



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 288 991**

(51) Int. Cl.:

C07C 229/22 (2006.01)	C07C 229/46 (2006.01)
C07C 229/48 (2006.01)	C07D 207/16 (2006.01)
C07D 211/34 (2006.01)	C07D 241/04 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)	A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)	A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)	A61K 31/195 (2006.01)
A61P 25/26 (2006.01)	C07D 205/04 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)	C07C 217/52 (2006.01)
C07C 62/34 (2006.01)	C07C 43/196 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **01973294 .0**

(86) Fecha de presentación : **21.09.2001**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1322596**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **02.07.2003**

(54) Título: **Antagonistas iónicos dipolares de receptor de taquicinina.**

(30) Prioridad: **22.09.2000 US 234490 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2008

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

(72) Inventor/es: **Finke, Paul, E.;**
Meurer, Laura, C.;
Mills, Sander, G.;
MacCoss, Malcolm y
Qi, Hongbo

(74) Agente: **Carpintero López, Francisco**

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

DESCRIPCIÓN

Antagonistas iónicos dipolares de receptor de taquicinina.

5 Antecedentes de la invención

La sustancia P es un undecapéptido de origen natural que pertenece a la familia de péptidos de la taquicinina, siendo así nombrada esta última debido a su rápida acción contráctil sobre tejido de músculo liso extravascular. Las taquicininas se distinguen por una secuencia carboxilo-terminal conservada. Además de SP, las taquicininas de mamífero conocidas incluyen neurocinina A y neurocinina B. La nomenclatura actual designa los receptores de sustancia P, neurocinina A y neurocinina B como neurocinina-1 (NK-1), neurocinina-2 (NK-2) y neurocinina-3 (NK-3), respectivamente.

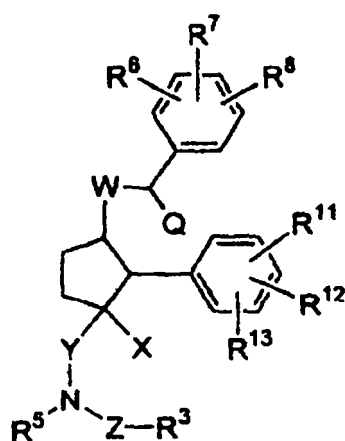
Se han revisado las evidencias de la utilidad de antagonistas de receptor de taquicinina en dolor, dolor de cabeza, especialmente migraña, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, atenuación de la abstinencia de morfina, cambios cardiovasculares, edema tal como edema causado por lesión térmica, enfermedades inflamatorias crónicas tales como artritis reumatoide, asma/hiperreactividad bronquial y otras enfermedades respiratorias incluyendo rinitis alérgica, enfermedades inflamatorias del intestino incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, lesión ocular y enfermedades inflamatorias oculares, vitrorretinopatía proliferativa, síndrome del intestino irritable y trastornos del funcionamiento de la vejiga incluyendo cistitis e hiperreflexia del detrusor de vejiga.

Se ha sugerido además que los antagonistas de receptor de taquicinina tienen utilidad en los siguientes trastornos: ansiedad, depresión, trastornos distímicos, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, trastornos de hipersensibilidad tales como frente a hiedra venenosa, enfermedades vasoespásticas tales como angina y enfermedad de Reynauld, enfermedades fibrosantes y de colágeno tales como esclerodermia y fascioliasis eosinofílica, distrofia simpática refleja tal como síndrome de hombro/mano, trastornos de adicción tales como alcoholismo, trastornos somáticos relacionados con el estrés, neuropatía, neuralgia, trastorno relacionado con la potenciación o supresión inmune tal como lupus eritematoso sistémico, enfermedades oftálmicas tales como conjuntivitis, conjuntivitis primaveral y similares, y enfermedades cutáneas tales como dermatitis de contacto, dermatitis atópica, urticaria y otras dermatitis eczematoides.

Se han hecho intentos para proporcionar antagonistas de los receptores de sustancia P y otros péptidos de taquicinina para tratar más eficazmente los diversos trastornos y enfermedades mencionados anteriormente. Por ejemplo, la patente de EE.UU. n° 5.387.595, la patente de EE.UU. n° 5.750.549 y *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 1345 (1995) dan a conocer ciertos compuestos alicíclicos como antagonistas de receptor de taquicinina.

