendo con un gradiente de IPA al 5%-50%/heptano durante 30 min a un flujo de 5,0 ml/min vigilado a una longitud de onda en el UV de 260 nm. La columna analítica fue una Chiralcel AD de 0,46 x 25 cm eluyendo con un gradiente de IPA al 5%-50%/Heptano durante 30 min a un flujo de 1,0 ml/min vigilado a una longitud de onda en el UV de 220 nm. El último compuesto de la elución tuvo un tiempo de retención de 12,9 min. El rendimiento fue de 103 mg. Se estimó mediante HPLC que el exceso enantiomérico era del 91%.

Espectro de Masas (ES MS): M-1 = 378.

Ejemplo 8

Preparación de la [2-(4'-cianometil-bifenil-4-il)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) trans propano-2-sulfónico

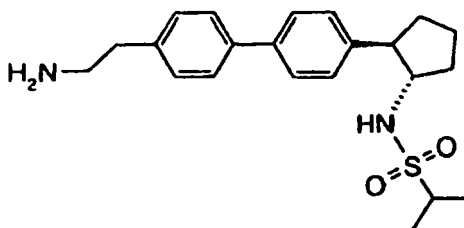


Esquema II, etapa C: Se trataron la [2-(4-yodo-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) trans propano-2-sulfónico (356 mg, 0,91 mmol, preparada en el ejemplo 2) y el [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2,2]dioxaborolan-2-yl)-fenil]-acetoni-trilo (275 mg, 1,13 mmol) tal como se describe en el ejemplo 6. Se cromatografió el producto en un Chromatotron® eluyendo con 99,5:0,5 de cloruro de metileno:acetato de etilo para dar como resultado 237 mg (68%) del compuesto del título como un sólido de color blanco. La RMN fue consistente con la estructura asignada.

Espectro de Masas (ES MS): M-1 = 381.

Ejemplo 9

Preparación de la {2-[4'-(2-amino-etil)-bifenil-4-il]-ciclopentil]-amida

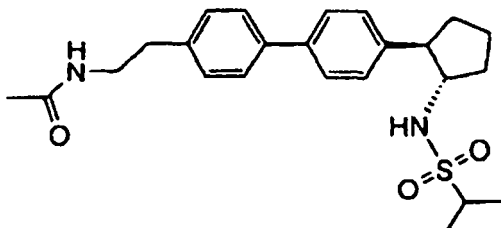


Esquema III, etapa A: (+,-) Se disolvió la [2-(4'-cianometil-bifenil-4-il)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) trans propano-2-sulfónico (210 mg, 0,55 mmol, preparada en el ejemplo 8) en 20 ml de THF seco. Se calentó la reacción a reflujo durante 4 horas y a continuación se concentró *a vacío*. Se añadieron a este sólido 30 ml de dietil éter, 15 ml de HCl concentrado, 10 ml de agua, y 5 ml de metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se separó la capa acuosa, y se lavó la fase orgánica 1X con agua. Se hicieron básicas las fases acuosas combinadas con hidróxido de sodio a 0°C y se extrajeron en dietil éter (2 X 50 ml) seguido por acetato de etilo (1 X 50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron hasta un aceite bruto que se usó sin purificación adicional.

Espectro de Masas (ES MS): M-1 = 385.

Ejemplo 10

Preparación de la (+,-) trans N-(2-[4'-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-bifenil-4-il]-etil)acetamida



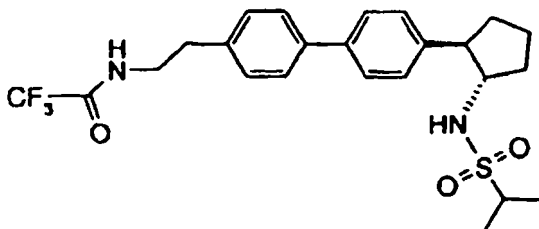
Esquema III, etapa B: Se disolvió la [2-[4'-(2-amino-etil)-bifenil-4-il]-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) trans propano-2-sulfónico (preparado en el ejemplo 9) en 20 ml de cloruro de metileno seco y se añadió trietilamina (0,275 ml, 1,98 mmol). A esta mezcla agitada se le añadió cloruro de acetilo (0,084 ml, 1,19 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 días. Se concentró la reacción a vacío y se cromatografió en un Chromatotron® eluyendo con 98:2 de cloruro de metileno:metanol, lo que dio como resultado 150 mg (64% en 2 etapas) del compuesto del título. La RMN fue consistente con la estructura asignada.

Espectro de Masas (ES MS): M-1 = 427.

Masa exacta calculada para (M+NH₄) C₂₄H₃₆N₃O₃S = 446,2477; encontrado 446,2477.

Ejemplo 11

Preparación de la (+,-) trans 2,2,2-trifluoro-N-(2-[4'-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-bifenil-4-il]-etil)-acetamida



ES 2 307 537 T3

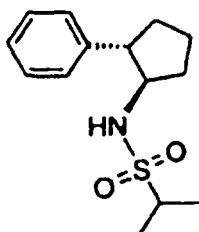
Esquema III, etapa B: Se trataron la [2-(4-yodo-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) trans propano-2-sulfónico (100 mg, 0,25 mmol, preparada en el ejemplo 2) y la 2,2,2-trifluoro-N-[2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil]-acetamida (105 mg, 0,31 mmol) tal como se describe en el ejemplo 6. Se purificó la reacción mediante cromatografía radial fluyendo con 70:30 de hexanos:acetato de etilo para dar como resultado 48 mg (39%) del compuesto del título como un sólido de color blanco- la RMN fue consistente con la estructura asignada.

Espectro de masas (ES MS): M-1 = 481.

Masa exacta calculada para (M+NH₄) C₂₄H₃₃F₃N₃O₃S = 500,2195; encontrado 500,2183.

Ejemplo 12

Preparación de la (2-fenil-ciclopentil)-amida del ácido (1R,2S)-trans propano-2-sulfónico



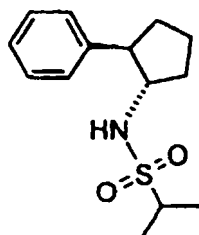
Se separó el compuesto racémico trans del ejemplo 1 en los enantiómeros individuales mediante cromatografía quiral. La columna semipreparada usada fue una Chiralcel OD de 1 x 25 cm con IPA en heptano al 10% que contenía dimetiletilamina al 0,2% a un flujo de 4,0 ml/min vigilado en el uv de 250 nm. La columna analítica fue una Chiralcel OD de 0,46 x 25 cm eluyendo con IPA en heptano al 10% que contenía dimetiletilamina 0,2% a un flujo de 1,0 ml/min vigilado en el uv de 250 nm. El primer compuesto de la elución tuvo un tiempo de retención de 5,82 min. Se estimó mediante HPLC que el exceso enantiomérico era del 99%.

Espectro de Masas (ES MS): M-1 = 266.

Análisis calculado para C₁₄H₂₁NO₂S = % C, 62,89; % H, 7,92; % N, 5,24. Encontrado: % C, 62,46; % H, 7,81; % N, 5,18.

Ejemplo 13

Preparación de la (2-fenil-ciclopentil)-amida del ácido (1S,2R)-trans propano-2-sulfónico



Se separó el compuesto racémico trans del ejemplo 1 en los enantiómeros individuales mediante cromatografía quiral. La columna semipreparada usada fue una Chiralcel OD de 1 x 25 cm eluyendo con IPA en heptano al 10% que contenía dimetiletilamina al 0,2% a un flujo de 4,0 ml/min vigilado en el uv de 250 nm. La columna analítica fue una Chiralcel OD de 0,46 x 25 cm eluyendo con IPA en heptano al 10% que contenía dimetiletilamina a un flujo de 1,0 ml/min vigilado en el uv de 250 nm. El último compuesto de la elución tuvo un tiempo de retención de 8,97 min. Se estimó mediante HPLC que el exceso enantiomérico era del 99%.

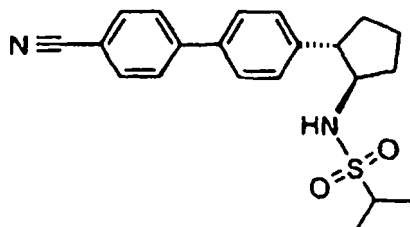
Espectro de Masas (ES MS): M-1 = 266.

Análisis calculado para C₁₄H₂₁NO₂S: % C, 62,89; % H, 7,92; % N, 5,24. Encontrado: % C, 62,95; % H, 7,71; % N, 5,18.

ES 2 307 537 T3

Ejemplo 14

Preparación de la [2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-ciclopentil]-amida del ácido (1R,2S) trans propano-2-sulfónico



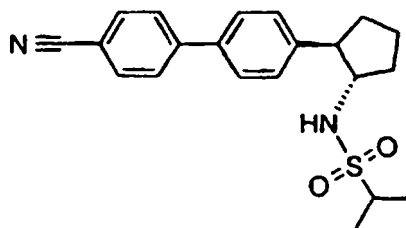
Se separó el compuesto racémico trans del ejemplo 4 en los enantiómeros individuales mediante cromatografía quiral. La columna semipreparada usada fue una Chiralcel OD de 1 x 25 cm eluyendo con IPA en heptano al 10% que contenía dimetiletilamina al 0,2% a un flujo de 4,0 ml/min vigilado en el uv de 250 nm. La columna analítica fue una Chiralcel OD de 0,46 x 25 cm eluyendo con IPA en heptano al 10% que contenía dimetiletilamina al 0,2% a un flujo de 1,0 ml/min vigilado en el uv de 250 nm. El primer compuesto de la elución tuvo un tiempo de retención de 12,64 min. Se estimó mediante HPLC que el exceso enantiomérico era del 88%.

Masa exacta calculada para (M+NH₄) C₂₁H₂₈N₃O₂S = 386,1902; encontrado 386,1878.

Espectro de Masas (ES MS): M-1 = 367.

Ejemplo 15

Preparación de la [2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-ciclopentil]-amida del ácido (1S,2R) trans propano-2-sulfónico



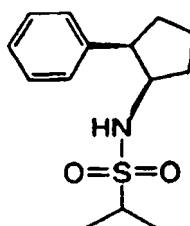
Se separó el compuesto racémico trans del ejemplo 4 en los enantiómeros individuales mediante cromatografía quiral. La columna semipreparada usada fue una Chiralcel OD de 1 x 25 cm eluyendo con IPA en heptano al 10% que contenía dimetiletilamina al 0,2% a un flujo de 4,0 ml/min vigilado en el uv de 250 nm. La columna analítica fue una Chiralcel OD de 0,46 x 25 cm eluyendo con IPA en heptano al 10% que contenía dimetiletilamina al 0,2% a un flujo de 1,0 ml/min vigilado en el uv de 250 nm. El último compuesto de la elución tuvo un tiempo de retención de 14,89 min. Se estimó mediante HPLC que el exceso enantiomérico era del 88%.

Masa exacta calculada para (M+NH₄) C₂₁H₂₈N₃O₂S = 386,1902; encontrado 386,1915.

Espectro de Masas (ES MS): M-1 = 367.

Ejemplo 16

Preparación de la (2fenilciclopentil)-amida del ácido (+,-) cis-propano-2-sulfónico



ES 2 307 537 T3

Se disolvió la (+,-) cis-2-fenilciclopentilamina (0,43 g, 2,7 mmol, de las preparaciones 5 ó 7 en 15 ml de cloruro de metileno y se enfrió a 0°C bajo nitrógeno, se añadieron 0,52 ml (3,5 mmol) de DBU seguido por 0,39 ml (3,5 mmol) de cloruro de isopropilsulfonilo. Se dejó continuar la agitación durante 3 días calentando a la vez a temperatura ambiente. Se lavó la reacción con HCl 1N y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se filtró y se concentró *a vacío* hasta un sólido bruto de color marrón que fue una mezcla 4:1 de cis:trans mediante RMN. Se purificaron los isómeros mediante cromatografía radial eluyendo con cloruro de metileno. Se aislaron 195 mg (27%) del compuesto del título (isómero cis) como un sólido de color blanco así como 15 mg del isómero trans más polar. La RMN fue consistente con la estructura asignada.

Análisis calculado para $C_{14}H_{21}NO_2S$: % C, 62,89; % H, 7,92; % N, 5,24. Encontrado: % C, 62,74; % H, 7,70; % N, 5,30.

Espectro de Masas (ES MS): M-1 = 266.

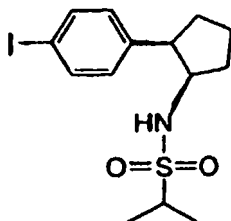
Síntesis alternativa de la (2-fenil-ciclopentil)-amida del ácido (+,-) cis-propano-2-sulfónico

Esquema II, etapa A: se cargó un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml equipado con un agitador magnético con la amina (8,72 g, 54,16 mmol, preparada en la preparación 8), cloruro de metileno (80,0 ml), trietilamina (14,79 ml, 106,15 mmol) y dimetilaminopiridina (0,33 g, 2,71 mmol) con agitación. A continuación se enfrió la solución de reacción a 0°C (baño de hielo/agua), a continuación se añadió gota a gota cloruro de isopropilsulfonilo (5,96 ml, 53,07 mmol) disuelto en cloruro de metileno (20,0 ml) durante un período de 30,0 minutos. A continuación se agitó la reacción a 0°C durante 60,0 minutos y se llevó a temperatura ambiente. Se agitó durante 1,5 horas y se detuvo rápidamente con HCl 1 N (150,0 ml). Se separó la capa orgánica inferior y se volvió a extraer la capa acuosa con cloruro de metileno (50,0 ml). A continuación se secó la capa orgánica combinada con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró hasta un sólido de color castaño (masa = 9,06 g).

1H RMN ($CDCl_3$) δ 0,9-1,0 (d, 3H), 1,1-1,2 (d, 3H), 1,7-2,15 (m, 6H), 2,8-2,95 (m, 1H), 2,25-3,2 (m, 1H), 3,6-3,75 (m, 1H), 3,9-4,0 (m, 1H); ^{13}C ($CDCl_3$) δ 16,56, 21,79, 28,62, 33,76, 48,70, 53,78, 59,10, 127,23, 128,81, 128,90, 140,28).

Ejemplo 17

Preparación de la [2-(4-yodofenil)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis propano-2-sulfónico



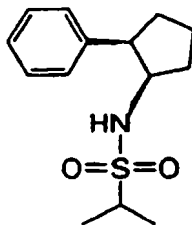
Esquema II, etapa B: Se disolvió la (2-fenil-ciclopentil)-amida del ácido (+,-) cis propano-2-sulfónico (1,8 g, 6,7 mmol, preparada en el ejemplo 16) en 20 ml de ácido acético glacial y se añadieron 0,7 ml (7,1 mmol) de ácido sulfúrico concentrado seguido por 2 ml de agua. Se añadió a esta solución ácido periódico 80,35 g, 1,6 mmol) y yodo (0,77 g, 3,0 mmol). Se calentó la mezcla resultante a 60°C durante 3 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se añadieron 20 ml de una solución acuosa de bisulfito de sodio al 10%. Se extrajo el producto en acetato de etilo, a continuación se lavó con agua, se diluyó con bicarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio. Se filtró y se concentró *a vacío* hasta 2,2 g de un aceite bruto de color amarillo. Se purificó este aceite mediante cromatografía en fase inversa para dar 341 mg (13%) del compuesto del título como un sólido de color blanco. La RMN fue consistente con la estructura asignada.

Análisis calculado para $C_{14}H_{20}INO_2S$: % C, 42,76; % H, 5,13; % N, 3,56. Encontrado: % C, 43,23; % H, 5,05; % N, 3,61.

Espectro de Masas (ES MS): M-1 = 392.

Ejemplo 17A

Preparación de la [2-(4-yodo-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (1S,2S) cis propano-2-sulfónico

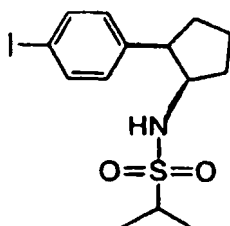


Se separó el compuesto racémico cis del ejemplo 17 en los enantiómeros individuales mediante cromatografía quiral. La columna preparada usada fue una Chiralcel AD de 8 x 28 cm eluyendo con alcohol 3A al 100% a un flujo de 300 ml/min vigilado a una longitud de onda en el UV de 275 nm. La columna analítica fue una Chiralcel AD de 0,46 x 25 cm eluyendo con alcohol 3A al 100% a un flujo de 1,0 ml/min vigilado en el uv de 220 nm. El primer compuesto de la elución tuvo un tiempo de retención de 4,69 min. Se estimó mediante HPLC que el exceso enantiomérico era del 99%.

Espectro de Masas (ES MS): M-1 = 392.

Ejemplo 17B

Preparación de la [2-(4-yodo-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (1R,2R) cis propano-2-sulfónico

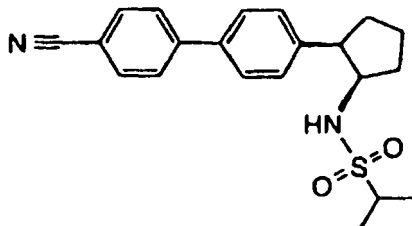


Se separó el compuesto racémico cis del ejemplo 17 en los enantiómeros individuales mediante cromatografía quiral. La columna preparada usada fue una Chiralcel AD de 8 x 28 cm eluyendo con alcohol 3A al 100% a un flujo de 300 ml/min vigilado a una longitud de onda en el UV de 275 nm. La columna analítica fue una Chiralcel AD de 0,46 x 25 cm eluyendo con alcohol 3A al 100% a un flujo de 1,0 ml/min vigilado en el uv de 220 nm. El último compuesto de la elución tuvo un tiempo de retención de 5,91 min. Se estimó mediante HPLC que el exceso enantiomérico era del 99%.

Espectro de Masas (ES MS): M-1 = 392.

Ejemplo 18

Preparación de la [2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis propano-2-sulfónico



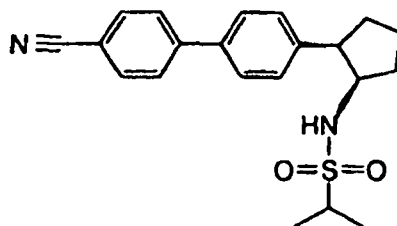
ES 2 307 537 T3

Esquema II, etapa C: Se trató la [2-(4-yodo-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis propano-2-sulfónico (150 mg, 0,38 mmol, preparada en el ejemplo 17) con ácido 4-cianofenil borónico (56 mg, 0,38 mmol), paladio tetrakis trifenilfosfina (22 mg, 0,02 mmol) y carbonato de cesio (150 mg, 0,46 mmol) bajo nitrógeno en 10 ml de dioxano desgasificado. Se calentó la reacción a 85°C y se agitó durante la noche. Se concentró la reacción a vacío y se purificó mediante cromatografía radial eluyendo con 30:70 de acetato de etilo:hexanos para dar 12 mg (9%) del compuesto del título como un sólido de color blanco. La RMN fue consistente con la estructura asignada.

Espectro de Masas (ES MS): M-1= 367.

Ejemplo 18A

[2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-ciclopentil]-amida del ácido (1R,2R) cis propano-2-sulfónico



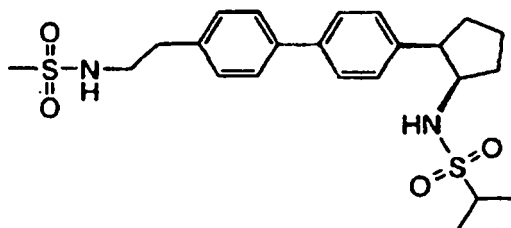
Se llevó a cabo el acoplamiento de Suzuki del compuesto quiral del ejemplo 17B (225 mg, 0,57 mmol) y el ácido 4-cianofenilborónico (101 mg, 0,69 mmol) de una manera análoga a la descrita en el ejemplo 27. Se elaboró la reacción de una manera análoga a la del ejemplo 3. Se consiguió la purificación mediante cromatografía en gel de sílice usando un chromatotron eluyendo con metanol/cloruro de metileno al 0,3% para dar como resultado 186 mg (88%) del compuesto del título como un sólido de color blanco cuando se concentró a partir de éter. La RMN fue consistente con la estructura asignada.

Espectro de masas (ES MS): M-1 = 367.

Análisis calculado para $C_{21}H_{24}N_2O_2S \times 0,5 H_2O$: % C, 66,82; % H, 6,67; % N, 7,42. Encontrado: % C, 66,54; % H 6,29; % N, 7,31.

Ejemplo 19

Preparación de la [2-[4'-(2-metanosulfonilamino-etil)-bifenil-4-il]-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis propano-2-sulfónico

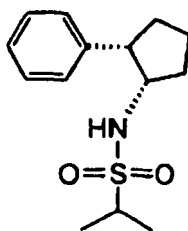


Esquema II, etapa C: Se trató la [2-(4-yodo-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis propano-2-sulfónico (134 mg, 0,34 mmol, preparada en el ejemplo 17 tal como se describe para el isómero trans en el ejemplo 5. Se purificó el producto mediante cromatografía radial eluyendo en primer lugar con cloruro de metileno y a continuación se le añadió acetato de etilo (→20%) hasta que se eliminaron todas las bandas para dar 83 mg (53%) del compuesto del título como un sólido de color blanco. La RMN fue consistente con la estructura asignada. Análisis calculado para $C_{23}H_{32}N_2O_4S_2 \cdot 0,4 CH_2Cl_2$: % C, 56,37; % H, 6,63; % N, 5,62. Encontrado: % C, 56,76; % H, 6,26; % N, 5,71.

Espectro de masas (ES MS): M-1 = 463.

Ejemplo 20

Preparación de la (2-fenilciclopentil)-amida del ácido (*S,S*)-propano-2-sulfónico



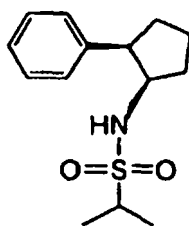
Se separó el compuesto racémico cis del ejemplo 16 en los enantiómeros individuales mediante cromatografía quiral. La columna semipreparada usada fue una Chiralcel OD de 1 x 25 cm eluyendo con IPA en heptano al 10% que contenía dimetiletilamina al 0,2% a un flujo de 4,0 ml/min vigilado en el uv de 250 nm. La columna analítica fue una Chiralcel OD de 0,46 x 25 cm eluyendo con IPA en heptano al 10% que contenía dimetiletilamina al 0,2% a un flujo de 1,0 ml/min vigilado en el uv de 250 nm. El primer compuesto de la elución tuvo un tiempo de retención de 7,03 min. Se estimó mediante HPLC que el exceso enantiomérico era del 99%.

Espectro de masas (ES MS): M-1 = 266.

Análisis calculado para $C_{14}H_{21}NO_2S$: % C, 62,89; % H, 7,92; % N, 5,24. Encontrado: % C, 62,98; % H, 7,94; % N, 5,24.

Ejemplo 21

Preparación de la (2-fenilciclopentil)-amida del ácido (*R,R*)-propano-2-sulfónico



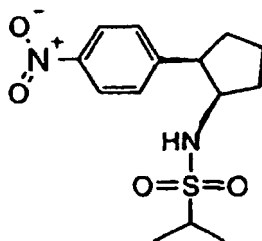
Se separó el compuesto racémico cis del ejemplo 16 en los enantiómeros individuales mediante cromatografía quiral. La columna semipreparada usada fue una Chiralcel OD de 1 x 25 cm eluyendo con IPA en heptano al 10% que contenía dimetiletilamina al 0,2% a un flujo de 4,0 ml/min vigilado en el uv de 250 nm. La columna analítica fue una Chiralcel OD de 0,46 x 25 cm eluyendo con IPA en heptano al 10% que contenía dimetiletilamina al 0,2% a un flujo de 1,0 ml/min vigilado en el uv de 250 nm. El último compuesto de la elución tuvo un tiempo de retención de 7,84 min. Se estimó mediante HPLC que el exceso enantiomérico era del 98%.

Espectro de masas (ES MS): M-1 = 266.

Análisis calculado para $C_{19}H_{21}NO_2S$: % C, 62,89; % H, 7,92; % N, 5,24. Encontrado: % C, 63,23; % H, 7,93; % N, 5,23.

Ejemplo 22

Preparación de la [2-(4-nitro-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis propano-2-sulfónico



ES 2 307 537 T3

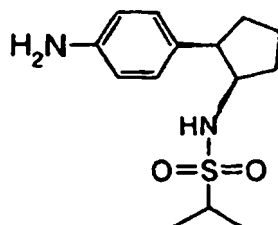
Esquema IV, etapa A: se disolvió la (2-fenil-ciclopentil)-amida del ácido (+,-) cis-propano-2-sulfónico (560 mg, 2,1 mmol, preparada en el ejemplo 16) en 10 ml de ácido trifluoroacético y se añadieron 534 mg (6,3 mmol) de nitrato de sodio. Se agitó la reacción 5 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con cloruro de metileno y se lavó con agua y se diluyó con bicarbonato de sodio. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío hasta 620 mg de un aceite bruto de color amarillo. Se purificó este aceite mediante cromatografía radial eluyendo con 98:2 de cloruro de metileno:acetato de etilo para dar 120 mg (18%) del compuesto del título como un sólido de color blanco y también 400 mg (62%) que contenían una pequeña cantidad de producto orto nitrado. La RMN fue consistente con la estructura asignada.

Análisis calculado para $C_{14}H_{20}N_2O_4S$: % C, 58,83; % H, 6,45; % N, 8,97. Encontrado: % C, 53,58; % H, 6,36; % N, 8,78.

Espectro de masas (ES MS): M-1 = 311.

Ejemplo 23

Preparación de la [2-(4-amino-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis propano-2-sulfónico

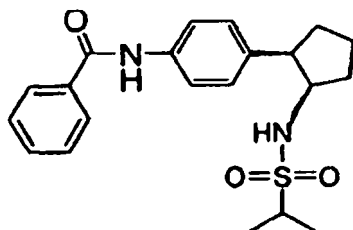


Esquema IV, etapa B: Se disolvió la [2-(4-nitro-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis propano-2-sulfónico (200 mg, 0,64 mmol, preparada en el ejemplo 22) en 25 ml de etanol y se hidrogenó sobre 25 mg de Pd/C al 5% a temperatura ambiente durante la noche a 413,69 kPa (60 psi). Se filtró la solución a través de celite y se concentró a vacío hasta 142 mg (78%) de un aceite incoloro que se usó directamente

Espectro de masas (ES MS): M-1 = 281.

Ejemplo 24

Preparación de la (+,-) cis N-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-fenil}-benzamida



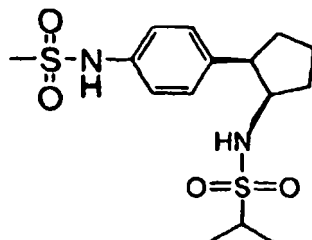
Esquema IV, etapa C: Se disolvió la [2-(4-amino-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis propano-2-sulfónico (265 mg, 0,94 mmol, preparada en el ejemplo 23) en 10 ml de cloruro de metileno y se enfrió a 0°C bajo nitrógeno. Se añadió cloruro de benzoilo (120 μ l, 1,03 mmol) y tras agitar durante 15 min se retiró el baño de hielo y se mantuvo la agitación durante 2 horas. Se diluyó la reacción con cloruro de metileno y se lavó con agua, a continuación HCl 0,1 N y se secó sobre sulfato de sodio. Se concentró a vacío la fase orgánica hasta 360 mg de aceite bruto. Se purificó el producto mediante cromatografía radial eluyendo en primer lugar con 70:30 de cloruro de metileno:hexanos y a continuación se añadió acetato de etilo ($\rightarrow$ 20%) hasta que se eliminaron todas las bandas para dar 120 mg (33%) del compuesto del título como un sólido de color blanco. La RMN fue consistente con la estructura asignada.

Análisis calculado para $C_{21}H_{26}N_2O_3S$: % C, 65,26; % H, 6,78; % N, 7,25. Encontrado: % C, 64,78; % H, 6,65; % N, 7,05.

Espectro de Masas (ES MS): M+1 = 387.

Ejemplo 25

Preparación de la [2-(4-metanosulfonilamino-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis propano-2-sulfónico

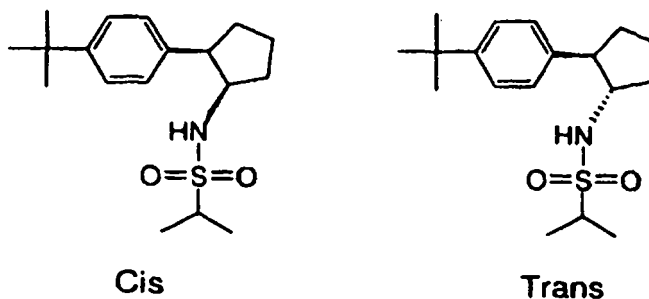


Esquema IV, etapa D: Se disolvió la [2-(4-amino-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis propano-2-sulfónico (73 mg, 0,26 mmol, preparada en el ejemplo 23) en 10 ml de cloruro de metileno y se enfrió a 0°C bajo nitrógeno. Se añadió trietilamina (40 μ l, 0,28 mmol) seguido por cloruro de metanosulfonilo (22 μ l, 0,28 mmol) y tras agitar 15 min se retiró el baño de hielo y se continuó la agitación, tras 4 horas se añadieron 10 μ l más de cloruro de metanosulfonilo y se continuó la agitación durante la noche. Se concentró a vacío la reacción y se purificó mediante cromatografía radial eluyendo con 99:1 de cloruro de metileno:metanol y se aumentó lentamente el porcentaje de metanol. Se secaron las fracciones apropiadas hasta 25 mg (27%) del compuesto del título como un sólido de color crema. La RMN fue consistente con la estructura asignada.

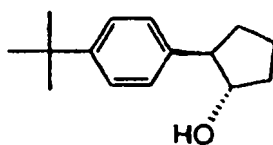
Espectro de Masas (ES MS): M-1 = 359.

Ejemplo 26

Preparación de la [2-(4-terc-butil-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis propano-2-sulfónico y la -(4-terc-butil-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) trans propano-2-sulfónico

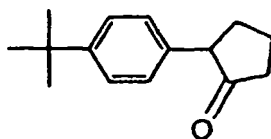


Preparación del (+,-) trans-2-(4-terc-butilfenil)-ciclopentanol intermedio



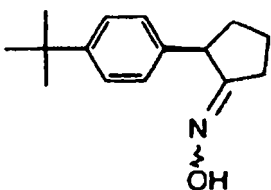
Un matraz de fondo redondo de 1000 ml equipado con embudo de adición y condensador a reflujo que contenía Et₂O (160 ml) mantenido bajo una atmósfera de argón, se cargó con piezas pequeñas de alambre de litio (3,52 g, 0,507 g átomo). Se añadió gota a gota una solución de 4-*t*-butilbromobenceno (50,00 g, 0,235 mol) en Et₂O (50 ml) de tal manera que se mantuvo un reflujo suave. Se dejó agitar la mezcla durante 2 h antes de la adición de óxido de 1,2-ciclopenteno (9,88 g, 0,117 mol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 h, a continuación se almacenó en el congelador durante la noche antes de detenerla rápidamente con HCl 1N, y se extrajo con Et₂O. se lavaron los extractos de Et₂O con H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se evaporaron para dar 34,5g del bruto. Se recrystalizó una muestra analítica a partir de éter de petróleo para dar como resultado cristales de color blanco: pf 67-68****.

Calculado para C₁₅H₂₂O: C, 82,52; H, 10,16. Encontrado: 82,70; H, 10,29.

Preparación de la 2-(4-terc-butil-fenil)-ciclopentanona intermedia

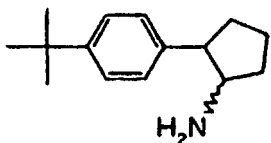
Esquema IB, etapa D: se añadió gota a gota el alcohol (14,59 g, 66,8 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) a una suspensión de clorocromato de piridinio (28,81 g, 134 mmol) en CH_2Cl_2 . Se agitó la mezcla a temperatura ambiente bajo N_2 durante 48 h. Se añadió Et_2O (500 ml), y se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de sílice antes de concentrar a vacío para dar 9,60 g de un aceite de color amarillo. Se llevó a cabo la cromatografía instantánea sobre gel de sílice usando EtOAc /hexanos al 10% como eluyente. Se obtuvieron 5,0 g (35%) de un aceite transparente.

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}$: C, 83,29; H, 9,32. Encontrado: C, 83,24; H, 9,07.

Preparación de la 2-(4-terc-butil-fenil) ciclopentanona oxima intermedia

Esquema IA, etapa A: Se disolvió la cetona (5,30 g, 24,5 mmol) en EtOH absoluto (100 ml) y se trató con NaOH (1,96 g, 49,0 mmol) en H_2O (15 ml) seguido por clorhidrato de hidroxilamina (2,55 g, 36,7 mmol). Se dejó agitar la mezcla a 23** durante 5 h. El precipitado espeso resultante se diluyó con H_2O y se recogió mediante filtración para dar como resultado 5,5 g (97%) de cristales de color blanco tras el secado al aire. Se preparó una muestra analítica mediante recristalización a partir de hexanos; pf 127-130**.

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}$: C, 77,88; H, 9,15; N, 6,05; Encontrado: C, 78,18; H, 9,13; N, 5,96.

Preparación de la 2-(4-terc-butil-fenil)-ciclopentilamina intermedia

Esquema IA, etapa A: Se colocó la oxima (0,40 g, 1,7 mmol) en un agitador Parr a 241,32 kPa (35 psi) de H_2 sobre PtO_2 (60 mg) durante 42 h. Se filtró la mezcla a través de Celite para eliminar el catalizador y se concentró a vacío. El aceite resultante se capturó en H_2O y se lavó con Et_2O volviendo básico el pH de la solución acuosa con NaOH 2N y extrayendo con EtOAc : Los extractos de EtOAc se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se evaporaron para dar 0,36 g (97%) de un aceite transparente que se usó como la mezcla cis/trans.

Preparación del compuesto del título final

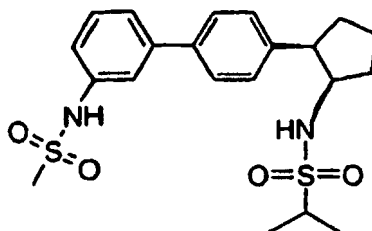
Esquema II, etapa A: Se disolvió la mezcla de aminas cis y trans (0,30 g, 1,4 mmol) preparada anteriormente en CH_2Cl_2 (10 ml), se enfrió en un baño de agua helada, y se trató con 1,8-diazobicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,23 ml, 1,5 mmol) y cloruro de isopropilsulfonilo (0,17 ml, 1,5 mmol). Se agitó la mezcla bajo N_2 durante 18 h. se añadieron más DBU (0,23 ml, 1,5 mmol) y cloruro de isopropilsulfonilo (0,17 ml, 1,5 mmol), y se agitó la mezcla durante 24 h más antes del vertido sobre H_2O y la extracción con CH_2Cl_2 . Se lavaron los extractos orgánicos con HCl 1N, Na_2CO_3 al 10%, H_2O y salmuera antes de secar sobre Na_2SO_4 , y concentrar a vacío para dar como resultado 0,20 g de un aceite de color amarillo. Se llevó a cabo la cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc /hexanos al 10% para permitir la separación de los isómeros. Se obtuvieron 30 mg (7%) del isómero cis como un sólido de color blanco (componente de elución más rápido). Se obtuvieron 15 mg (3%) del isómero trans como un aceite (componente de elución más lento).

Isómero cis: ^1H -RMN •• (CDCl_3) 0,98 (d, 3H), 1,19 (d, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,70-2,15 (m, 6H), 2,85 (m, 1H), 3,30 (q, 1H), 3,59 (d, 1H, NH), 3,94 (m, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,36 (d, 2H). Isómero trans: ^1H -RMN •• (CDCl_3) 0,87 (d, 3H), 1,13 (d, 3H), 1,30 (s, 9H), 1,62 (m, 1H), 1,70-1,90 (m, 2H), 2,04-2,17 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,95 (d, 1H, NH), 7,18 (d, 2H), 7,34 (d, 2H).

ES 2 307 537 T3

Ejemplo 27

Preparación de la [2-(3'-metanosulfonilamino-4-il)ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis propano-2-sulfónico



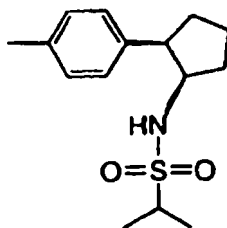
Esquema II, etapa C se disolvieron la [2-(4-yodo-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis propano-2-sulfónico (185 mg, 0,47 mmol, preparada en el ejemplo 17) y la N-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanosulfonamida (168 mg, 0,56 mmol) en 25 ml de n-propanol y se añadieron 78 mg (0,56 mmol) de carbonato de potasio en 5 ml de agua. Se añadió una cantidad catalítica de acetato de paladio (5 mg) y se mantuvo a reflujo la mezcla a 90°C durante 4 horas. Se elaboró la reacción de una manera análoga a la del ejemplo 3. se consiguió la purificación mediante cromatografía en gel de sílice usando un Chromatotron® eluyendo con 99.1 de cloruro de metileno:metanol para dar como resultado 135 mg (66%) del compuesto del título como un sólido de color blanco. La RMN fue consistente con la estructura asignada.

Espectro de masas (ES MS): M-1 = 435.

Análisis calculado para $C_{21}H_{28}N_2O_4S_2 \times 0,3 H_2O$; % C, 57,07; % H, 6,52; % N 6,34. Encontrado: % C 57,20; H, 6,07; % N, 6,32.