Sumario de la invención

Esta invención se refiere a compuestos novedosos representados por la fórmula estructural I:

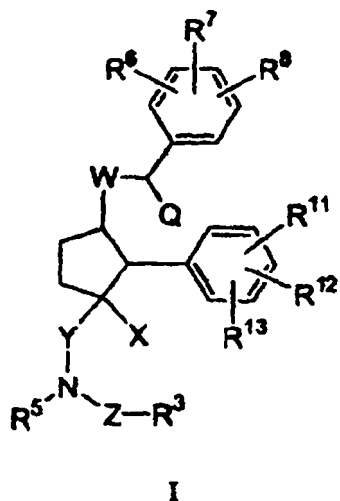


I

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , Q, W, X, Y y Z se definen en la presente memoria. La invención se refiere también a formulaciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos novedosos como ingredientes activos y al uso de los compuestos novedosos y sus formulaciones en el tratamiento de trastornos psiquiátricos incluyendo depresión y ansiedad.

Descripción de la invención

La presente invención se dirige a compuestos de fórmula estructural I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

Q se selecciona del grupo constituido por:

- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo C₁₋₆,
- (3) alquil C₁₋₆-OH, y
- (4) alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆;

W se selecciona del grupo constituido por:

- (1) -O-,
- (2) -NH-, y
- (3) -N(alquil C₁₋₆)-;

X se selecciona del grupo constituido por:

- (1) hidrógeno, y
- (2) alquilo C₁₋₆, y
- (3) alquil C₁₋₆-OH;

Y se selecciona del grupo constituido por:

- (1) un enlace sencillo, y
- (2) alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes seleccionados de:
 - (a) hidroxí,
 - (b) oxo,

ES 2 288 991 T3

- (c) alcoxi C₁₋₆,
- (d) fenilalcoxi C₁₋₃,
- 5 (e) fenilo,
- (f) -CN,
- (g) halo, siendo halo flúor, cloro, bromo o yodo,
- 10 (h) -NR⁹R¹⁰, en el que R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de:
 - (I) hidrógeno,
 - 15 (II) alquilo C₁₋₆,
 - (III) fenilo,
 - (IV) alquil C₁₋₆-fenilo,
 - 20 (V) alquil C₁₋₆-hidroxi, y
 - (VI) alquil C₁₋₆-alcoxi C₁₋₄,
 - 25 (i) -NR⁹-COR¹⁰,
 - (j) -NR⁹-CO₂R¹⁰,
 - (k) -CO-NR⁹R¹⁰,
 - 30 (l) -COR⁹, y
 - (m) -CO₂R⁹;

R³ se selecciona del grupo constituido por:

- (1) -CO₂H,
- 40 (2) -tetrazolilo, y
- (3) -CO-NH-SO₂-CH₃;

45 R⁵ y Z se unen entre sí formando un anillo pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo que está sustituido con R³ y sustituido adicionalmente con uno o más de los sustituyentes seleccionados de:

- (a) alquilo C₁₋₆,
- 50 (b) alquil C₁₋₆-fenilo,
- (c) alquil C₁₋₆-hidroxi,
- 55 (d) alquil C₁₋₆-alcoxi C₁₋₄,
- (e) hidroxi,
- (f) oxo,
- 60 (g) alcoxi C₁₋₆,
- (h) fenilalcoxi C₁₋₃,
- 65 (i) fenilo,
- (j) -CN,

(k) halo,

(l) $-NR^9R^{10}$,

(m) $-NR^9COR^{10}$,

(n) $-NR^9-CO_2R^{10}$,

(o) $-CO-NR^9R^{10}$,

(p) $-COR^9$, y

(q) $-CO_2R^9$,

R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan independientemente del grupo constituido por:

(1) hidrógeno,

(2) alcoxi C_{1-6} ,

(3) halo,

(4) alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes seleccionados de:

(a) hidroxilo,

(b) oxo,

(c) alcoxi C_{1-6} ,

(d) fenilalcoxi C_{1-3} ,

(e) fenilo,

(f) $-CN$,

(g) halo,

(h) $-NR^9R^{10}$,

(i) $-NR^9-COR^{10}$,

(j) $-NR^9-CO_2R^{10}$,

(k) $-CO-NR^9R^{10}$,

(l) $-COR^9$,

(m) $-CO_2R^9$,

(n) heterociclo, en el que el heterociclo se selecciona del grupo constituido por:

(A) bencimidazolilo,

(B) benzofuranilo,

(C) benzotiofenilo,

(D) benzoxazolilo,

(E) furanilo,

(F) imidazolilo,

(G) indolilo,

ES 2 288 991 T3

	(H)	isoxazolilo,
	(I)	isotiazolilo,
5	(J)	oxadiazolilo,
	(K)	oxazolilo,
10	(L)	pirazinilo,
	(M)	pirazolilo,
	(N)	piridilo,
15	(O)	pirimidinilo,
	(P)	pirrolilo,
20	(Q)	quinolilo,
	(R)	tetrazolilo,
	(S)	tiadiazolilo,
25	(T)	tiazolilo,
	(U)	tienilo,
30	(V)	triazolilo,
	(W)	azetidinilo,
	(X)	1,4-dioxanilo,
35	(Y)	hexahidroazepinilo,
	(Z)	piperazinilo,
40	(AA)	piperidinilo,
	(AB)	pirrolidinilo,
	(AC)	morfolinilo,
45	(AC)	tiomorfolinilo,
	(AD)	dihidrobencimidazolilo,
50	(AE)	dihidrobenzofuranilo,
	(AF)	dihidrobenzotiofenilo,
	(AG)	dihidrobenzoxazolilo,
55	(AH)	dihidrofuranilo,
	(AI)	dihidroimidazolilo,
60	(AJ)	dihidroindolilo,
	(AK)	dihidroisoxazolilo,
	(AL)	dihidroisotiazolilo,
65	(AM)	dihidroxadiazolilo,
	(AN)	dihidroxazolilo,

ES 2 288 991 T3

(AO) dihidropirazinilo,

(AP) dihidropirazolilo,

(AQ) dihidropiridinilo,

(AR) dihidropirimidinilo,

(AS) dihidropirrolilo,

(AT) dihidroquinolinilo,

(AU) dihidrotetrazolilo,

(AV) dihidrotiadiazolilo,

(AW) dihidrotiazolilo,

(AX) dihidrotienilo,

(AY) dihidrotriazolilo,

(BZ) dihidroazetidinilo,

(BA) dihidro-1,4-dioxanilo,

(BB) tetrahidrofuranilo, y

(BC) tetrahidrotienilo;

y en los que el heterociclo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

(i) alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido con halo, $-CF_3$, $-OCH_3$ o fenilo,

(ii) alcoxi C_{1-6} ,

(iii) oxo,

(iv) hidroxilo,

(v) tioxo,

(vi) $-SR^9$,

(vii) halo,

(viii) ciano,

(ix) fenilo,

(x) trifluorometilo,

(xi) $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$,

(xii) $-NR^9COR^{10}$,

(xiii) $-CONR^9R^{10}$,

(xiv) $-CO_2R^9$, y

(xv) $-(CH_2)_m-OR^9$,

(5) hidroxilo,

(6) $-CN$,

ES 2 288 991 T3

(7) $-\text{CF}_3$,

(8) $-\text{NO}_2$,

(9) $-\text{SR}^{14}$, en el que R^{14} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ,

(10) $-\text{SOR}^{14}$,

(11) $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$,

(12) $-\text{NR}^9-\text{COR}^{10}$,

(13) $-\text{CO}-\text{NR}^9-\text{COR}^{10}$,

(14) $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$,

(15) $-\text{NR}^9-\text{CO}_2\text{R}^{10}$,

(16) $-\text{COR}^9$,

(17) $-\text{CO}_2\text{R}^9$,

(18) heterociclo, siendo heterociclo como se define anteriormente,

(19) $-\text{alquil C}_{1-6}$ -heterociclo, en el que heterociclo es como se define anteriormente,

(20) $-\text{N}(\text{heterociclo})-\text{SO}_2\text{R}^{14}$, en el que heterociclo es como se define anteriormente;

R^{11} , R^{12} y R^3 se seleccionan independientemente de:

(1) hidrógeno,

(2) alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

(a) hidroxí,

(b) oxo,

(c) alcoxi C_{1-6} ,

(d) fenilalcoxi C_{1-3} ,

(e) fenilo,

(f) $-\text{CN}$,

(g) halo,

(h) $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$,

(i) $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$,

(j) $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$,

(k) $-\text{CO}-\text{NR}^9\text{R}^{10}$,

(l) $-\text{COR}^9$,

(m) $-\text{CO}_2\text{R}^9$;

(3) halo,

(4) $-\text{CN}$,

(5) $-\text{CF}_3$,

(6) $-\text{NO}_2$,

(7) hidroxilo,

(8) alcoxi C_{1-6} ,

(9) $-\text{COR}^9$, y

(10) $-\text{CO}_2\text{R}^9$;

y sales y diastereómeros individuales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Pueden estar presentes centros asimétricos en los compuestos de la presente invención dependiendo de la naturaleza de los diversos sustituyentes de la molécula. Cada uno de dichos centros asimétricos producirá independientemente dos isómeros ópticos, y se pretende que todos los posibles isómeros ópticos y diastereómeros, en mezcla y como compuestos puros o parcialmente purificados, estén incluidos dentro del ámbito de esta invención.

Además, los compuestos con dobles enlaces carbono-carbono pueden aparecer en formas Z y E, estando incluidas todas las formas isoméricas de los compuestos en la presente invención.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, alquilo, arilo, Q, W, X, Y, Z, R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , m, n, etc.) aparece más de una vez en cualquier variable o en la fórmula I, su definición en cada aparición es independiente de su definición en todas las demás apariciones.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “alquilo” incluye aquellos grupos alquilo de un número designado de átomos de carbono de configuración lineal, ramificada o cíclica. Los ejemplos de “alquilo” incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-, *sec*- y *terc*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, 3-etilbutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norbornilo y similares. “Alcoxi” representa un grupo alquilo del número indicado de átomos de carbono unido mediante un puente de oxígeno, tal como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y pentoxi. “Alqueno” se pretende que incluya cadenas hidrocarburo de un número especificado de átomos de carbono de configuración lineal o ramificada, y al menos una insaturación que puede aparecer en cualquier punto a lo largo de la cadena, tal como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, dimetilpentilo y similares, e incluye las formas E y Z cuando sea aplicable. “Halógeno” o “halo”, como se utiliza en la presente memoria, significa flúor, cloro, bromo y yodo.

En los compuestos de la presente invención, si Y es un enlace sencillo, entonces $-\text{N}(\text{R}^5)-\text{Z}-\text{R}^3$ está unido directamente al anillo ciclopentilo.

La frase “farmacéuticamente aceptable” se emplea en la presente memoria para designar aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del criterio médico aceptado, adecuados para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se utiliza en la presente memoria, “sales farmacéuticamente aceptables” designa derivados en los que el compuesto original se modifica haciendo sales de ácido o base del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácido mineral u orgánico de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden prepararse a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran sales adecuadas, por ejemplo, en “Remington’s Pharmaceutical Sciences”, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, pág. 1418.

Una realización de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula estructural I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que

ES 2 288 991 T3

Q se selecciona del grupo constituido por:

(1) hidrógeno;

(2) $-\text{CH}_3$, y

(3) $-\text{CH}_2\text{-OH}$;

W es $-\text{O}-$;

X es hidrógeno;

Y se selecciona del grupo constituido por:

(1) un enlace sencillo,

(2) $-\text{CH}_2-$, y

(3) $-\text{CH}_2\text{-OH}$;

R^3 es $-\text{CO}_2\text{H}$;

R^5 y Z se unen conjuntamente formando un anillo piperidinilo que está sustituido con R^3 y que está adicionalmente no sustituido o sustituido con alquilo C_{1-6} ;

R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan independientemente del grupo constituido por:

(1) hidrógeno,

(2) $-\text{CF}_3$,

(3) alcoxi C_{1-6} , y

(4) 1-, 2- o 5-tetrazolilo, en el que el tetrazolilo está no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por:

(a) alquilo C_{1-6} ,

(b) $-\text{ciclopropilo}$,

(c) $\text{CH}_2\text{-ciclopropilo}$,

(d) $-\text{S-alquilo C}_{1-4}$,

(e) $-\text{SO-alquilo C}_{1-4}$,

(f) $-\text{SO}_2\text{-alquilo C}_{1-4}$,

(g) fenilo,

(h) $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$,

(i) $-\text{CH}_2\text{-CO-CF}_3$, y

(j) $-\text{CF}_3$;

R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de:

(1) hidrógeno, y

(2) flúor;

y sales y diastereómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

ES 2 288 991 T3

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

(1) hidrógeno,

(2) $-\text{CH}_3$, y

(3) $-\text{CH}_2\text{OH}$.