Ejemplo 28

Preparación de la (2-p-tolilciclopentil)-amida del ácido (+,-) cis-propano-2-sulfónico



Esquema II, etapa A: un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con (+,-) cis-2-p-tolil-ciclopentilamina (313 mg, 1,79 mmol, de la preparación 9), cloruro de metileno (5,0 ml) y se enfrió la solución hasta 0°C. se añadieron DBU (0,32 ml, 2,14 mmol) y cloruro de isopropilsulfonilo (0,24 ml, 2,14 mmol). A continuación se agitó la reacción a 0°C durante 60,0 minutos y se llevó a temperatura ambiente con agitación durante la noche. Se diluyó la reacción con cloruro de metileno y se lavó con solución acuosa de cloruro de amonio, salmuera, y se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio. Se purificó el compuesto del título mediante cromatografía radial eluyendo con cloruro de metileno para dar 250 mg (50%) del compuesto del título purificado

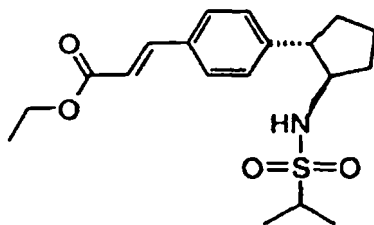
1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,02 (d, 3H, J = 8 Hz), 1,20 (d, 3H, J = 8 Hz), 1,7-2,1 (m, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,83-2,95 (m, 1H), 3,25-3,30 (m, 1H), 3,50 (d, 1H, J = 8 Hz), 3,90 (m, 1H), 7,05-7,13 (m, 4H).

Espectro de masas (ES MS): M-1 = 280.

Análisis calculado para $C_{15}H_{23}NC_2S$: % C, 64,02; % H, 8,24; % N, 4,98. Encontrado: % C, 63,84; % H, 8,27; % N, 4,99.

Ejemplo 29

Preparación del etil éster del ácido (+,-) *trans*-3-[4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-fenil]-acrílico

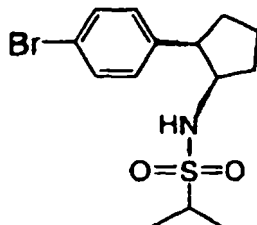


Esquema V, etapa A: se disolvió la [2-(4-yodo-fenil)-ciclopentil]-amida (150 mg, 0,38 mmol, preparada en el ejemplo 2) en DMF (5,0 ml) y acrilato de etilo (103 μ l, 0,95 mmol), se añadieron trietilamina (186 μ l, 1,3 mmol), acetato de paladio (4 mg, 0,02 mmol), y trifenilfosfina (10 mg, 0,04 mmol). Se calentó la reacción a 80°C y se agitó durante la noche bajo nitrógeno. Se dejó enfriar la reacción y se diluyó con 75 ml de solución acuosa de bisulfato de sodio al 10% y se extrajo en cloruro de metileno (2 x 50 ml). Se secaron los extractos orgánicos sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *a vacío* hasta un producto bruto de color marrón. Se purificó el compuesto deseado mediante cromatografía radial eluyendo con cloruro de metileno seguido por la adición de MeOH al 2%. Se concentraron las fracciones apropiadas para proporcionar 63 mg (45%) de un aceite casi incoloro como el compuesto del título.

Espectro de masas (ES MS): M-1 = 364.

Ejemplo 30

Preparación de la (2-*p*-bromofenil-ciclopentil)-amida del ácido (+,-) *cis*-propano-2-sulfónico

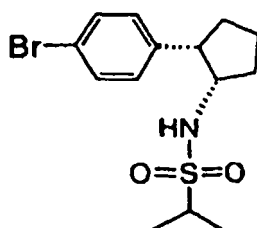


Esquema II, etapa A: Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con la sal de oxalato de (+,-) *cis*-[2-(4-bromo-fenil)-ciclopentil]amino (500 mg, 1,51 mmol), cloruro de metileno (5,0 ml) y se enfrió la solución a 0°C. Se añadieron DBU (1,8 ml, 12,1 mmol) y cloruro de isopropilsulfonilo (1,02 ml, 9,06 mmol). A continuación se agitó la reacción a 0°C durante 60,0 minutos y se llevó a temperatura ambiente con agitación durante la noche. Se diluyó la reacción con cloruro de metileno y se lavó con HCl 1N, salmuera y se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio. Se purificó el compuesto del título mediante cromatografía radial eluyendo con cloruro de metileno para dar 233 mg (45%) del compuesto del título purificado. La RMN fue consistente con la estructura asignada.

Espectro de masas (ES MS): M-1 = 344, 346.

Ejemplo 30A

Preparación de la (2-*p*-bromofenil-ciclopentil)-amida del ácido (*S,S*) *cis*-propano-2-sulfónico



ES 2 307 537 T3

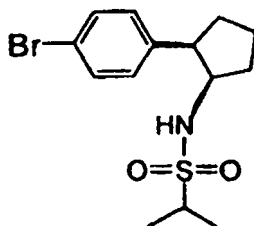
Se separó el compuesto racémico cis (233 mg) del ejemplo 30 en los enantiómeros individuales mediante cromatografía quiral. La columna semipreparada usada fue una Chiralcel AD de 1 x 25 cm eluyendo con un gradiente de 5%-50% de IPA/Heptano durante 30 min a un flujo de 5,0 ml/min vigilado a una longitud de onda en el uv de 260 nm. La columna analítica fue una Chiralcel AD de 0,46 x 25 cm eluyendo con un gradiente de 5%-50% de IPA/Heptano durante 30 min a un flujo de 1,0 ml/min vigilado a una longitud de onda en el uv de 220 nm. El primer compuesto de la elución tuvo un tiempo de retención de 9,1 min. El rendimiento fue de 109 mg.

Se estimó mediante HPLC que el exceso enantiomérico era del 97%.

Espectro de Masas (ES MS): M-1 = 346.

Ejemplo 30B

Preparación de la (2-p-bromofenil-ciclopentil)-amida del ácido (R,R) cis-propano-2-sulfónico



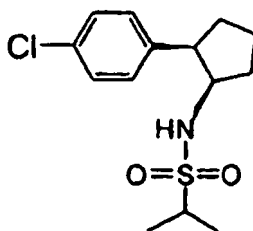
Se separó el compuesto racémico cis (233 mg) del ejemplo 30 en los enantiómeros individuales mediante cromatografía quiral. La columna semipreparada usada fue una Chiralcel AD de 1 x 25 cm eluyendo con un gradiente de 5%-50% de IPA/Heptano durante 30 min a un flujo de 5,0 ml/min vigilado a una longitud de onda en el uv de 260 nm. La columna analítica fue una Chiralcel AD de 0,46 x 25 cm eluyendo con un gradiente de 5%-50% de IPA/Heptano durante 30 min a un flujo de 1,0 ml/min vigilado a una longitud de onda en el uv de 220 nm. El primer compuesto de la elución tuvo un tiempo de retención de 10,4 min. El rendimiento fue de 109 mg.

Se estimó mediante HPLC que el exceso enantiomérico era del 88%.

Espectro de Masas (ES MS): M-1 = 346.

Ejemplo 31

Preparación de la (2-p-clorofenil-ciclopentil)-amida del ácido (+,-) cis-propano-2-sulfónico



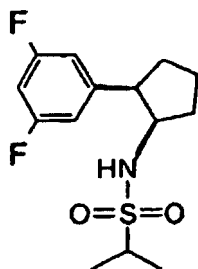
Esquema II, etapa A: Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con la sal de oxalato de (+,-) cis-[2-(4-cloro-fenil)-ciclopentilamina (200 mg, 0,70 mmol), cloruro de metileno (5,0 ml), y se enfrió la solución a 0°C. Se añadieron DBU (0,84 ml, 5,60 mmol) y cloruro de isopropilsulfonilo (0,47 ml, 4,20 mmol). A continuación se agitó la reacción a 0°C durante 60,0 minutos y se llevó a temperatura ambiente con agitación durante la noche. Se diluyó la reacción con cloruro de metileno y se lavó con HCl 1 N, salmuera y se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio. Se purificó el compuesto del título mediante cromatografía radial eluyendo con cloruro de metileno para dar 116 mg (55%) del compuesto del título purificado. La RMN fue consistente con la estructura asignada.

Espectro de masas (ES MS): M-1 = 300, 302.

Análisis calculado para C₁₄H₂₀ClNO₂S = % C, 55,71; % H, 6,68; % N, 4,64. Encontrado % C, 55,39; % H, 6,57; % N, 4,57.

Ejemplo 32

Preparación de la (2-(2,4-difluorofenil)-ciclopentil)-amida del ácido (+,-) cis-propano-2-sulfónico



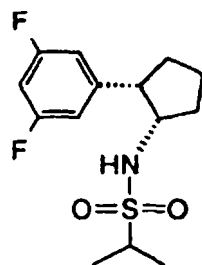
Esquema II, etapa A: Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con (+,-) cis-[2-(3,5-difluoro-fenil)-ciclopentilamina (83 mg, 0,42 mmol], cloruro de metileno (5,0 ml), y se enfrió la solución a 0°C. Se añadieron DBU (0,08 ml, 0,51 mmol) y cloruro de isopropilsulfonilo (0,06 ml, 0,51 mmol). A continuación se agitó la reacción a 0°C durante 60,0 minutos y se llevó a temperatura ambiente con agitación durante la noche. Se diluyó la reacción con cloruro de metileno y se lavó con HCl 1 N, salmuera y se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio. Se purificó el compuesto del título mediante cromatografía radial eluyendo con cloruro de metileno para dar 83 mg (65%) del compuesto del título purificado. La RMN fue consistente con la estructura asignada.

Espectro de masas (ES MS): M-1 = 302.

Análisis calculado para C₁₄H₁₉F₂NO₂S = % C, 55,43; % H, 6,31; % N, 4,62. Encontrado % C, 55,25; % H, 6,13; % N, 4,60.

Ejemplo 32-A

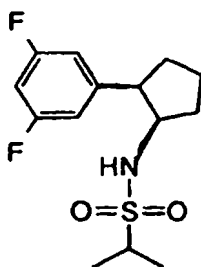
Preparación de la (2-(2,4-difluorofenil)-ciclopentil)-amida del ácido (1S,2S) cis-propano-2-sulfónico



Se separó el compuesto racémico cis (570 mg) del ejemplo 32 en los enantiómeros individuales mediante cromatografía quiral. La columna prep. Usada fue una Chiralcel OD de 8 x 27 cm eluyendo con heptano al 90%/IPA al 10% a un flujo de 330,0 ml/min vigilado a una longitud de onda en el UV de 255 nm. La columna analítica fue una Chiralcel OD-H de 0,46 x 25 cm eluyendo con heptano al 90%/IPA al 10% a un flujo de 1,0 ml/min vigilado a una longitud de onda en el UV de 220 nm. El primer compuesto de la elución tuvo un tiempo de retención de 6,9 min. El rendimiento fue de 263 mg, se estimó mediante HPLC que el exceso enantiomérico era del 99%. Espectro de Masas (ES MS): M+1 = 304.

Ejemplo 32-B

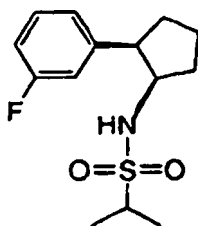
Preparación de la [2-(2,4-difluorofenil)-ciclopentil]-amida del ácido (1R,2R)cis-propano-2-sulfónico



El compuesto racémico cis (570 mg) procedente del ejemplo 32 se separó en enantiómeros individuales mediante cromatografía quiral. La columna preparada usada fue una Chiracel OD de 8 x 27 eluyendo con heptano al 90%/IPA al 10% con un caudal de 330,0 ml/min vigilado a una longitud de onda en el UV de 255 nm. La columna analítica fue una Chiracel OD de 0,46 x 25 cm eluyendo con heptano al 90%/IPA al 10% con un caudal de 1,0 ml/min vigilado a una longitud de onda en el UV de 220 nm. El compuesto eluido en último lugar tuvo un tiempo de retención de 11,1 min. El rendimiento fue de 265 mg. Se estimó el exceso enantiomérico en un 99% mediante HPLC. Espectro de Masas (ES MS): $M+1 = 304$.

Ejemplo 33

Preparación de la [2-(3-fluorofenil)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-)cis-propano-2-sulfónico



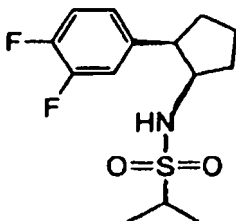
Esquema II, etapa A: Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargó con (+,-) cis-[2-(3-fluorofenil)-ciclopentil]amina (650 mg, 3,63 mmol) de la preparación 14, cloruro de metileno (15 ml) y la solución se enfrió a 0°C. Se añadieron DBU (0,65 ml, 4,35 mmol) y cloruro de isopropilsulfonilo (0,49 ml, 4,45 mmol). A continuación, la reacción se agitó a 0°C durante 60 min y llevó a temperatura ambiente agitando durante la noche. La reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con HCl 1N, salmuera y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía radial eluyendo con cloruro de metileno para dar 573 mg (55%) del compuesto del título como un sólido de color blanco. La RMN fue consistente con la estructura asignada.

Espectro de masas (ES MS): $M-1 = 284$.

Análisis calculado para $C_{14}H_{20}FNO_2S$: % C, 58,92; % H, 7,06; % N, 4,91. Encontrado: % C, 58,90; % H, 6,96; % N, 4,94.

Ejemplo 34

Preparación de la [2-(3,4-difluorofenil)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-)cis-propano-2-sulfónico



ES 2 307 537 T3

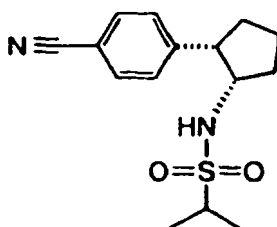
Esquema II, etapa A: Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se cargó con (+,-) cis-[2-(3,4-difluorofenil)-ciclopentilamina (650 mg, 3,63 mmol) de la preparación 15, cloruro de metileno (20,0 ml) y la solución se enfrió a 0°C. Se añadieron DBU (1,27 ml, 8,52 mmol) y cloruro de isopropilsulfonilo (0,96 ml, 8,52 mmol). A continuación, la reacción se agitó a 0°C durante 60 min y llevó a temperatura ambiente agitando durante la noche. La reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con HCl 1N, salmuera y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía radial eluyendo con cloruro de metileno para dar 910 mg (42%) del compuesto del título purificado. La RMN fue consistente con la estructura asignada.

Espectro de Masas (ES MS): M-1 = 302.

Análisis calculado para C₁₄H₁₉F₂NO₂S: % C, 55,43; % H, 6,31; % N, 4,62. Encontrado: % C, 55,16; % H, 6,20; % N, 4,51.

Ejemplo 35

Preparación de la [2-(4-cianofenil)-ciclopentil]-amida del ácido (1S,2S)cis- propano-2-sulfónico

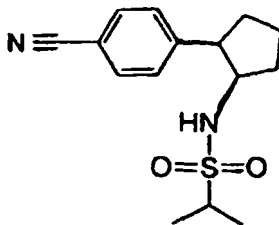


El producto quiral del ejemplo 17A (128 mg, 0,33 mmol) se disolvió en 4 ml de DMF y se desgasificó. Se añadieron cianuro de cinc (23 mg, 0,03 mmol) y complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano 1:1 y la reacción se calentó a 125°C y se agitó durante la noche. La reacción ya no progresó más y se añadieron 0,5 ml de agua, tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio(0) (8 mg) y cianuro de cinc (20 mg), y la reacción se calentó a 130°C agitando durante la noche. La reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con disolución diluida de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta un aceite marrón oscuro. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía radial eluyendo con cloruro de metileno hasta MEOH/cloruro de metileno al 2% para dar 21 mg (22%) del compuesto del título como un aceite incoloro. La RMN fue consistente con la estructura asignada.

Espectro de Masas (ES MS): M-1 = 291.

Ejemplo 36

Preparación de la [2-(4-cianofenil)-ciclopentil]-amida del ácido (1S,2S)cis- propano-2-sulfónico

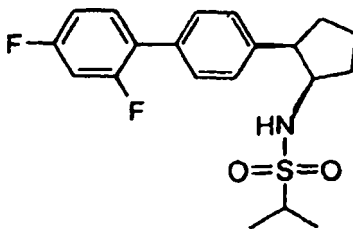


El producto quiral del ejemplo 17B (131 mg, 0,33 mmol) se disolvió en 4 ml de DMF y se desgasificó. Se añadieron cianuro de cinc (70 mg, 0,60 mmol), tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio(0) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] (22 mg, 0,04 mmol) y la reacción se calentó a 135°C agitando durante la noche. La reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con disolución diluida de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta un aceite marrón oscuro. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía radial eluyendo con cloruro de metileno hasta MEOH/cloruro de metileno al 0,2% para dar 75 mg (77%) del compuesto del título como un aceite amarillo claro. La RMN fue consistente con la estructura asignada.

Espectro de Masas (ES MS): M-1 = 291.

Ejemplo 37

Preparación de la [2-(2',4'-difluoro-bifenil-4-il)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis-propano-2-sulfónico



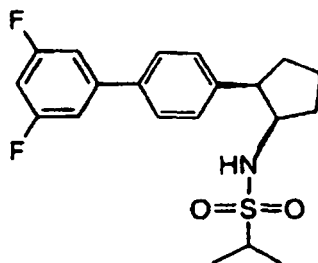
Esquema II, etapa C. Se llevó a cabo el acoplamiento de Suzuki de la [2-(4-yodo-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis-propano-2-sulfónico (710 mg, 1,81 mmol, preparada en el ejemplo 17) y ácido 2,4-difluorofenilborónico (285 mg, 1,81 mmol) de manera análoga a la del ejemplo 27. La reacción se trabajó de manera análoga a la del ejemplo 3. La purificación en cromatografía con gel de sílice usando un Chromatotron[®] se consiguió eluyendo con cloruro de metileno. Se consiguió purificación adicional mediante cromatografía en fase inversa para dar como resultado 213 mg (31%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Espectro de Masas (ES MS): M-1 = 378.

Análisis calculado para C₂₀H₂₃F₂NO₂S: % C, 63,30; % H, 6,11; % N, 3,69. Encontrado: % C, 62,95; % H, 6,05; % N, 3,75.

Ejemplo 38

Preparación de la [2-(3',5'-difluoro-bifenil-4-il)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis-propano-2-sulfónico



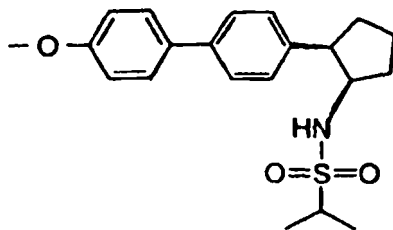
Esquema II, etapa C. Se llevó a cabo el acoplamiento de Suzuki de la [2-(4-yodo-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis-propano-2-sulfónico (225 mg, 0,57 mmol, preparada en el ejemplo 17) y ácido 3,5-difluorofenilborónico (108 mg, 0,69 mmol) de manera análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 27. La reacción se trabajó de manera análoga a la del ejemplo 3. La purificación en cromatografía con gel de sílice usando un Chromatotron[®] se consiguió eluyendo con cloruro de metileno para dar como resultado 110 mg (51%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Espectro de Masas (ES MS): M-1 = 378.

Análisis calculado para C₂₀H₂₃F₂NO₂S x 0,4 H₂O: % C, 62,12; % H, 6,20; % N, 3,62. Encontrado: % C, 61,92; % H, 5,82; % N, 3,71.

Ejemplo 39

Preparación de la [2-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis-propano-2-sulfónico



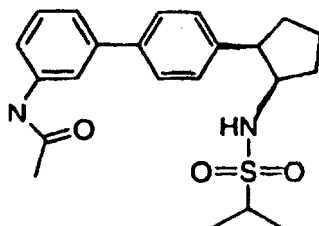
Esquema II, etapa C. Se llevó a cabo el acoplamiento de Suzuki de la [2-(4-yodo-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis-propano-2-sulfónico (220 mg, 0,51 mmol, preparada en el ejemplo 17) y ácido 4-metoxifenilborónico (93 mg, 0,61 mmol) de manera análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 27. La reacción se trabajó de manera análoga a la del ejemplo 3. La purificación en cromatografía con gel de sílice usando un Chromatotron[®] se consiguió eluyendo con cloruro de metileno para dar como resultado 170 mg (89%) del compuesto del título.

Espectro de Masas (ES MS): M-1 = 372.

Análisis calculado para C₂₁H₂₇NO₃S x 0,5 H₂O: % C, 65,94; % H, 7,38; % N, 3,66. Encontrado: % C, 65,65; % H, 7,06; % N, 3,81.

Ejemplo 40

Preparación de la [2-(3'-acetamido-bifenil-4-il)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis-propano-2-sulfónico



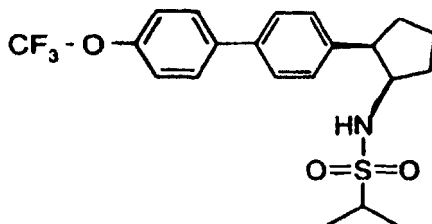
Esquema II, etapa C. Se llevó a cabo el acoplamiento de Suzuki de la [2-(4-yodo-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis-propano-2-sulfónico (200 mg, 0,51 mmol, preparada en el ejemplo 17) y ácido 4-acetamidofenilborónico (109 mg, 0,61 mmol) de manera análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 27. La reacción se trabajó de manera análoga a la del ejemplo 3. La purificación en cromatografía con gel de sílice usando un Chromatotron[®] se consiguió eluyendo con metanol/cloruro de metileno al 2% para dar como resultado 85 mg (42%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco cuando se concentró en éter.

Espectro de Masas (ES MS): M = 400.

Análisis calculado para C₂₂H₂₈N₂O₃S x 0,3 H₂O: % C, 65,09; % H, 7,10; % N, 6,90. Encontrado: % C, 64,86; % H, 6,94; % N, 6,75.

Ejemplo 41

Preparación de la [2-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-il)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis-propano-2-sulfónico



ES 2 307 537 T3

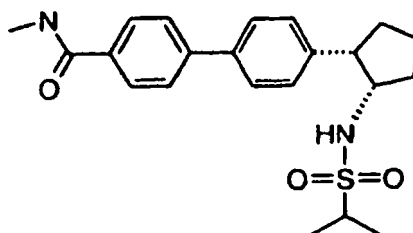
Esquema II, etapa C. Se llevó a cabo el acoplamiento de Suzuki de la [2-(4-yodo-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis-propano-2-sulfónico (203 mg, 0,52 mmol, preparada en el ejemplo 17) y ácido 4-trifluorometoxifenilborónico (128 mg, 0,62 mmol) de manera análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 27. La reacción se trabajó de manera análoga a la del ejemplo 3. La purificación en cromatografía con gel de sílice usando un Chromatotron[®] se consiguió eluyendo con cloruro de metileno seguida de una segunda cromatografía eluyendo con MeOH/cloruro de metileno al 0,2% para dar como resultado 97 mg (44%) del compuesto del título.

Espectro de Masas (ES MS): M-1 = 426.

Análisis calculado para C₂₁H₂₄F₃NO₃S: % C, 59,00; % H, 5,66; % N, 3,28. Encontrado: % C, 58,94; % H, 5,65; % N, 3,32.

Ejemplo 42

Preparación de la metilamida del ácido (S,S) cis-4'-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]bifenil-4-carboxílico



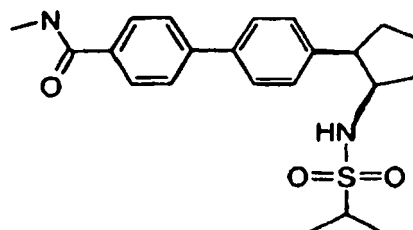
Esquema II, etapa C. Se llevó a cabo el acoplamiento de Suzuki de la [2-(4-yodo-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (S,S) cis-propano-2-sulfónico (62 mg, 0,16 mmol, preparada en el ejemplo 17) y N-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzamida (49 mg, 0,19 mmol preparada en la preparación 17) de manera análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 27. La reacción se trabajó de manera análoga a la del ejemplo 3. La purificación en cromatografía con gel de sílice usando un Chromatotron[®] se consiguió eluyendo con cloruro de metileno seguida de una segunda cromatografía eluyendo con MeOH/cloruro de metileno al 2% para dar como resultado 44 mg (70%) del compuesto del título.

Espectro de Masas (ES MS): M+1 = 401.

Análisis calculado para C₂₂H₂₈N₂O₃S x 0,4 H₂O: % C, 64,81; % H, 7,12; % N, 6,87. Encontrado: % C, 64,70; % H, 6,72; % N, 6,80.

Ejemplo 43

Preparación de la metilamida del ácido (R,R) cis-4'-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]bifenil-4-carboxílico



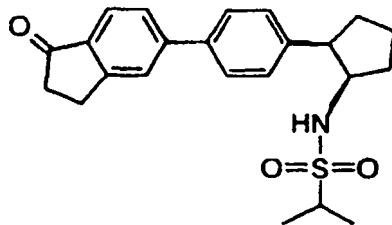
Esquema II, etapa C. Se llevó a cabo el acoplamiento de Suzuki de la [2-(4-yodo-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (R,R) cis-propano-2-sulfónico (200 mg, 0,51 mmol, preparada en el ejemplo 17B) y N-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzamida (159 mg, 0,61 mmol preparada en la preparación 17) de manera análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 27. La reacción se trabajó de manera análoga a la del ejemplo 3. La purificación en cromatografía con gel de sílice usando un Chromatotron[®] se consiguió eluyendo con cloruro de metileno seguida de una segunda cromatografía eluyendo con MeOH/cloruro de metileno al 2% para dar como resultado 128 mg (63%) del compuesto del título en forma de un sólido color blanco.

Espectro de Masas (ES MS): M+1 = 401.

Análisis calculado para C₂₂H₂₈N₂O₃S x 0,4 H₂O: % C, 65,38; % H, 7,08; % N, 6,93. Encontrado: % C, 65,14; % H, 6,91; % N, 6,62.

Ejemplo 44

Preparación de la {2-[4-(1-oxo-indan-5-il)-fenil]-ciclopentil}-amida del ácido (+,-) cis-propano-2-sulfónico



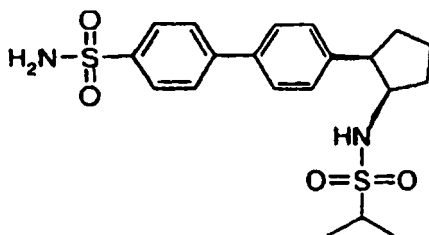
Esquema IIA: El compuesto del ejemplo 17 (200 mg, 0,51 mmol) se disolvió en 6 ml de DMSO, acetato de potasio (150 mg, 1,53 mmol) y la solución se desgasificó. Se añadió bis(pinacolato)diboro (142 mg, 0,56 mmol) seguido por complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano 1:1 (50 mg) y se calentó hasta 80°C bajo nitrógeno agitando durante 2 h. La reacción se dejó enfriar y se añadió 5-bromo-1-indanona (107 mg, 0,51 mmol) seguido por carbonato de sodio (152 mg, 1,53 mmol) en 2 ml de agua y 50 mg adicionales de catalizador. La reacción se calentó durante toda la noche (18 h) a 105°C. La reacción se diluyó con cloruro de metileno (100 ml) y se lavó con agua (1 x 50 ml), salmuera (1 x 50 ml) y la fase orgánica se secó con sulfato de magnesio. El agente desecante se lavó abundantemente con cloruro de metileno. El filtrado se concentró hasta un aceite color marrón, que se purificó mediante cromatografía radial eluyendo con metanol/cloruro de metileno al 1% para dar como resultado 116 mg (57%) del compuesto del título como un sólido blanco cuando se concentró en éter.

Espectro de Masas (ES MS): M-1 = 396.

Análisis calculado para $C_{23}H_{27}NO_3S \times 0,7 H_2O$: % C, 67,35; % H, 6,98; % N, 3,41. Encontrado: % C, 66,98; % H, 6,53; % N, 3,49.

Ejemplo 45

Preparación de la amida del ácido (+,-) cis-4'-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]bifenil-4-sulfónico



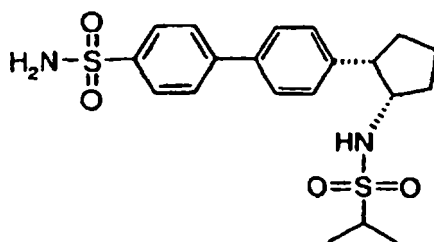
Esquema IIA: El compuesto del ejemplo 17 (250 mg, 0,64 mmol) se disolvió en 6 ml de DMSO, acetato de potasio (187 mg, 1,91 mmol) y la solución se desgasificó. Se añadió bis(pinacolato)diboro (178 mg, 0,70 mmol) seguido por complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano 1:1 (50 mg) y se calentó hasta 80°C bajo nitrógeno agitando durante 1 h. La reacción se dejó enfriar y se añadió 4-bromobencenosulfonamida (150 mg, 0,64 mmol) seguido por carbonato de sodio (202 mg, 1,91 mmol) en 2 ml de agua y 50 mg adicionales de catalizador. La reacción se calentó durante toda la noche (18 h) a 105°C. La reacción se diluyó con cloruro de metileno (100 ml) y se lavó con agua (1 x 50 ml), salmuera (1 x 50 ml) y la fase orgánica se secó con sulfato de magnesio. El agente desecante se lavó abundantemente con cloruro de metileno. El filtrado se concentró hasta un aceite color amarillo que se purificó mediante cromatografía radial eluyendo con metanol/cloruro de metileno al 2% para dar como resultado 120 mg (45%) del compuesto del título como un sólido blanco.

Espectro de Masas (ES MS): M+1 = 423.

Análisis calculado para $C_{20}H_{26}N_2O_4S_2 \times 1,5 H_2O$: % C, 53,43; % H, 6,50; % N, 6,23. Encontrado: % C, 53,13; % H, 5,93; % N, 6,01.

Ejemplo 45A

Preparación de la amida del ácido (S,S) cis-4'-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]bifenil-4-sulfónico

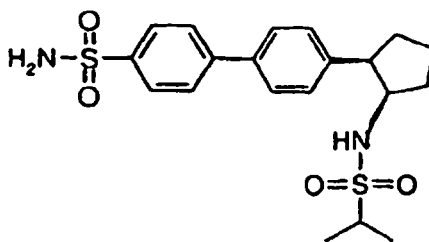


El compuesto racémico cis (110 mg) del ejemplo 45 se separó en sus enantiómeros individuales mediante cromatografía quiral. La columna semipreparada usada fue Chiralpak 1 x 25 cm eluyendo con heptano al 30%/alcohol 3A al 50%/CO₂ al 20% a un caudal de 5,0 ml/min, 35°C, 13.789 kPa (2000 psi), vigilado a una longitud de onda en el UV de 290 nm. La columna analítica usada fue Chiralpak AD 0,46 x 25 cm eluyendo con alcohol 3A al 100% a un caudal de 1,0 ml/min, vigilada a una longitud de onda en el UV de 250 nm. El compuesto eluido en primer lugar tuvo un tiempo de retención de 5,2 min. El rendimiento fue de 32 mg. Se estimó el exceso enantiomérico en un 99% mediante HPLC.

Espectro de Masas (ES MS): M-1 = 421.

Ejemplo 45B

Preparación de la amida del ácido (R,R) cis-4'-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]bifenil-4-sulfónico

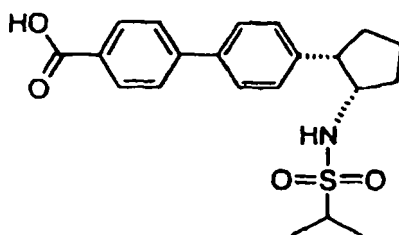


El compuesto racémico cis (110 mg) del ejemplo 45 se separó en sus enantiómeros individuales mediante cromatografía quiral. La columna semipreparada usada fue Chiralpak 1 x 25 cm eluyendo con heptano al 30%/alcohol 3A al 50%/CO₂ al 20% a un caudal de 5,0 ml/min, 35°C, 13.789 kPa (2000 psi), vigilado a una longitud de onda en el UV de 290 nm. La columna analítica usada fue Chiralpak AD 0,46 x 25 cm eluyendo con alcohol 3A al 100% a un caudal de 1,0 ml/min, vigilada a una longitud de onda en el UV de 250 nm. El compuesto eluido en último lugar tuvo un tiempo de retención de 6,8 min. El rendimiento fue de 21 mg. Se estimó el exceso enantiomérico en un 90% mediante HPLC.

Espectro de Masas (ES MS): M-1 = 421.

Ejemplo 46

Preparación del ácido (+,-) cis-4'-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-bifenil 4-carboxílico



Esquema II, etapa C. Se llevó a cabo el acoplamiento de Suzuki de la [2-(4-yodo-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis-propano-2-sulfónico (245 mg, 0,62 mmol, preparada en el ejemplo 17) y ácido 4-carboxibencenoborónico (114 mg, 0,69 mmol) de manera análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 27. La reacción se trabajó de manera análoga a la del ejemplo 3. La purificación en cromatografía con gel de sílice usando un Chromatotron[®] se consiguió eluyendo con MeOH/cloruro de metileno al 4% para dar como resultado 260 mg del compuesto del título, que se

ES 2 307 537 T3

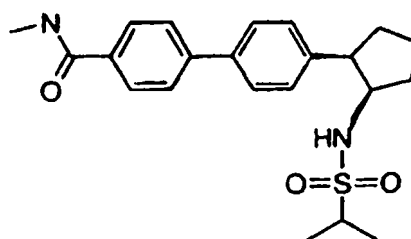
purificó adicional mediante un HPLC en fase inversa con una columna semipreparada C18 para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

Espectro de Masas (ES MS): $M+NH_4 = 405$.

Análisis calculado para $C_{21}H_{25}NO_4S \times 0,2 H_2O$: % C, 64,49; % H, 6,55; % N, 3,58. Encontrado: % C, 64,25; % H, 6,40; % N, 4,21*.

Ejemplo 47

Preparación de la metilamida del ácido (+,-) cis-4'-[2-(propano-2-sulfonylamino)-ciclopentil]bifenil-4-carboxílico



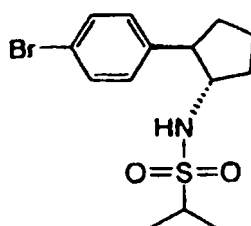
El compuesto del ejemplo 46 (60 mg (0,16 mmol)) se suspendió en 4 ml de cloruro de metileno y se disolvió tras la adición de 4-metilmorfolina (0,05 ml, 0,48 mmol) mientras se enfriaba a 0°C. Se añadió lentamente cloroformiato de isobutilo (0,05 ml, 0,40 mmol) y se agitó durante 30 min. Se añadieron a esta mezcla 0,9 ml (9,6 mmol) de metilamina acuosa al 40% y se agitó a 0°C durante 30 min. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, y se lavó con HCl 1 N (1 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío hasta 120 mg de un aceite incoloro. La purificación en cromatografía con gel de sílice usando un Chromatotron® se consiguió eluyendo con MeOH/cloruro de metileno al 2% para dar como resultado 49 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

Espectro de Masas (ES MS): $M+1 = 401$.

Análisis calculado para $C_{22}H_{28}N_2O_3S \times 0,5 H_2O$: % C, 64,52; % H, 7,14; % N, 6,84. Encontrado: % C, 64,35; % H, 6,61; % N, 6,91.

Ejemplo 48

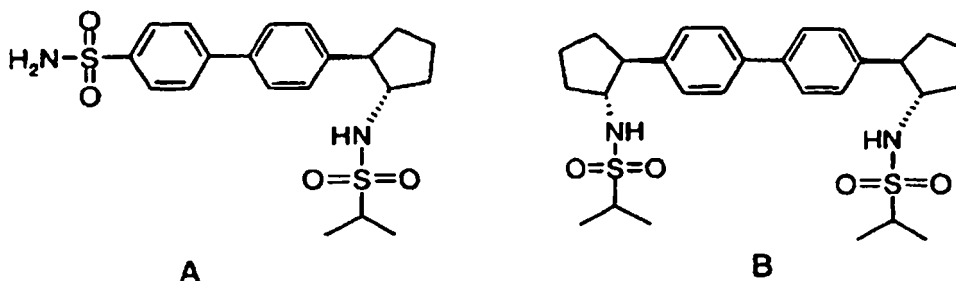
Preparación de la [2-(4-bromofenil)-ciclopentil]-amida del ácido trans propano-2-sulfónico



Esquema II, etapa A: En un matraz de tres bocas equipado con agitador y termómetro se añadieron 3,73 g (15,4 mmol) de cloruro de propanosulfonilo gota a gota a 3,30 g (14 mmol) del compuesto de la preparación 19 y 4,23 g (16,8 mmol) de DBU en cloruro de metileno (90 ml) agitando a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se dejó agitar durante la noche. Por la mañana, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno (100 ml), se lavó una vez con agua, se secó con carbonato de potasio, y se concentró bajo vacío reducido para dar 5,63 g de un sólido. Este material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice empleando la prep 2000 de Waters y eluyendo con un solvente isocrático de hexano/acetato de hexilo 7:3 para dar 3,54 g de un sólido blanco. P.F. 128°-130°: MS de pulverización por iones. 346 (M^+): Calculado para $C_{14}H_{20}NO_2SBr$ en teoría: % C, 48,56; % H, 5,82; % N, 4,04. Encontrado: % C, 48,88; % H, 5,83; % N, 4,12.