Una realización de la presente invención incluye aquellos compuestos en los que Q es $-\text{CH}_3$.

Una realización de la presente invención incluye aquellos compuestos en los que W es $-\text{O}-$.

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

(1) un enlace sencillo,

(2) $-\text{CH}_2-$, y

(3) $-\text{CH}_2-\text{OH}$.

Una realización de la presente invención incluye aquellos compuestos en los que Y es $-\text{CH}_2-$.

Una realización de la presente invención incluye aquellos compuestos en los que R^3 es $-\text{CO}_2\text{H}$.

Una realización de la presente invención incluye aquellos compuestos en los que R^5 y Z se unen conjuntamente formando un anillo piperidinilo que está sustituido con R^3 y que está adicionalmente no sustituido o sustituido con metilo.

Una realización de la presente invención incluye aquellos compuestos en los que R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan independientemente del grupo constituido por:

(1) hidrógeno,

(2) $-\text{CF}_3$,

(3) alcoxi C_{1-4} , y

(4) heterociclo, seleccionándose el heterociclo del grupo constituido por:

(A) tetrazolilo,

(B) imidazolilo,

(C) triazolilo,

(D) piridilo,

y estando el heterociclo no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

(i) alquilo C_{1-4} ,

(ii) $-\text{ciclopropilo}$, y

(iii) $-\text{CF}_3$.

Una realización de la presente invención incluye aquellos compuestos en los que el anillo fenilo que porta R^6 , R^7 y R^8 se selecciona de:

3,5-bis(trifluorometil)fenilo,

2-metoxi-5-tetrazol-1-ilfenilo,

2-metoxi-5-(5-metiltetrazol-1-il)fenilo,

2-metoxi-5-(5-etiltetrazol-1-il)fenilo,

2-metoxi-5-(5-propiltetrazol-1-il)fenilo,

2-metoxi-5-(5-trifluorometiltetrazol-1-il)fenilo,

5 2-metoxi-5-(5-ciclopropiltetrazol-1-il)fenilo, y

2-metoxi-5-(5-metilsulfaniltetrazol-1-il)fenilo.

10 Una realización de la presente invención incluye aquellos compuestos en los que R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de:

(1) hidrógeno, y

(2) flúor.

15 Una realización de la presente invención incluye aquellos compuestos en los que el anillo fenilo que porta R^{11} , R^{12} y R^{13} es fenilo no sustituido o para-fluorofenilo.

20 Ejemplificando la invención, está el uso de los compuestos dados a conocer en los ejemplos y en la presente memoria.

Los compuestos específicos dentro de la presente invención incluyen un compuesto que se selecciona del grupo constituido por los compuestos del título de los ejemplos, y sales y diastereómeros individuales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 Los compuestos específicos dentro de la presente invención incluyen:

1-(S)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((R y/o S)-3-carboxipirrolidin-1-il)metil)ciclopentano,

30 1-(S)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-((4-carboxipiperidin-1-il)metil)ciclopentano;

35 1-(S)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-((4-carboxi-4-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano,

1-(S)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((R)-2-carboxipirrolidin-1-il)metil)ciclopentano,

40 1-(S)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((RS)-3-carboxipiperidin-1-il)metil)ciclopentano,

1-(S)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-((3-carboxiazetidin-1-il)metil)ciclopentano,

45 1-(S)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-((4-(tetrazol-5-il)piperidin-1-il)metil)ciclopentano,

50 1-(S)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(S)-((4-carboxipiperidin-1-il)metil)ciclopentano,

1-(S)-(1-(R)-(3-fluoro-5-trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-((4-carboxipiperidin-1-il)metil)ciclopentano,

55 1-(S)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-((4-(metilsulfonilaminocarbonil)piperidin-1-il)metil)ciclopentano,

1-(S)-(1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)metoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-((4-carboxipiperidin-1-il)metil)ciclopentano,

60 1-(S)-(1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)metoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((S)-2-carboxipirrolidin-1-il)metil)ciclopentano,

65 1-(S)-(1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)metoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((R,S)-3-carboxipirrolidin-1-il)metil)ciclopentano,

1-(S)-(1-(S)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-hidroxietoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-((4-carboxipiperidin-1-il)metil)ciclopentano,

ES 2 288 991 T3

1-(S)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-idroxi-etoksi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-((4-carboxipiperidin-1-il)metil)ciclopentano,

1-(S)-(1-(S)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-idroxietero)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((R,S)-3-carboxipirrolidin-1-il)metil)ciclopentano,

1-(S)-(1-(S)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-idroxi-etoksi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-((4-carboxi-4-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano,

1-(S)-(1-(S)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-hidroxi-etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((R y S)-3-carboxipiperidin-1-il)metil)ciclopentano,

1-(*S*)-(1-(*R*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoksi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-(((*S*)-3-carboxipiperidin-1-il)metil)ciclopentano,

1-(*S*)-(1-(*R*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-(((*RS*)-3-carboxipiperazin-1-il)metil)ciclopentano,

1-(*S*)-(1-(*R*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-(((*RS*)-2-carboxi-1-metilpiperazin-4-il)metil)ciclopentano,

1-(*S*)-(1-(*R*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-(((*RS*)-2-carboximorfolin-4-il)metil)ciclopentano.

1-(S)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoksi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((R)-3-carboxi-3-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano,

1-(*S*)-(1-(*R*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoksi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-(((*S*)-3-carboxi-3-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano,

1-(*S*)-(1-(*R*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoksi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-(((*R*)-2-carboxipiperidin-1-il)metil)ciclopentano.

1-(*S*)-(1-(*R*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoksi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-(((*S*)-2-carboxipiperidin-1-il)metil)ciclopentano.

1-(S)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoksi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((R)-3-carboxi-(R)-5-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano,

1-(*S*)-(1-(*R*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoksi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-(((*R*)-3-carboxi-(*S*)-5-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano,

1-(*S*)-(1-(*R*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoksi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-(((*S*)-3-carboxi-(*R*)-5-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano,

1-(*S*)-(1-(*R*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-(((*S*)-3-carboxi-(*S*)-5-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano,

1-(S)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoksi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((R)-2-carboxi-(R)-5-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano,

1-(*S*)-(1-(*R*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoksi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-(((*R*)-2-carboxi-(*S*)-5-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano,

1-(*S*)-(1-(*R*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoksi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-(((*S*)-2-carboxi-(*R*)-5-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano,

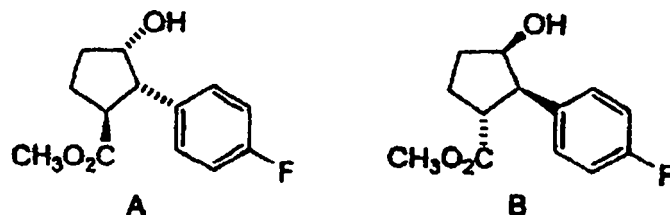
1-(*S*)-(1-(*R*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-(((*S*)-2-carboxi-(*S*)-5-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano,

1-(S)-(1-(S)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-hidroxi-etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((R)-3-carboxi-3-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano.

1-(S)-(1-(S)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-hidroxi-etoksi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((S)-3-carboxi-3-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano,

1-(*S*)-(1-(*R*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoksi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-(((*R*)-3-carboxipiperidin-1-il)metil)ciclopentano;

y sales y diastereómeros individuales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Hay varios procedimientos aceptables para nombrar los compuestos discutidos en la presente memoria.



Por ejemplo, la mezcla racémica de A y B mostrada anteriormente puede nombrarse como “éster metílico del ácido (1*RS*,2*RS*,3*RS*)-2-(4-fluorofenil)-3-hidroxyciclopentanocarboxílico” o como “3-(*SR*)-hidroxi-2-(*SR*)-(4-fluoro)fenil-1-(*SR*)-carboxilato de metilo”.