Ejemplos 49 y 50

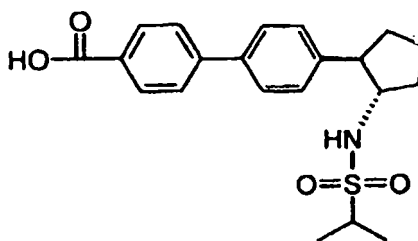
Preparación de la amida del ácido *trans* 4'-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]bifenil-4-sulfónico (A) y de la (2-{4'-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]bifenil-4-il}ciclopentil)amida del ácido *trans* propano-2-sulfónico (B)



Esquema II, etapa C: En un matraz de 100 ml de un solo cuello equipado con agitador se colocaron 400 mg (1,16 mmol) del compuesto del ejemplo 48, 308 mg (1,21 mmol) de pinacolatodiboro, y 331 mg (3,37 mmol) de acetato de potasio en DMF (25 ml). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente y se desgasificó con argón durante 10 min. A continuación se añadieron 23 mg de PdCl₂(dppf) en porciones, y la reacción se agitó a 80°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla oscura se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se añadieron 510 mg (2,19 mmol) de 4-bromosulfonamida y 23 mg más de PdCl₂(dppf) en porciones. Esto vino seguido por la adición de 2,72 ml de carbonato de sodio 2M/agua mediante una jeringa. A continuación la mezcla se calentó hasta 80°C y se agitó durante la noche. Por la mañana, se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua. El material deseado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó una vez con agua, se secó con carbonato de potasio, y se concentró bajo vacío reducido para dar 731 mg de 2 materiales manchado como un aceite de color oscuro. Este material se separó y purificó mediante cromatografía en gel de sílice empleando el Chromatotron® con un rotor de 4000 micrómetros y eluyendo con un solvente isocrático de cloruro de metileno/acetato de etilo 9:1 para dar 264 mg del compuesto B como un sólido blanco. MS de pulverización por iones 533 (M⁺+1): la elución de la mancha inferior dio 100 mg (20%) de A como un sólido de cristalización lenta. La RMN fue consistente con la estructura propuesta. MS de pulverización por iones 421,2 (M⁺-1): Calculado para C₂₀H₂₆N₂O₄S₂ en teoría: % C, 56,85; % H, 6,20; % N, 6,63. Encontrado: % C, 56,18; % H, 5,88; % N, 6,95.

Ejemplo 51

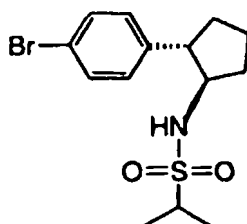
Preparación del ácido *trans* 4'-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]bifenil-4-carboxílico



Esquema II, etapa C: En un matraz de 50 ml de un solo cuello se mezclaron el compuesto del ejemplo 48 (500 mg, 1,45 mmol), ácido 4-carboxibenzenoborónico (271 mg, 1,61 mmol), tetrakisfenilfosfina paladio (112 mg, 0,10 mmol) y 2,5 ml de carbonato de sodio 2 M (exceso) en 1,4-dioxano a 80°C y se agitó durante la noche. Por la mañana, se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y se vertió sobre hidróxido de sodio 2 N. El medio básico se lavó una vez con acetato de etilo. El medio básico se llevó después hasta pH 3 con HCl 6 N, y el material deseado se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó una vez con agua, se secó con sulfato de magnesio, y se concentró bajo vacío reducido para dar 691 mg de un sólido castaño. Este material se purificó con cromatografía con gel de sílice usando el Chromatotron® con un rotor de 400 micrómetros y eluyendo con un solvente isocrático de cloruro de metileno/metanol 9:1 para dar 300 mg como un sólido blanco. MS de pulverización por iones 387,2 (M⁺).

Ejemplo 52

Preparación de la [2-(4-bromofenil)-ciclopentil]-amida del ácido (1R,2S) trans propano-2-sulfónico

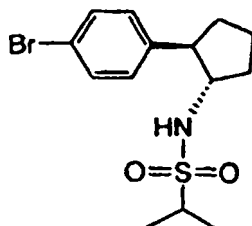


El compuesto racémico trans (11,2 g) procedente del ejemplo 48 se separó en enantiómeros individuales mediante cromatografía quiral. La columna preparada usada fue una Chiracel OD de 8 x 29 eluyendo con heptano al 90%/IPA al 10% con un caudal de 330,0 ml/min vigilado a una longitud de onda en el UV de 250 nm. La columna analítica fue una Chiracel OD-H de 0,46 x 25 cm eluyendo con heptano al 90%/IPA al 10% con un caudal de 1,0 ml/min vigilado a una longitud de onda en el UV de 240 nm. El compuesto eluido en primer lugar tuvo un tiempo de retención de 6,7 min. El rendimiento fue de 4,6 g. Se estimó el exceso enantiomérico en un 99% mediante HPLC. Espectro de Masas (ES MS): M-1 = 346.

Análisis calculado para $C_{14}H_{20}BrNO_2S$ en teoría: % C, 48,56; % H, 5,82; % N, 4,04. Encontrado: % C, 48,76; % H, 5,82; % N, 4,13.

Ejemplo 53

Preparación de la [2-(4-bromo-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (1S,2R) trans propano-2-sulfónico

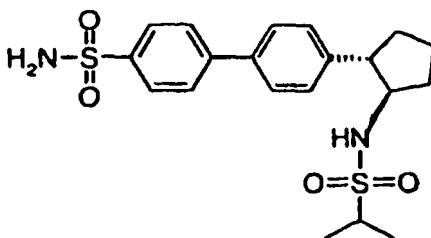


Se separó el compuesto racémico trans (11,2 g) del ejemplo 48 en los enantiómeros individuales mediante cromatografía quiral. La columna preparada usada fue una Chiralcel OD de 8 x 29 cm eluyendo con Heptano al 90%/IPA al 10% a un flujo de 330,0 ml/min vigilado a una longitud de onda en el UV de 250 nm. La columna analítica fue una Chiralcel OD-H de 0,46 x 25 cm eluyendo con Heptano al 90%/IPA al 10% a un flujo de 1,0 ml/min vigilado a una longitud de onda en el UV de 240 nm: El último compuesto de la elución tuvo un tiempo de retención de 8,5 min. El rendimiento fue de 4,9 g. Se estimó mediante HPLC que el exceso enantiomérico era del 98%.

Espectro de masas (ES MS): M-1 = 346.

Ejemplo 54

Preparación de la amida del ácido (1R,2S) trans 4'-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-bifenil-4-sulfónico



Esquema II, etapa C: En un matraz de boca única de 50 ml equipado con un agitador se colocaron 400 mg (1,16 mmol) del compuesto del ejemplo 52, 323 mg (1,27 mmol) de pinacolatodiboro, y 340 mg (3,47 mmol) de acetato de potasio en DMSO (20 ml). Se agitó esta mezcla a temperatura ambiente y se desgasificó con nitrógeno durante 2 minutos. A continuación se añadieron 75 mg de $PdCl_2$ (dppf) en porciones y se agitó la reacción a 80°C bajo

ES 2 307 537 T3

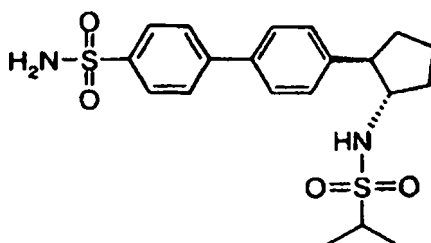
una atmósfera de nitrógeno durante 3 h. Se dejó enfriar la mezcla oscura a temperatura ambiente y se añadieron en porciones 273 mg (1,16 mmol) de 4-bromobencenosulfonamida y 75 mg más de PdCl₂ (dppf). Se continuó esto mediante la adición de 367 mg (3,47 mmol) de solución acuosa de carbonato de sodio (5 ml) con una jeringuilla. A continuación se calentó la mezcla a 90°C y se agitó durante la noche. Por la mañana, la reacción se mantuvo fría a temperatura ambiente y se vertió en agua. Se extrajo el material deseado en cloruro de metileno. Se lavó la capa orgánica una vez con agua, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo vacío reducido para dar como resultado 830 mg de 2 materiales manchados como un aceite de color oscuro. Se separó el material de elución más lenta y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice empleando el Chromatotron® con un rotor de 4000 micrómetros y eluyendo con un solvente isocrático de metanol/cloruro de metileno al 2% para dar como resultado 225 mg de una espuma de color castaño que se trituró con 1.1 de EtOAc:Hexanos para dar 135 mg (28%) del producto deseado como un sólido de color castaño.

ES M.S. 421,2 (M*-1): calculado para: C₂₀H₂₆N₂O₄S₂:

Teoría: C 56,85, H 6,20, N 6,63 Encontrado: C 56,62, H 5,99, N 6,48

Ejemplo 55

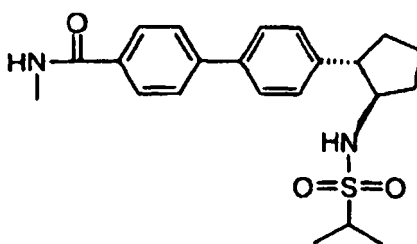
Preparación de la amida del ácido (1S,2R) trans 4'-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-bifenil-4-sulfónico



Esquema II, etapa C: En un matraz de boca única de 50 ml equipado con un agitador se colocaron 250 mg (0,73 mmol) del compuesto del ejemplo 53, 200 mg (0,79 mmol) de pinacolatodiboro, y 215 mg (2,19 mmol) de acetato de potasio en DMSO (20 ml). Se agitó esta mezcla a temperatura ambiente y se desgasificó con argón durante 10 minutos. A continuación se añadieron 15 mg de PdCl₂ (dppf) en porciones y se agitó la reacción a 80°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Se dejó enfriar la mezcla oscura a temperatura ambiente y se añadieron en porciones 327 mg (1,20 mmol) de 4-bromobencenosulfonamida y 15 mg más de PdCl₂ (dppf). Se continuó esto mediante la adición de 1,80 ml (3,47 mmol) de carbonato de sodio/agua con una jeringuilla. A continuación se calentó la mezcla a 80°C y se agitó durante la noche. Por la mañana, la reacción se mantuvo fría a temperatura ambiente y se vertió en agua. Se extrajo el material deseado en acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica una vez con agua, se secó sobre carbonato de potasio, y se concentró bajo vacío reducido para dar como resultado 417 mg de 2 materiales manchados como un aceite de color oscuro. Se separó este material y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice empleando el Chromatotron® con un rotor de 4000 micrómetros y eluyendo con un solvente isocrático de cloruro de metileno/acetato de etilo 7.3 para dar como resultado 35 mg de una espuma de color castaño que se trituró con 1.1 de EtOAc:Hexanos para dar 135 mg (11%) de la mancha inferior como un aceite. M.S. por pulverización de iones 421,2 (M*-1).

Ejemplo 56

Preparación de la metilamida del ácido (1R,2S) trans 4'-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-bifenil-4-carboxílico



Esquema II, etapa C. se llevó a cabo el acoplamiento de Suzuki del compuesto quiral del ejemplo 52 (313 mg, 0,90 mmol) y el éster borónico de la preparación 17 (236 mg, 0,90 mmol) de una manera análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 27. Se elaboró la reacción de una manera análoga a la del ejemplo 3. Se consiguió la purificación mediante cromatografía en gel de sílice usando un Chromatotron® eluyendo con metanol/cloruro de metileno al 2% para dar como resultado 200 mg (55%) del compuesto del título como un sólido de color blanco.

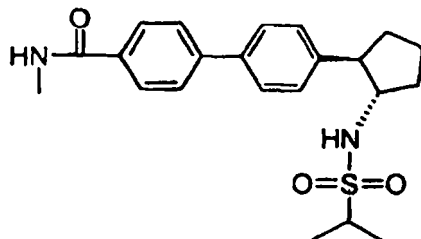
ES 2 307 537 T3

Espectro de masas (ES MS): $M-1 = 399$.

Análisis calculado para $C_{22}H_{28}N_2O_3S \times 0,1 H_2O$: % C, 65,68; % H, 7,06; % N, 6,96. Encontrado: % C, 65,43; % H, 6,73; % N, 6,87.

Ejemplo 57

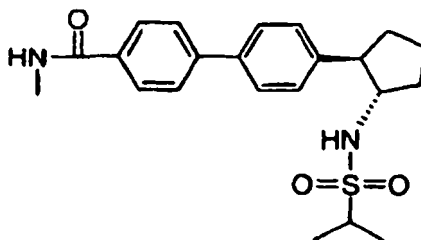
Preparación de la metilamida del ácido (1S,2R) trans 4'-[2-propano-2-sulfonilamino]-ciclopentil]-bifenil-4-carboxílico



Esquema II, etapa C: En un matraz de boca única de 50 ml, se mezclaron conjuntamente el compuesto del ejemplo 53 (200 mg, 0,58 mmol), el éster borónico de la preparación 17 (170 mg, 0,63 mmol), paladio tetrakis(trifenilfosfina) (50 mg, 0,10 mmol), y 1,0 ml de carbonato de sodio 2M, en 10 ml de 1,4-dioxano y se agitó durante la noche a 80°C. por la mañana, la reacción se mantuvo fría a temperatura ambiente y se vertió en agua. Se extrajo el material deseado en acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica una vez con agua, se secó sobre carbonato de potasio, y se concentró bajo vacío reducido para dar como resultado 370 mg de un aceite de color oscuro. Se purificó este material mediante cromatografía en gel de sílice empleando el Chromatotron® con un rotor de 4000 micrómetros y eluyendo con un solvente isocrático de cloruro de metileno/acetato de etilo 7:3 para dar como resultado 110 mg (47%) como un semisólido. M.S. por pulverización de iones 399,2 (M^*-1): Calculado para: $C_{22}H_{28}N_2O_3S$ teoría: C 65,97, H 7,04, N 6,99 Encontrado: C 66,26, H 6,81, N 6,84.

Ejemplo 58

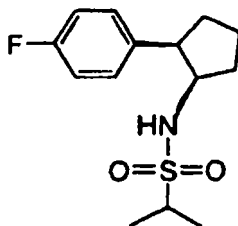
Preparación de la Metilamida del ácido (+,-) trans 4'-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-bifenil-4-carboxílico



En un matraz de boca única de 50 ml equipado con un agitador, se añadieron mediante jeringuilla 2 ml de cloruro de oxalilo a 290 mg (0,75 mmol) del compuesto del ejemplo 51 en cloruro de metileno (20 ml) agitando a la vez a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Inmediatamente después de la adición, se añadió mediante pipeta 1 gota de DMF iniciando un espumado de la mezcla. La reacción se agitó durante 1 hora a esta temperatura y a continuación se concentró bajo vacío reducido para dar como resultado un sólido de color castaño. Se colocó este material en 1,4 dioxano (25 ml) y se añadió gota a gota a una solución agitada de metilamina al 40% (3 ml) a temperatura ambiente. Tras la adición, se agitó esta mezcla durante la noche. Por la mañana, se concentró la solución bajo vacío reducido. Se capturó el aceite resultante en cloruro de metileno y se lavó la capa orgánica una vez con agua, se secó sobre carbonato de potasio, y se concentró bajo vacío reducido para dar como resultado 311 mg de un aceite. Se purificó este material mediante cromatografía en gel de sílice empleando el Chromatotron® con un rotor de 4000 micrómetros y eluyendo con un solvente isocrático de cloruro de metileno/acetato de etilo 7:3 para dar como resultado 117 mg (39%) como una espuma de color blanco. M.S por pulverización de iones 399,1 (M^*-1) y 401,2 (M^*+1).

Ejemplo 59

Preparación de la [2-(4-fluoro-fenil)-ciclopentil]-amida de ácido (+,-) cis-propano-2-sulfónico



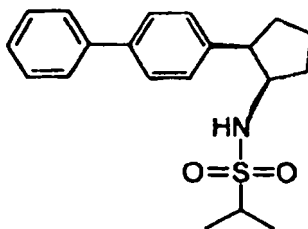
Esquema II, etapa A. Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético con la (+,-) cis-[2-(4-fluoro-fenil)-ciclopentilamina (131 mg, 0,73 mmol), cloruro de metileno (5,0 ml) y se enfrió la solución a 0°C. se añadieron DBU (0,13 ml, 0,88 mmol) y cloruro de isopropilsulfonilo (0,10 ml, 0,88 mmol). A continuación se agitó la reacción a 0°C durante 60,0 minutos y se llevó a temperatura ambiente con agitación durante la noche. Se diluyó la reacción con cloruro de metileno y se lavó con HCl 1N, salmuera y se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio. Se purificó el compuesto del título mediante cromatografía radial eluyendo con cloruro de metileno para dar 135 mg (65%) del compuesto del título purificado como un aceite incoloro.

Espectro de masas (ES MS): M-1 = 284.

Análisis calculado para $C_{14}H_{20}FNO_2S \times 0,1 H_2O$: % C, 58,55; % H, 7,09; % N, 4,88. Encontrado: % C, 58,37; % H, 6,88; % N, 4,89.

Ejemplo 60

Preparación de la (2-bifenil-4-il-ciclopentil)-amida del ácido (+,-) cis propano-2-sulfónico



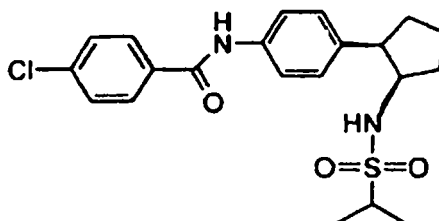
Esquema II, etapa C: Se llevó a cabo el acoplamiento de Suzuki de la [2-4(yodo-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis propano-2-sulfónico (167 mg, 0,43 mmol, preparada en el ejemplo 17) y el ácido fenilborónico (62 mg, 0,51 mmol) de una manera análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 27. se elaboró la reacción de una manera análoga a la del ejemplo 3. se consiguió la purificación mediante cromatografía en gel de sílice usando un Chromatotron® eluyendo con cloruro de metileno. Se consiguió una purificación adicional mediante cromatografía en fase inversa con columna C18 para dar como resultado 77 mg (53%) del compuesto del título como un sólido.

Espectro de Masas (ES MS): M-1 = 342.

Análisis calculado para $C_{20}H_{25}NO_2S \times 0,2 H_2O$: % C, 69,21; % H, 7,38; % N, 4,04. Encontrado: % C, 68,79; % H, 7,02; % N, 4,41.

Ejemplo 61

Preparación de la (+,-) cis-4-cloro-N-{[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-fenil}-benzamida



ES 2 307 537 T3

Esquema IV, etapa C: Se combinaron la amina (70 mg, 0,247 mmol, preparada en el ejemplo 23), trietilamina (0,04 ml, 0,272 mmol), y cloruro de metileno (1,7 ml) en un matraz de fondo redondo de 15 ml, equipado con un tubo en y, tapado por un tapón de caucho, y nitrógeno gas, y barra de agitación. A continuación, se añadió mediante jeringuilla, cloruro de 4-clorobenzoilo (0,03 ml, 0,272 mmol) en cloruro de metileno (1,5 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A continuación se detuvo rápidamente la mezcla de reacción con agua, y se extrajo con cloruro de metileno (25 ml X 3). Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró, y se concentró bajo vacío reducido, dando como resultado 410 mg de un aceite viscoso de color amarillo. Se purificó este material mediante cromatografía en gel de sílice, utilizando un Chromatotron® con un rotor de 4000 μ M en un sistema solvente 1:1 de hexano:acetato de etilo, dando como resultado el compuesto del título (30 mg, 29%) como cristales de color crema.