A lo largo de la presente solicitud, se utilizan las siguientes abreviaturas con los siguientes significados:

Reactivos:

Cbz-Cl	cloroformiato de bencilo
BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
ACE-Cl	cloroformiato de alfa-cloroetilo
MCPBA	ácido m-cloroperbenzoico
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
DCU	<i>N,N'</i> -diciclohexilurea
DIBAL	hidruro de diisobutilaluminio
iPr ₂ NEt o DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
EDC	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
Me ₂ SO ₄	sulfato de dimetilo
EDAC	clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
HOBt	hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
NHS	<i>N</i> -hidroxisuccinimida
LAH	hidruro de litio y aluminio
LHMDS	bis(trimetilsilil)amiduro de litio
NMM	<i>N</i> -metilmorfolina
KHMDS	bis(trimetilsilil)amiduro de potasio
NaOEt	etóxido de sodio
Et ₃ N	triethylamina
Ph ₃ P	trifenilfosfina
TFA	ácido trifluoroacético

ES 2 288 991 T3

Disolventes:

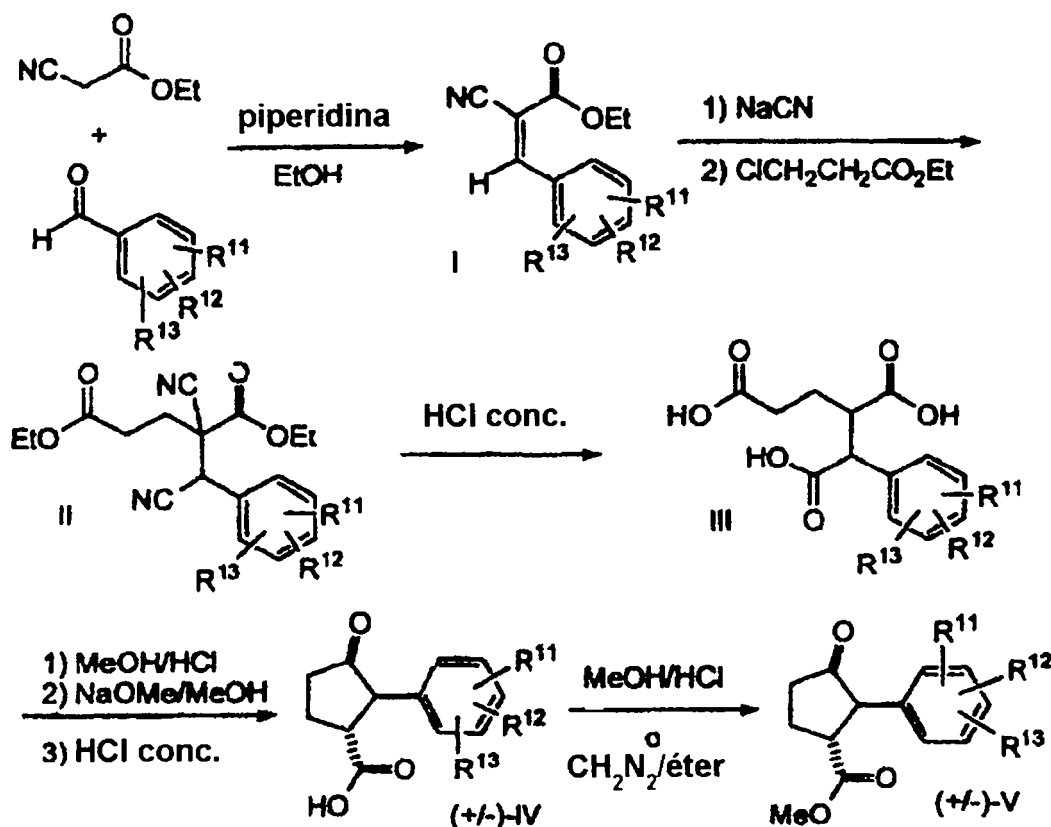
	AcOH	ácido acético
5	MeCN	acetonitrilo
	AmOH	alcohol n-amílico
	DMSO	dimetilsulfóxido
10	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	EtOH	etanol
15	MeOH	metanol
	THF	tetrahidrofurano
20	<u>Otros:</u>	
	Am	n-amilo
	Ar	arilo
25	BOC	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
	Bn	bencilo
30	Bu	butilo
	Cbz	carbobenciloxi (benciloxycarbonilo)
	calc.	calculado
35	cat.	Catalítico
	EI-EM	ionización electrónica-espectroscopía de masas
40	Et	etilo
	Eq.	equivalente(s)
	BAR-EM	bombardío de átomos rápidos-espectrometría de masas
45	h	hora(s)
	HPLC	cromatografía líquida a alta presión
50	iPr	isopropilo
	MPLC	cromatografía líquida a media presión
	Me	metilo
55	MHz	megahercio
	min	minuto(s)
60	FM	fórmula molecular
	RMN	resonancia magnética nuclear
	Ph	fenilo
65	CTF	catalizador de transferencia de fase