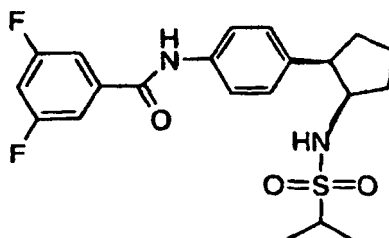
MS por electropulverización 422,0 (M⁺+1)

Análisis

Teoría	C 59,92;	H 5,99;	N 6,65
Encontrado	C 59,85;	H 5,98;	N 6,50

Ejemplo 62

Preparación de la (+,-) cis-3,5-difluoro-N-{4-[2-(propano-2-sulfonylamino)-ciclopentil]-fenil}-benzamida



Esquema IV, etapa C: Se hicieron reaccionar la amina (200 mg, 0,706 mmol, preparada en el ejemplo 23), trietilamina (0,11 ml, 0,776 mmol), cloruro de 3,5-difluorobenzoilo (0,1 ml, 0,776 mmol) y cloruro de metileno (4,7 ml) de una manera análoga a la del procedimiento descrito en el Ejemplo 61. Se aisló el compuesto del título (220 mg, 74%) como un sólido de color blanco.

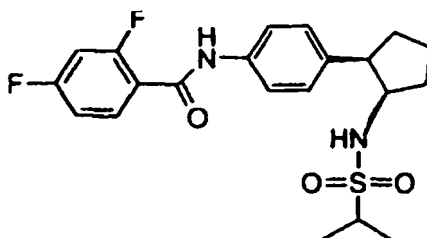
MS por electropulverización 423,0 (M⁺+1)

Análisis

Teoría	C 59,70;	H 5,72;	N 6,63
Encontrado	C 59,57;	H 5,72;	N 6,55

Ejemplo 63

Preparación de la (+,-) cis-2,4-difluoro-N-{4-[2-(propano-2-sulfonylamino)-ciclopentil]-fenil}-benzamida



Esquema IV, etapa C: Se hicieron reaccionar la amina (200 mg, 0,706 mmol, preparada en el ejemplo 23), trietilamina (0,11 ml, 0,776 mmol), cloruro de 3,5-difluorobenzoilo (0,1 ml, 0,776 mmol) y cloruro de metileno (4,7 ml) de una manera análoga a la del procedimiento descrito en el Ejemplo 61. Se aisló el compuesto del título (470 mg, 100%) como un sólido de color blanco.

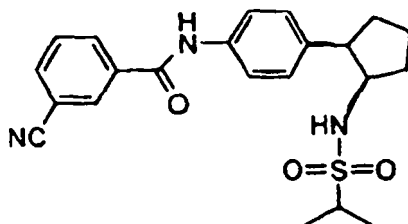
MS por electropulverización 423,0 ($M^{*}+1$)

Análisis

Teoría	C 59,70;	H 5,72;	N 6,63
Encontrado	C 59,39;	H 5,68;	N 6,51

Ejemplo 64

Preparación de la (+,-) cis-3-ciano-N-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-fenil}-benzamida



Esquema IV, etapa C: Se hicieron reaccionar la amina (200 mg, 0,706 mmol, preparada en el ejemplo 23), trietilamina (0,11 ml, 0,776 mmol), cloruro de 3-cianobenzoílo (0,1 ml, 0,776 mmol) y cloruro de metileno (4,7 ml) de una manera análoga a la del procedimiento descrito en el Ejemplo 61. Se aisló el compuesto del título (165 mg, 57%) como un sólido de color blanco.

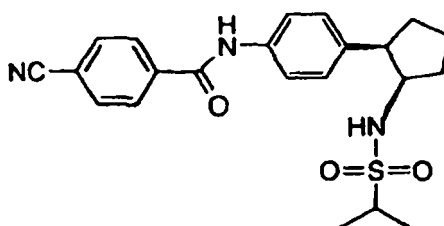
MS por electropulverización 412,0 ($M^{*}+1$)

Análisis

Teoría	C 64,21;	H 6,12;	N 10,21
Encontrado	C 63,71;	H 6,19;	N 9,92

Ejemplo 65

Preparación de la (+,-) cis-4-ciano-N-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-fenil}-benzamida



Esquema IV, etapa C: Se hicieron reaccionar la amina (200 mg, 0,706 mmol, preparada en el ejemplo 23), trietilamina (0,11 ml, 0,776 mmol), cloruro de 4-cianobenzoílo (0,1 ml, 0,776 mmol) y cloruro de metileno (4,7 ml) de una manera análoga a la del procedimiento descrito en el Ejemplo 61. Se aisló el compuesto del título (278 mg, 96%) como un sólido de color blanco.

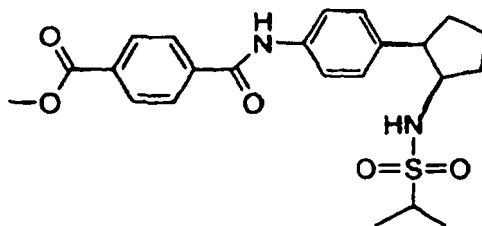
MS por electropulverización 412,0 ($M^{*}+1$)

Análisis

Teoría	C 64,21;	H 6,12;	N 10,21
Encontrado	C 63,69;	H 6,16;	N 9,93

Ejemplo 66

Preparación del metil éster del ácido (+,-) cis-N-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-fenil}-tereftalámico



Esquema IV, etapa C: Se hicieron reaccionar la amina (400 mg, 1,41 mmol, preparada en el ejemplo 23), trietilamina (0,22 ml, 1,552 mmol), cloruro de monoetil éster del ácido tereftálico (0,2 ml, 1,55 mmol) y cloruro de metileno (9,4 ml) de una manera análoga a la del procedimiento descrito en el Ejemplo 61. Se aisló el compuesto del título (535 mg, 85%) como un sólido de color blanco.

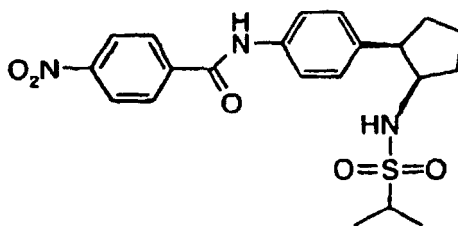
MS por electropulverización 446,0 ($M^+ + 1$)

Análisis

Teoría	C 62,14;	H 6,35;	N 6,30
Encontrado	C 61,74;	H 6,26;	N 6,25

Ejemplo 67

Preparación de la (+,-) cis-4-nitro-N-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-fenil}-benzamida



Esquema IV, etapa C: Se hicieron reaccionar la amina (200 mg, 0,706 mmol, preparada en el ejemplo 23), trietilamina (0,11 ml, 0,776 mmol), cloruro de 4-nitrobenzoílo (0,1 ml, 0,776 mmol) y cloruro de metileno (4,7 ml) de una manera análoga a la del procedimiento descrito en el Ejemplo 61. Se aisló el compuesto del título (111 mg, 36%) como cristales de color naranja.

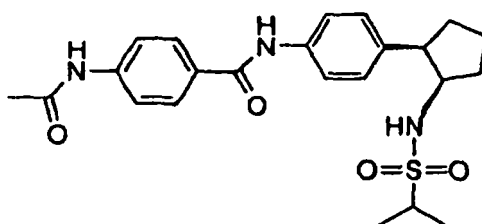
MS por electropulverización 433,0 ($M^+ + 1$)

Análisis

Teoría	C 58,45;	H 5,84;	N 9,74
Encontrado	C 58,07;	H 5,91;	N 9,22

Ejemplo 68

Preparación de la (+,-) cis-3-nitro-N-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-fenil}-benzamida



ES 2 307 537 T3

Esquema IV, etapa C: Se hicieron reaccionar la amina (200 mg, 0,706 mmol, preparada en el ejemplo 23), trietilamina (0,11 ml, 0,776 mmol), cloruro de 3-nitrobenzoilo (0,1 ml, 0,776 mmol) y cloruro de metileno (4,7 ml) de una manera análoga a la del procedimiento descrito en el Ejemplo 61. Se aisló el compuesto del título (27 mg, 9%) como cristales de color naranja.

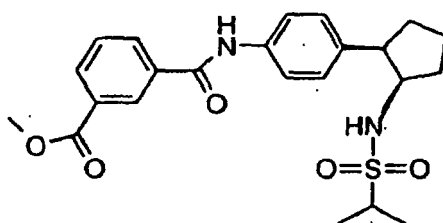
MS por electropulverización 433,0 ($M^+ + 1$)

Análisis

Teoría	C 58,45;	H 5,84;	N 9,74
Encontrado	C 56,63;	H 5,51;	N 9,50

Ejemplo 69

Preparación del metil éster del ácido (+, -) cis-N-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-fenil}-isofталámico



Esquema IV, etapa C: Se combinaron isofталato de monometilo (140 mg, 0,78 mmol) y cloruro de metileno (4,7 ml) en un matraz de fondo redondo de 15 ml, equipado con un tubo en y, tapado por un tapón de caucho, y nitrógeno gas, y barra de agitación. A continuación se añadió cloruro de oxalilo (0,2 ml, 3,106 mmol) mediante jeringuilla, y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Tras una hora, la mezcla de reacción se redujo bajo vacío y se añadió a ésta la amina del ejemplo 23 (200 mg, 0,706 mmol), trietilamina (0,11 ml, 0,776 mmol), y tetrahydrofurano anhidro (4,7 ml). A continuación se agitó la mezcla de reacción bajo las mismas condiciones durante una hora más. A continuación se detuvo rápidamente la mezcla de reacción con agua, y se extrajo con cloruro de metileno (25 ml X 3). Se secó la capa orgánica ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró bajo vacío reducido, dando como resultado 385 mg de una espuma de color marrón. Se purificó este material mediante cromatografía en gel de sílice, utilizando un Chromatotron® con un rotor de 4000 μM en un sistema solvente 3:1 de hexano:acetato de etilo, dando como resultado el compuesto del título (277 mg, 80%) como cristales de color blanco.

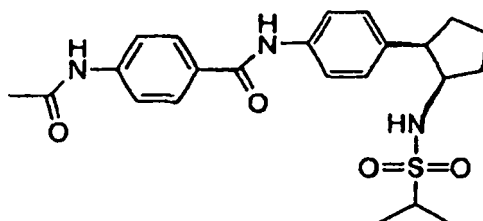
MS por electropulverización 446,0 ($M^+ + 1$)

Análisis

Teoría	C 62,14;	H 6,35;	N 6,30
Encontrado	C 61,80;	H 6,22;	N 6,32

Ejemplo 70

Preparación de la (+, -) cis-4-acetilamino-N-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-fenil}-benzamida



Se combinaron la amina preparada en el ejemplo 23 (300 mg, 1,0585 mmol), trietilamina (0,4 ml, 2,646 mmol), dimetilaminopiridina (5 mg, 0,04 mmol), ácido 4-acetamidobenzoico (190 mg, 1,0585 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (255 mg, 1,323 mmol), y tetrahydrofurano anhidro (7 ml), en un matraz de fondo redondo de 15 ml, equipado con una barra de agitación, y bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla vigorosamente a temperatura ambiente durante 88 horas, a continuación se detuvo rápidamente con agua (15 ml), y se extrajo con cloruro de metileno (25 ml X 3). A continuación se secó la capa orgánica ($MgSO_4$), se filtró y se concentró

ES 2 307 537 T3

bajo vacío, dando como resultado 400 mg de espuma de color marrón. Se purificó el material mediante cromatografía en gel de sílice, utilizando un Chromatotron® con un rotor de 6000 μ M, en un sistema solvente 1:1 de hexanos:acetato de etilo, dando como resultado el compuesto del título (340 mg, 72%) como un sólido de color amarillo.

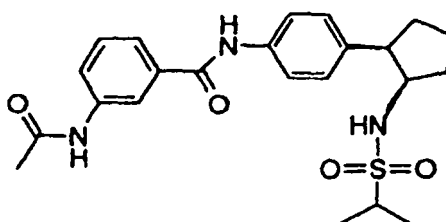
MS por electropulverización 446,0 (M^*+1)

Análisis

Teoría	C 62,28;	H 6,59;	N 9,47
Encontrado	C 61,08;	H 6,81;	N 8,57

Ejemplo 71

Preparación de la (+,-) cis-3-acetilamino-N-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-fenil}-benzamida

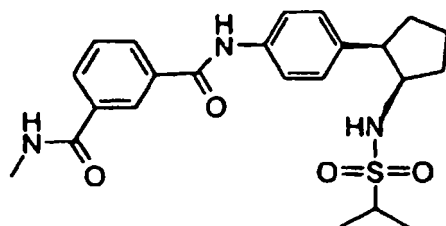


Esquema IV, etapa C: Se hicieron reaccionar la amina preparada en el ejemplo 23 (300 mg, 1,0585 mmol), trietilamina (0,4 ml, 2,646 mmol), dimetilaminopiridina (5 mg, 0,04 mmol), ácido 4-acetamidobenzoico (190 mg, 1,0585 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (255 mg, 1,323 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (7 ml), de una manera análoga a la del procedimiento descrito en el Ejemplo 70. Se aisló el compuesto del título (110 mg, 23%) como un sólido de color amarillo.

MS por electropulverización 433,0 (M^*+1).

Ejemplo 72

Preparación de la (+,-) cis-N-metil-N'-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-fenil}-isofaltamida

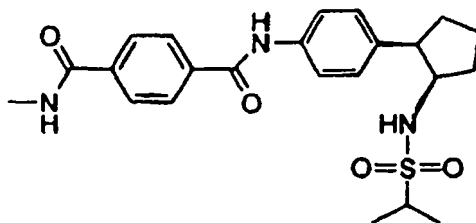


Se combinaron el éster preparado en el ejemplo 69 (600 mg, 1,35 mmol), hidróxido de litio (200 mg, 4,725 mmol), metanol (6,75 ml), agua (6,75 ml), y tetrahidrofurano (20,25 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml, equipado con una barra de agitación, y bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla vigorosamente a temperatura ambiente durante 16 horas, a continuación se concentró bajo vacío, se disolvió en HCl 1 N, y se extrajo con cloruro de metileno (50 ml x 3). A continuación se secó la capa orgánica ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró bajo vacío, dando como resultado 305 mg de un sólido de color blanco. Se transfirió este material a un matraz de fondo redondo de 25 ml y se combinó con trietilamina (0,36 ml, 2,585 mmol), dimetilaminopiridina (5 mg, 0,04 mmol), metilamina (0,036 ml, 1,03 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (248 mg, 1,29 mmol), y tetrahidrofurano anhidro (6,9 ml). Se ajustó el matraz con una barra de agitación, y bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 88 horas, a continuación se detuvo rápidamente con agua (15 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (25 ml x 3). A continuación se secó la capa orgánica ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró bajo vacío, dando como resultado 210 mg de una espuma de color amarillo. Se purificó el material mediante cromatografía en gel de sílice, utilizando un Chromatotron® con un rotor de 2000 μ M, en un sistema solvente 9:1 de acetato de etilo:metanol, dando como resultado el compuesto del título (42 mg, 9%) como un sólido de color amarillo.

MS por electropulverización 446,0 (M^*+1).

Ejemplo 73

Preparación de la (+,-) cis-N-metil-N'-{4-[2-(propano-2-sulfonylamino)-ciclopentil]-fenil}-tereftalamida

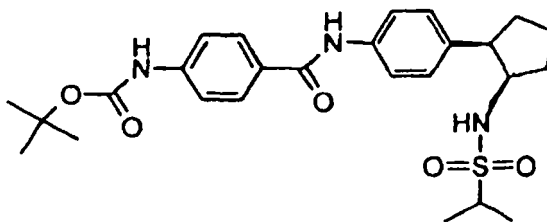


Se combinaron el éster preparado en el ejemplo 66 (363 mg, 0,817 mmol), hidróxido de litio (120 mg, 2,86 mmol), metanol (4 ml), agua (4 ml), y tetrahidrofurano (12 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml, equipado con una barra de agitación, y bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla vigorosamente a temperatura ambiente durante 16 horas, a continuación se concentró bajo vacío, se disolvió en HCl 1 N, y se extrajo con cloruro de metileno (50 ml x 3). A continuación se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró, y se concentró bajo vacío, dando como resultado 305 mg de un sólido de color blanco. Se transfirió este material a un matraz de fondo redondo de 25 ml y se combinó con trietilamina (0,25 ml, 1,77 mmol), dimetilaminopiridina (3 mg, 0,03 mmol), metil amina (0,025 ml, 0,71 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (171 mg, 0,89 mmol), y tetrahidrofurano anhidro (4,75 ml). Se ajustó el matraz con una barra de agitación, y bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 88 horas, a continuación se detuvo rápidamente con agua (15 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (25 ml x 3). A continuación se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró, y se concentró bajo vacío, dando como resultado 75 mg de una espuma de color amarillo. Se purificó el material mediante cromatografía en gel de sílice, utilizando un Chromatotron[®] con un rotor de 1000 μ M, en un sistema solvente 9:1 de acetato de etilo:metanol, dando como resultado el compuesto del título (40 mg, 9%) como un sólido de color amarillo.

MS por electropulverización 446,0 (M⁺+1).

Ejemplo 74

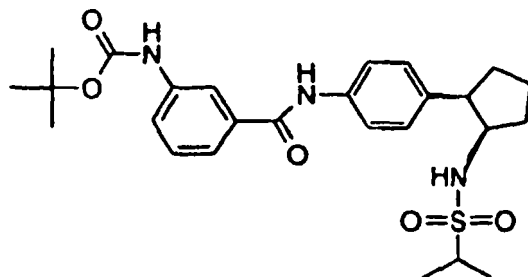
Preparación del terc-butil éster del ácido (+,-)-cis-(4-{4-[2-(propano-2-sulfonylamino)-ciclopentil]-fenilcarbamoil}-fenil)-carbámico



Se combinaron el ácido preparado en la preparación 26 (315 mg, 1,33 mmol), trietilamina (0,45 ml, 3,33 mmol), dimetilaminopiridina (6,5 mg, 0,05 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (320 mg, 1,66 mmol), la amina preparada en el ejemplo 23 (377 mg, 1,33 mmol), y tetrahidrofurano anhidro (9 ml) en un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con una barra de agitación, y bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 88 horas, a continuación se detuvo rápidamente con agua (15 ml), y se extrajo con cloruro de metileno (25 ml x 3). A continuación se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró, y se concentró bajo vacío, dando como resultado 400 mg de una espuma de color marrón. Se purificó el material mediante cromatografía en gel de sílice, utilizando un Chromatotron[®] con un rotor de 6000 μ M, en un sistema solvente 1:1 de hexanos:acetato de etilo, dando como resultado el compuesto del título (285 mg, 43%) como un sólido de color blanco. MS por electropulverización 446,0 (M⁺+1).

Ejemplo 75

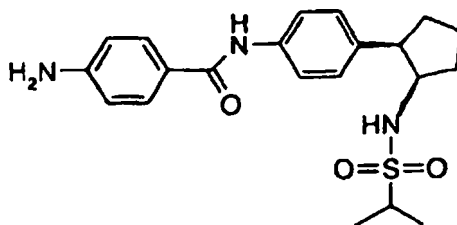
Preparación del *terc-butil éster del ácido (+,-)-cis-(3-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-fenilcarbamoyl}-fenil)-carbámico*



Se combinaron el ácido preparado en la preparación 27 (335 mg, 1,41 mmol), trietilamina (0,5 ml, 3,52 mmol), dimetilaminopiridina (7 mg, 0,06 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (340 mg, 1,76 mmol), la amina preparada en el ejemplo 23 (400 mg, 1,41 mmol), y tetrahidrofurano anhidro (9 ml) en un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con una barra de agitación, y bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 88 horas, a continuación se detuvo rápidamente con agua (15 ml), y se extrajo con cloruro de metileno (25 ml x 3). A continuación se secó la capa orgánica (MgSO_4), se filtró, y se concentró bajo vacío, dando como resultado 1,2 g de un líquido de color marrón. Se purificó el material mediante cromatografía en gel de sílice, utilizando un Chromatotron® con un rotor de 6000 μM , en un sistema solvente 1:1 de hexanos:acetato de etilo, dando como resultado el compuesto del título (180 mg, 25%) como una espuma de color amarillo. MS por electropulverización 503,0 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 76

Preparación de la *(+,-)-cis-4-amino-N-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-fenil}-benzamida*



Se combinaron el compuesto preparado en el ejemplo 74 (150 mg, 0,299 mmol), ácido trifluoroacético (0,3 ml), y cloruro de metileno anhidro (2 ml) en un matraz de fondo redondo de 10 ml, equipado con una barra de agitación, bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, a continuación se hizo el vacío bajo presión reducida. Se disolvió este material en hidróxido de sodio 5N, y se extrajo (3 x 15 ml) con cloruro de metileno, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró bajo vacío, para dar como resultado 25 mg de aceite de color amarillo. Se purificó este material mediante cromatografía en gel de sílice usando un Chromatotron® con un rotor de 1000 μM , y un sistema solvente 1:1 de hexanos: acetato de etilo, dando como resultado el compuesto del título como 14 mg (12%) de un sólido de color blanco.

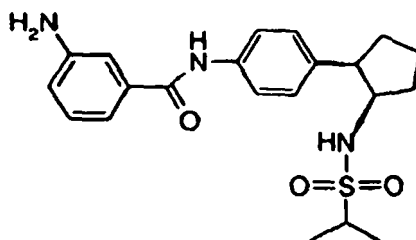
MS por electropulverización 503,0 ($\text{M}^+ + 1$)

Análisis

Teoría	C 62,82;	H 6,78;	N 10,47
Encontrado	C 58,87;	H 6,36;	N 9,34

Ejemplo 77

Preparación de la (+,-)-cis-3-amino-N-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-fenil}-benzamida



Se combinaron el compuesto preparado en el ejemplo 75 (180 mg, 0,36 mmol), ácido trifluoroacético (0,35 ml), y cloruro de metileno anhidro (2,5 ml) en un matraz de fondo redondo de 10 ml, equipado con una barra de agitación, bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, a continuación se hizo el vacío bajo presión reducida. Se disolvió este material en hidróxido de sodio 5N, y se extrajo (3 x 15 ml) con cloruro de metileno, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo vacío, para dar como resultado 600 mg de un líquido de color naranja. Se purificó este material mediante cromatografía en gel de sílice usando un Chromatotron® con un rotor de 1000 μ M, y un sistema solvente 1:1 de hexanos:acetato de etilo, dando como resultado el compuesto del título como 35 mg (24%) de un sólido de color blanco

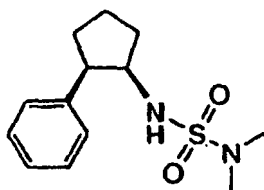
MS por electropulverización 503,0 (M⁺+1)

Análisis

Teoría	C 62,82;	H 6,78;	N 10,47
Encontrado	C 59,12;	H 6,29;	N 9,29

Ejemplo 78

Preparación de la (+,-) cis-N-[2-(fenil)-ciclopentil]-dimetilaminosulfonamida



Esquema II, etapa A. se combinaron la amina de la Preparación 8 (180 mg, 0,36 mmol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,86 ml, 12,4 mmol), y cloruro de metileno anhidro (85 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml, equipado con una barra de agitación, bajo una atmósfera de nitrógeno, se enfrió a 0°C, a continuación se añadió cloruro de N-dimetilsulfonilo (1,33 ml, 12,4 mmol), mediante jeringuilla, gota a gota. A continuación se mezcló la reacción y se dejó llegar a temperatura ambiente durante la noche. Se detuvo rápidamente la reacción con agua (100 ml), y se extrajo (3 x 75 ml) con cloruro de metileno, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo vacío, para dar como resultado 4,96 g de un aceite de color amarillo. Se purificó este material mediante cromatografía en gel de sílice usando una HPLC prep. 2000 de Waters, con una Prek-pak, y un sistema solvente 3:1 de hexanos:acetato de etilo, dando como resultado el compuesto del título como 2,1 g (63%) de cristales de color blanco.

MS por electropulverización 269,0 (M⁺+1)

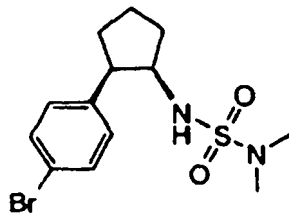
Análisis

Teoría	C 58,18;	H 7,51;	N 10,44
Encontrado	C 58,33;	H 7,48;	N 10,34

ES 2 307 537 T3

Ejemplo 79

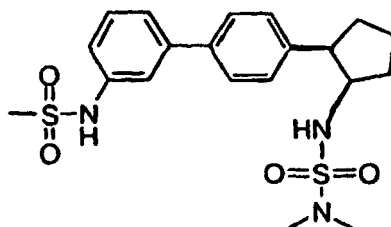
Preparación de la (+,-) cis-N-[2-(4-bromo-fenil)-ciclopentil]-dimetilaminosulfonamida



Esquema II, etapa A: En un matraz de 3 bocas de 250 ml equipado con un agitador y termómetro, se añadieron gota a gota 876 mg (6,1 mmol) de cloruro de dimetilaminosulfamilo hasta 1,40 g (5,8 mmol) del compuesto de la preparación 10 y 927 mg (6,1 mmol) de DBU en tetrahidrofurano (75 ml) agitando a la vez a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Por la mañana, se concentró la mezcla bajo vacío reducido. Se capturó el semisólido resultante en cloruro de metileno (200 ml), se lavó una vez con agua, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo vacío reducido para dar como resultado dos materiales manchados como un aceite. Se separó este material y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice empleando el Chromatotron® usando un rotor de 4000 micrómetros y eluyendo con un gradiente de solvente de hexano/acetato de etilo 19:1 a hexano/acetato de etilo 15:1 para dar como resultado 513 mg (26%) de la mancha superior como un sólido de color blanco. M.S, por pulverización de iones 346 (M⁺+1): Calculado para C₁₃H₁₉N₂O₂SBr teoría: C 44,96, H 5,51, N 8,06 Encontrado: C 44,60, H 5,71, N 8,30.

Ejemplo 80

Preparación de la (+,-) cis-N-[2-(3'-metanosulfonilaminobifenil-4-il)-ciclopentil]-dimetilaminosulfonamida

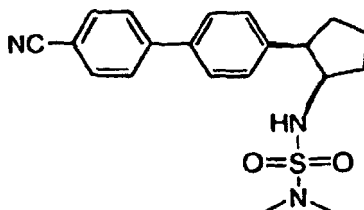


Esquema II, etapa C: en un matraz de boca única de 100 ml se mezclaron conjuntamente el compuesto del ejemplo 79 anterior (233 mg, 0,67 mmol) y la N-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanosulfonamida (208 mg, 0,70 mmol), paladio(0)tetrakis(trifenil)fosfina (35 mg, 0,03 mmol), y carbonato de potasio (97 mg, 0,70 mmol) en 1,4-dioxano/agua 3:1 (50 ml) y se agitó durante la noche a 80°C. por la mañana, se mantuvo fría la reacción a temperatura ambiente y se vertió en agua. Se extrajo el material deseado en acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica una vez con agua, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo vacío reducido para dar como resultado un aceite de color oscuro. Se purificó este material mediante cromatografía en gel de sílice empleando el Chromatotron® con un rotor de 2000 micrómetros y eluyendo con un gradiente de solvente de hexano/acetato de etilo 7:3 a hexano/acetato de etilo 1:1 para dar como resultado 104 mg (35%) como un semisólido. M. S por pulverización de iones 436 (M⁺+1)

	Calculado para C ₂₀ H ₂₇ N ₃ O ₄ S ₂		
Teoría	C 54,89,	H 6,22,	N 9,60
Encontrado	C 55,00,	H 6,42,	N 9,12

Ejemplo 81

Preparación de la (+,-) *cis*-N-[2-(4-ciano-bifenil-4-il)-ciclopentil]-dimetilaminosulfonamida



Esquema II, etapa C: En un matraz de boca única de 100 ml se mezclaron conjuntamente el compuesto del ejemplo 79 (233 mg, 0,67 mmol) y el ácido 4-cianofenilborónico (103 mg, 0,70 mmol), paladio(0)tetrakis(trifenil)fosfina (33 mg, 0,03 mmol), y carbonato de potasio (97 mg, 0,70 mmol) en 1,4-dioxano/agua 3:1 (50 ml) y se agitó durante la noche a 80°C. Por la mañana, se mantuvo fría la reacción a temperatura ambiente y se vertió en agua. Se extrajo el material deseado en acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica una vez con agua, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo vacío reducido para dar como resultado un aceite de color oscuro como 2 materiales manchados. Se separó este material y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice empleando el Chromatotron® con un rotor de 2000 micrómetros y eluyendo con un gradiente de solvente de hexano/acetato de etilo 4.1 a hexano/acetato de etilo 1:1 para dar como resultado 53 mg (21%) de la mancha inferior como un semisólido. M.S. por pulverización de iones 368 (M⁺-1): Calculado para C₂₀H₂₃N₃O₂S x 0,75 H₂O: teoría: C 62,74, H 6,27, N 10,98 Encontrado: C 62,82, H 6,04, N 10,05.

Puede determinarse la capacidad de los compuestos de fórmula I para potenciar la respuesta mediada por el receptor del glutamato usando tintes con indicador de calcio fluorescente (Molecular Probes, Eugene, Oregón, Fluo-3) y midiendo la salida estimulada por glutamato del calcio en las células HEK 293 transfectadas con GluR4, tal como se describe con más detalle a continuación.

En un ensayo, se prepararon placas de 96 pocillos que contenían monocapas confluentes de células HEK 293 que expresaban de manera estable GluR4B humano (obtenido tal como se describe en la Publicación de Solicitud de Patente Europea con número EP-A1-583917. A continuación se descartó el medio de cultivo de tejido en los pocillos, y se lavó cada pocillo una vez con 200 µl de tampón (glucosa, 10 mM, cloruro de sodio, 138 mM, cloruro de magnesio, 1 mM, cloruro de potasio, 5 mM, cloruro de calcio, 5 mM, -ácido N-[2-hidroxietil]-piperazina-N-[2-etanosulfónico], 10 mM, a pH 7,1 a 7,3. a continuación se incubaron las placas durante 60 minutos en oscuridad con 20 µM de tinte Fluo3-AM (obtenido de molecular Probes Inc., Eugene, Oregón) en tampón en cada pocillo. Tras la incubación, se lavó cada pocillo una vez con 100 µl de tampón, se añadieron 200 µl de tampón y se incubaron las placas durante 30 minutos.

Se prepararon también soluciones para uso en el ensayo tal como sigue. Se prepararon diluciones 30 µM, 10 µM, 3 µM y 1 µM del compuesto de ensayo usando tampón de una solución 10 mM del compuesto de ensayo en DMSO. Se preparó solución 100 µM de ciclotiazida añadiendo 3 µl de ciclotiazida 100 mM a 3 ml de tampón. Se preparó solución de tampón control añadiendo 1,5 µl de DMSO a 498,5 µl de tampón.

A continuación se llevó a cabo cada ensayo como sigue. Se descartaron 200 µl de tampón control en cada pocillo y se sustituyeron con 45 µl de solución de tampón control. Se llevó a cabo la medida fluorescente de la línea base usando un fluorímetro FLUOROSKAN II (obtenido de Labsystems, Needham Heights, MA, Estados Unidos de América, una División de Life Sciences International Plc). A continuación se retiró el tampón y se sustituyó con 45 µl de tampón y 45 µl de compuesto de ensayo en tampón en pocillos apropiados. Se tomó una segunda lectura fluorescente después de 5 minutos de incubación. A continuación se añadieron a cada pocillo 15 µl de solución de glutamato 400 µM (concentración final de glutamato 100 µM), y se tomó una tercera lectura. Se determinaron las actividades de los compuestos de ensayo y las soluciones de ciclotiazida sustrayendo la segunda lectura de la tercera (fluorescencia debida a la adición de glutamato en presencia o ausencia del compuesto de ensayo o la ciclotiazida) y se expresaron en relación con la mejora de la fluorescencia producida por 100 µM de ciclotiazida.

En otro ensayo, se usaron células HEK293 que expresaban de manera estable el GluR4 humano (obtenido tal como se describe en la Publicación de Solicitud de patente Europea no. EP-A1-0583917) en la caracterización electrofisiológica de los potenciadores del receptor AMPA. La solución de registro extracelular contiene (en mM): 140 de NaCl, 5 de KCl, 10 de HEPES, 1 de MgCl₂, 2 de CaCl₂, 10 de glucosa, pH = 7,4 con NaOH, 295 mOsm kg⁻¹. La solución de registro intracelular contiene (en mM): 140 de CsCl, 1 de MgCl₂, 10 de HEPES. Ácido (N-[2-hidroxietil]piperazina-N1-[2-etanosulfónico] 10 de EGTA ácido (etileno-bis(oxietilenonitrilo) tetraacético, pH = 7,2 con CsOH, 295 mOsm kg⁻¹. Con estas soluciones, las pipetas de registro tienen una resistencia de 2-3 MΩ. usando la técnica de voltaje bloqueado de célula completa (Hamill y col. (1981) Pflügers Arch., 391: 85-100, se bloqueó el voltaje de las células a -60 mV y evocaron las respuestas del control de corriente del glutamato 1 mM-Se determinaron a continuación las respuestas al glutamato 1 mM en presencia del compuesto de ensayo. Los compuestos se consideraron activos en este ensayo si, a una concentración de ensayo de 10 µM o menos, producen un aumento mayor del 10% en el valor de la corriente evocada por al glutamato 1 mM.

ES 2 307 537 T3

Con el fin de determinar la potencia de los compuestos de ensayo, la concentración del compuesto de ensayo, tanto en la solución del baño y coaplicada con el glutamato, se incrementa en unidades semilogarítmicas hasta que se observa el máximo efecto. Los datos recogidos de esta manera se ajustan a la ecuación de Hill, dando un valor CE_{50} , indicativo de la potencia del compuesto de ensayo. La reversibilidad de la actividad del compuesto de ensayo se determinó evaluando respuestas de control a glutamato 1 mM. Una vez se reestablecen las respuestas de control al estímulo del glutamato, se determinó la potenciación de estas respuestas con ciclotiazida 100 μ M mediante su inclusión tanto en la solución de baño como en la solución que contiene glutamato. De esta forma, se puede determinar la eficiencia del compuesto de ensayo relativa a la de la ciclotiazida.

Según otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica; que comprende un compuesto de fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas se preparan mediante procedimientos conocidos usando ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles. En la fabricación de las composiciones de la presente invención, el ingrediente activo se mezclará normalmente con un vehículo o se diluirá con un vehículo, o se encerrará en un vehículo, y puede estar en forma de cápsula, sobrecillo, papelillo u otro recipiente. Cuando el vehículo sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúe como vehículo, excipiente o medio del ingrediente activo. Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas gruesas, sobrecillos, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles, pomadas conteniendo por ejemplo hasta el 10% en peso de compuesto activo, cápsulas de gelatina dura y blanda, supositorios, soluciones inyectables estériles, y polvos envasados estériles.

Algunos ejemplos de vehículos, excipientes y diluyentes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma, acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, jarabe acuoso, metilcelulosa, hidroxibenzoatos de metilo y propilo, talco, estearato de magnesio y aceite mineral. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes, agentes mojantes, agentes emulsificantes y suspensores, agentes conservantes, agentes endulzantes, o agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse de manera que proporcionen una liberación rápida, continua o retardada del ingrediente activo tras su administración al paciente usando procedimientos bien conocidos en la técnica.

Las composiciones se formulan preferiblemente en forma de dosificación unitaria conteniendo cada dosificación entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 500 mg, más preferiblemente entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 300 mg (por ejemplo 25 mg) del ingrediente activo. El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada como dosis unitaria para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculado para producir el deseado efecto terapéutico, junto con un vehículo diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Formulación 1

Se prepararon cápsulas de gelatina dura usando los siguientes ingredientes:

	Cantidad (mg/cápsula)
Ingrediente activo	250
Almidón, seco	200
Estearato de magnesio	10
Total	460

Los ingredientes anteriores se mezclaron y se introdujeron en cápsulas de gelatina dura en cantidades de 460 mg.

ES 2 307 537 T3

Formulación 2

Se prepararon como sigue comprimidos conteniendo cada uno 60 mg de ingrediente activo:

	Cantidad (mg/cápsula)
Ingrediente activo	60
Almidón	45
Celulosa microcristalina	35
Polivinilpirrolidona	4
Carboximetilcelulosa sódica de almidón	4,5
Estearato de magnesio	0,5
Talco	1
Total	150

El ingrediente activo, almidón y celulosa se hicieron pasar a través de un tamiz malla U.S. N° 45, y se mezclaron completamente. La solución de polivinilpirrolidona se mezcló con el polvo resultante, y que a continuación se pasó a través de un tamiz malla U.S. N° 14. Los gránulos así producidos se secaron a 50°C y se hicieron pasar a través de un tamiz malla U.S. N° 18. La carboximetilcelulosa sódica de almidón, estearato de magnesio y talco, previamente pasados a través de un tamiz malla U.S. N° 60, se añadieron a los gránulos que, tras mezclado, se comprimieron en una empastilladora para dar comprimidos, pesando cada uno 150 mg.

Tal como se usa en el presente documento, el término “paciente” se refiere a un mamífero, tal como ratón, cobaya, rata, perro, o ser humano. Se comprende que el paciente preferido es el ser humano.

Tal como se usa en el presente documento, el término “tratamiento” o “tratar” cada uno significa aliviar síntomas, eliminar la causa de los mismos temporal o permanentemente, o evitar o ralentizar la aparición de un síntoma del trastorno determinado. Así, los procedimientos de la invención abarcan administración tanto terapéutica como profiláctica.

Tal como se usa en el presente documento, el término “cantidad efectiva” se refiere a la cantidad de compuesto de fórmula I que es efectivo, tras administración única o múltiple a un paciente, para tratar el paciente que padece el mencionado trastorno.

La cantidad efectiva se puede determinar fácilmente por el médico a cargo del paciente, como persona experta en la técnica, mediante el uso de técnicas conocidas y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Para determinar la cantidad eficaz de dosis, el médico a cargo del paciente puede considerar numerosos factores, incluyendo, pero sin limitarse a: la especie de mamífero; su tamaño, edad y salud general; la enfermedad o trastorno específico implicado; el grado o implicación de la gravedad de la enfermedad o trastorno; la respuesta del paciente individual; el compuesto suministrado concreto; la ruta de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado; el uso de otra medicación, y otras circunstancias relevantes.

Los compuestos se pueden administrar mediante numerosas rutas que incluyen las rutas oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, bucal o intranasal. Alternativamente, el compuesto se puede dosificar mediante infusión continua. Una dosis diaria típica contendrá entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 100 mg/kg del compuesto activo de esta invención. Preferiblemente, las dosis diarias serán de aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg, más preferiblemente entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 25 mg/kg, más

Como con cualquier grupo de compuestos estructuralmente relacionados que tienen una utilidad genérica concreta, ciertos grupos y configuraciones se prefieren para los compuestos de fórmula I. Con respecto al sustituyente R⁴, se prefieren los compuestos en los que R⁴ es metilo, etilo, n-propilo, e isopropilo, siendo el isopropilo especialmente preferido.

Con respecto al sustituyente R², se prefieren los compuestos en los que R² es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, amino, nitro, -NHSO₂CH₃, y alquilo C(1-6).

Más específicamente, con respecto a R^1 , R^2 , y R^3 , se prefieren los compuestos en los que R^1 es hidrógeno, y R^2 , y R^3 son flúor, y se prefieren especialmente los compuestos en los que R^1 , y R^2 son hidrógeno y R^3 , es alquilo(C1-6), amino, nitro, $-NHSO_2CH_3$, flúor, cloro, bromo, y yodo

5 Con respecto a los sustituyentes R^1 , R^1 , R^2 , R^3 , y $R^{3'}$, se prefieren los compuestos en los que R^1 , R^1 , R^3 , y $R^{3'}$, son hidrógeno, y el R^2 está en la posición para y es como se relaciona en la Tabla 1.

TABLA 1

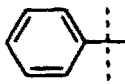
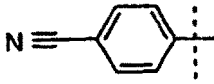
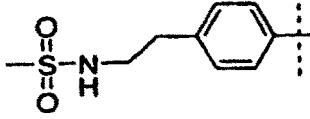
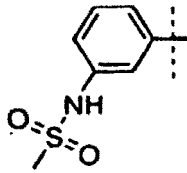
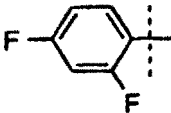
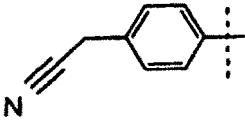
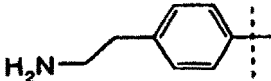
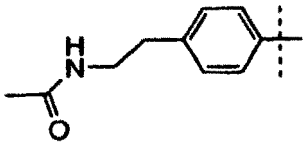
	R^2
a	
b	
c	
d	
e	
f	
g	
h	

TABLA 1 (continuación)

	R ²
j	
k	
l	
m	
n	

Con respecto a los sustituyentes R¹⁰, R^{10'}, R¹¹, R^{11'}, R¹², y R^{12'}, se prefieren los compuestos en los que R¹⁰, R^{10'}, R¹², y R^{12'} son hidrógeno y R¹¹ es -NHC(=O)R⁵, -NHSO₂R⁵, -CH₂NHSO₂R³, -CH₂CH₂NHSO₂R⁵.

Con respecto al sustituyente R⁵, se prefieren los compuestos en los que R⁵ es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, fenilo, siendo el metilo el más preferido.

Con respecto al sustituyente R⁶, se prefieren los compuestos en los que R⁶ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo o fenilo.

Con respecto al sustituyente R⁷, se prefieren los compuestos en los que R⁷ es hidrógeno, metilo, etilo, o propilo.

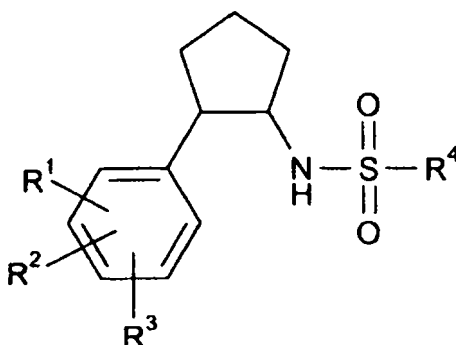
Con respecto al sustituyente R⁸, se prefieren los compuestos en los que R⁸ es hidrógeno, metilo, etilo, o propilo.

Con respecto al sustituyente R⁹, se prefieren los compuestos en los que R⁹ es hidrógeno, metilo, etilo, o propilo.

Con respecto a n, se prefieren los compuestos en los que n es 0, 1 ó 2.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



en el que

R¹ es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, amino, nitro, -NHSO₂CH₃, o alquilo(C1-6)

R³ es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, amino, nitro, -NHSO₂CH₃, o alquilo(C1-6)

R² representa hidrógeno, halógeno, CF₃, OCF₃, CN, NO₂, NH₂, alquilo(C1-6), alcoxi (C1-6), (CH₂)_nNHSO₂R⁵, -(CH₂)_nNHC(=O)R⁵, -SO₂R⁵, -C(=O)R⁶, -CH=CHCO₂R⁷, heterociclo, o fenilo que está no sustituido o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por halógeno, CF₃, OCF₃, CN, NO₂, NH₂, alquilo(C1-6), alcoxi (C1-6), (CH₂)_nNHSO₂R⁵, -(CH₂)_nNHC(=O)R⁵, -SO₂R⁵, -C(=O)R⁶, -C(=O), NR¹⁰R¹¹, -SO₂NR¹⁰R¹¹, o -CH=CHCO₂R⁷;

R⁴ representa alquilo (C1-6), alqueno (C2-6), o NR⁸R⁹;

R⁵ representa (alquilo (C1-6), CF₃, o fenilo que está no sustituido o sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por halógeno, CF₃, CN, NO₂, NH₂, alquilo (C1-6), o alcoxi (C1-6);

R⁶ representa alquilo (C1-4) o fenilo;

R⁷ representa hidrógeno o alquilo (C1-4);

R⁸ y R⁹ representan cada uno de manera independiente hidrógeno o alquilo (C1-4);

R¹⁰ y R¹¹ representan cada uno de manera independiente hidrógeno o alquilo (C1-4); y

N es 0, 1, 2, 3, ó 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R⁴ representa alquilo (C1-6).

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que R⁴ representa metilo, etilo o isopropilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en el que R⁴ representa isopropilo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 en el que R¹ y R³ representan hidrógeno.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que R² representa fenilo que está no sustituido o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por halógeno, CF₃, OCF₃, CN, NO₂, NH₂, alquilo(C1-6), alcoxi (C1-6), (CH₂)_nNHSO₂R⁵, -(CH₂)_nNHC(=O)R⁵, -SO₂R⁵, -C(=O)R⁶, -C(=O)NR¹⁰R¹¹, -SO₂NR¹⁰R¹¹, o -CH=CHCO₂R⁷.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en el que el fenilo está sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por halógeno, CF₃, OCF₃, CN, NO₂, NH₂, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), (CH₂)_nNHSO₂R⁵, -(CH₂)_nNHC(=O)R⁵, -SO₂R⁵, -C(=O)R⁶, -C(=O)NR¹⁰R¹¹, -SO₂NR¹⁰R¹¹, o -CH=CHCO₂R⁷.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 en el que el fenilo está sustituido con -(CH₂)_nNHSO₂R⁵.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 en el que n es 2.

ES 2 307 537 T3

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 en el que R⁵ es metilo, etilo o isopropilo.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 en el que el fenilo está para-sustituido con $-(CH_2)_nNHSO_2R^5$.
- 5 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 en el que el fenilo está sustituido con $-SO_2R^5$.
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 en el que R⁵ es metilo, etilo o isopropilo.
14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 en el que el fenilo está meta-sustituido con $-SO_2R^5$.
- 10 15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en el que R² es $-(CH_2)_nNHC(=O)R^5$.
16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 en el que n es 0.
- 15 17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 en el que R⁵ representa fenilo que está no sustituido o sustituido por uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por halógeno, CF₃, OCF₃, CN, NO₂, NH₂, alquilo(C1-6), alcoxi (C1-6).
- 20 18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 en el que el fenilo está sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por halógeno, CF₃, OCF₃, CN, NO₂, NH₂, alquilo(C1-6), alcoxi (C1-6).
19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 en el que el fenilo está sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por halógeno.
- 25 20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19 en el que el halógeno es flúor.
21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 en el que el fenilo está sustituido con $-C(=O)NR^{10}R^{11}$.
22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 en el que R¹⁰ es hidrógeno y R¹¹ es metilo.
- 30 23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 en el que el fenilo está sustituido con $-SO_2NR^{10}R^{11}$.
24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23 en el que R¹⁰ y R¹¹ son hidrógeno.
- 35 25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona entre el grupo constituido por:
(2-fenil-ciclopentil)-amida del ácido (+,-) trans propano-2-sulfónico;
[2-(4-yodo-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) trans propano-2-sulfónico;
40 (2-bifenil-4-il-ciclopentil)-amida del ácido (+,-) trans propano-2-sulfónico;
[2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) trans propano-2-sulfónico;
45 {2-[4'-(2-metanosulfonilamino-etil)-bifenil-4-il]-ciclopentil}-amida del ácido (+,-) trans propano-2-sulfónico;
[2-(3'-metanosulfonilamino-bifenil-4-il)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) trans propano-2-sulfónico;
[2-(2',4'-difluoro-bifenil-4-il)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) trans propano-2-sulfónico;
50 (+,-) trans N-(2-{4'-[2-(propano-sulfonilamino)-ciclopentil]-bifenil-4-il}-etil)-acetamida;
(+,-) trans 2,2,2-trifluoro-N-(2-{4'-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-bifenil-4-il}-etil)-acetamida;
55 (2-fenil-ciclopentil)-amida del ácido (+) trans propano-2-sulfónico;
(2-fenil-ciclopentil)-amida del ácido (-) trans propano-2-sulfónico;
[2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-ciclopentil]-amida del ácido (+) trans propano-2-sulfónico;
60 [2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-ciclopentil]-amida del ácido (-) trans propano-2-sulfónico;
(2-fenil-ciclopentil)-amida [2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-ciclopentil]-amida del ácido (+) trans propano-2-sulfónico;
65 [2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-ciclopentil]-amida del ácido (+) trans propano-2-sulfónico;
(2-fenil-ciclopentil)-amida del ácido (+,-) cis propano-2-sulfónico;

ES 2 307 537 T3

[2-(4-yodo-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis propano-2-sulfónico;

[2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis propano-2-sulfónico;

5 {2-[4'-(2-metanosulfonilamino-etil)-bifenil-4-il]-ciclopentil}-amida del ácido (+,-) cis propano-2-sulfónico;

(2-fenil-ciclopentil)-amida del ácido (*R,R*)-propano 2-sulfónico;

(2-fenil-ciclopentil)-amida del ácido (*S,S*)-propano 2-sulfónico;

10 [2-(4-nitro-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis propano-2-sulfónico;

[2-(4-amino-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis propano-2-sulfónico;

15 (+,-) cis N-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-fenil}-benzamida;

[2-(4-metanosulfonilamino-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis propano-2-sulfónico;

[2-(4-terc-butil-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis propano-2-sulfónico;

20 [2-(4-terc-butil-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) trans propano-2-sulfónico;

[2-(3'-metanosulfonilamino-bifenil-4-il)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis propano-2-sulfónico;

25 (2-p-tolil-ciclopentil)-amida del ácido (+,-) cis propano-2-sulfónico;

etil éster del ácido (+,-) trans-3-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-fenil}-acrílico;

(2-p-bromofenil-ciclopentil)-amida del ácido (+,-) cis propano-2-sulfónico;

30 (2-p-clorofenil-ciclopentil)-amida del ácido (+,-) cis propano-2-sulfónico;

(2-(2,4-difluorofenil)-ciclopentil)-amida del ácido (+,-) cis propano-2-sulfónico;

35 [2-(4-yodo-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (1*S*,2*S*) cis propano-2-sulfónico;

[2-(4-yodo-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (1*R*,2*R*) cis propano-2-sulfónico;

(2-(2,4-difluorofenil)-ciclopentil)-amida del ácido (1*S*,2*S*) cis propano-2-sulfónico;

40 (2-(2,4-difluorofenil)-ciclopentil)-amida del ácido (1*R*,2*R*) cis propano-2-sulfónico;

[2-(3-fluoro-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis propano-2-sulfónico;

45 [2-(3,4-difluoro-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis propano-2-sulfónico;

[2-(4-ciano-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (1*S*,2*S*) cis propano-2-sulfónico;

[2-(4-ciano-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (1*R*,2*R*) cis propano-2-sulfónico;

50 [2-(2',4'-difluoro-bifenil-4-il)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis propano-2-sulfónico;

[2-(3',5'-difluoro-bifenil-4-il)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis propano-2-sulfónico;

55 [2-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis propano-2-sulfónico;

[2-(3'-acetamido-bifenil-4-il)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis propano-2-sulfónico;

[2-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-il)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis propano-2-sulfónico;

60 Metilamida del ácido (*S,S*) cis-4'-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-bifenil-4-carboxílico;

Metilamida del ácido (*R,R*) cis-4'-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-bifenil-4-carboxílico;

65 Amida del ácido (+,-) cis-4'-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-bifenil-4-carboxílico;

Amida del ácido (*S,S*) cis-4'-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-bifenil-4-carboxílico;

ES 2 307 537 T3

Amida del ácido (R,R) cis-4'-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-bifenil-4-carboxílico;
 Metilamida del ácido (+,-) cis-4'-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-bifenil-4-carboxílico;
 5 [2-(4-bromo-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) trans propano-2-sulfónico;
 Amida del ácido (+,-) trans 4'-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-bifenil-4-sulfónico;
 [2-(4-bromo-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (1R,2S) trans propano-2-sulfónico;
 10 [2-(4-bromo-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (1S,2R) trans propano-2-sulfónico;
 Amida del ácido (1R,2S) trans 4'-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-bifenil-4-sulfónico;
 15 Amida del ácido (1S,2R) trans 4'-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-bifenil-4-sulfónico;
 Metilamida del ácido (1R,2S) trans 4'-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-bifenil-4-carboxílico;
 Metilamida del ácido (1S,2R) trans 4'-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-bifenil-4-carboxílico;
 20 Metilamida del ácido (+,-) trans 4'-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-bifenil-4-carboxílico;
 [2-(4-fluoro-fenil)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) cis propano-2-sulfónico;
 25 (2-bifenil-4-il-ciclopentil)-amida del ácido (+,-) cis propano-2-sulfónico;
 (+,-) cis-4-cloro-N-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]}-fenil}-benzamida;
 (+,-) cis-3,5-difluoro-N-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]}-fenil}-benzamida;
 30 (+,-) cis-2,4-difluoro-N-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]}-fenil}-benzamida;
 (+,-) cis-3-ciano-N-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]}-fenil}-benzamida;
 35 (+,-) cis-4-ciano-N-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]}-fenil}-benzamida;
 (+,-) cis-4-nitro-N-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]}-fenil}-benzamida;
 (+,-) cis-3-nitro-N-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]}-fenil}-benzamida;
 40 (+,-) cis-4-amino-N-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]}-fenil}-benzamida;
 (+,-) cis-3-ciano-N-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]}-fenil}-benzamida;
 45 (+,-) cis-N-[2-(fenil)-ciclopentil]-dimetilaminosulfonamida;
 (+,-) cis-N-[2-(4-bromo-fenil)-ciclopentil]-dimetilaminosulfonamida;
 (+,-) cis N-[2-(3'-metanosulfonilamino-bifenil-4-il)-ciclopentil]-dimetilaminosulfonamida; y
 50 (+,-) cis N-[2-(4-ciano-bifenil-4-il)-ciclopentil]-dimetilaminosulfonamida; y
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

55 26. Un compuesto seleccionado entre el grupo constituido por:

[2-(4'-cianometil-bifenil-4-il)-ciclopentil]-amida del ácido (+,-) trans propano-2-sulfónico
 {2-[4'-(2-amino-etil)-bifenil-4-il]-ciclopentil}-amida del ácido (+,-) trans propano-2-sulfónico
 60 {2-[4-(1-oxo-indan-5-il)-fenil]-ciclopentil}-amida del ácido (+,-) cis propano-2-sulfónico;
 Ácido (+,-) cis-4'-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-bifenil-4-carboxílico;
 65 Ácido (+,-) trans-4'-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-bifenil-4-carboxílico;
 Metil éster del ácido (+,-) cis-N-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]}-fenil}-tereftalámico;

ES 2 307 537 T3

Metil éster del ácido (+,-) cis-N-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-fenil}-isofталámico;

(+,-)-cis-4-acetilamino-N-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-fenil}-benzamida;

5 (+,-)-cis-3-acetilamino-N-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-fenil}-benzamida;

(+,-)-cis-N-metil-N'-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-fenil}-isofталamida;

(+,-)-cis-N-metil-N'-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-fenil}-tereftalamida;

10 terc-butil éster del ácido (+,-)-cis-(4-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-fenilcarbamoil}-fenil-carbámico);

15 terc-butil éster del ácido (+,-)-cis-(3-{4-[2-(propano-2-sulfonilamino)-ciclopentil]-fenilcarbamoil}-fenil-carbámico); o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

27. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto tal como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 26 y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 28. Uso de un compuesto tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en un paciente.

25 29. Uso de un compuesto tal como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 26 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno cognitivo, un trastorno neurodegenerativo, demencia relacionada con la edad; problemas de memoria inducidos por la edad, trastorno del movimiento, inversión de estado inducida por sustancias, depresión, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad del déficit de atención; psicosis, déficits cognitivos asociados con psicosis, psicosis inducida por sustancias, o apoplejía en un paciente.

30

35

40

45

50

55

60

65