prep.	Preparado o preparativo
Pr	propilo
TA	temperatura ambiente
TLC	cromatografía en capa fina
TMS	tetrametilsilano

La preparación de los compuestos de fórmula I de la presente invención puede llevarse a cabo en rutas sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis que detallan la preparación de los compuestos de fórmula I de manera secuencial se presentan en los siguientes esquemas de reacción. Las habilidades necesarias para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos de reacción resultantes son conocidas por los expertos en la técnica. Los procedimientos de purificación incluyen cristalización y cromatografía en fase normal o inversa.

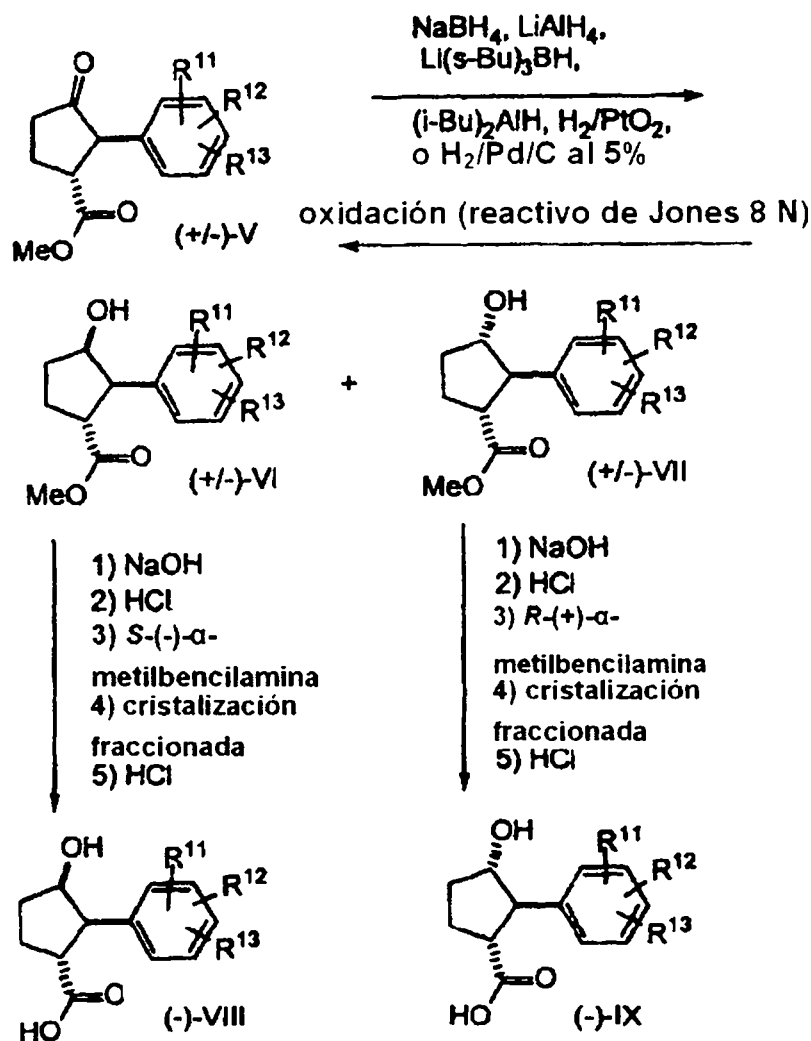
Se ilustran varios procedimientos para preparar los compuestos de esta invención en los siguientes esquemas y ejemplos, en los que las variables son como se definen anteriormente o como se definen en la presente memoria.

Esquema 1



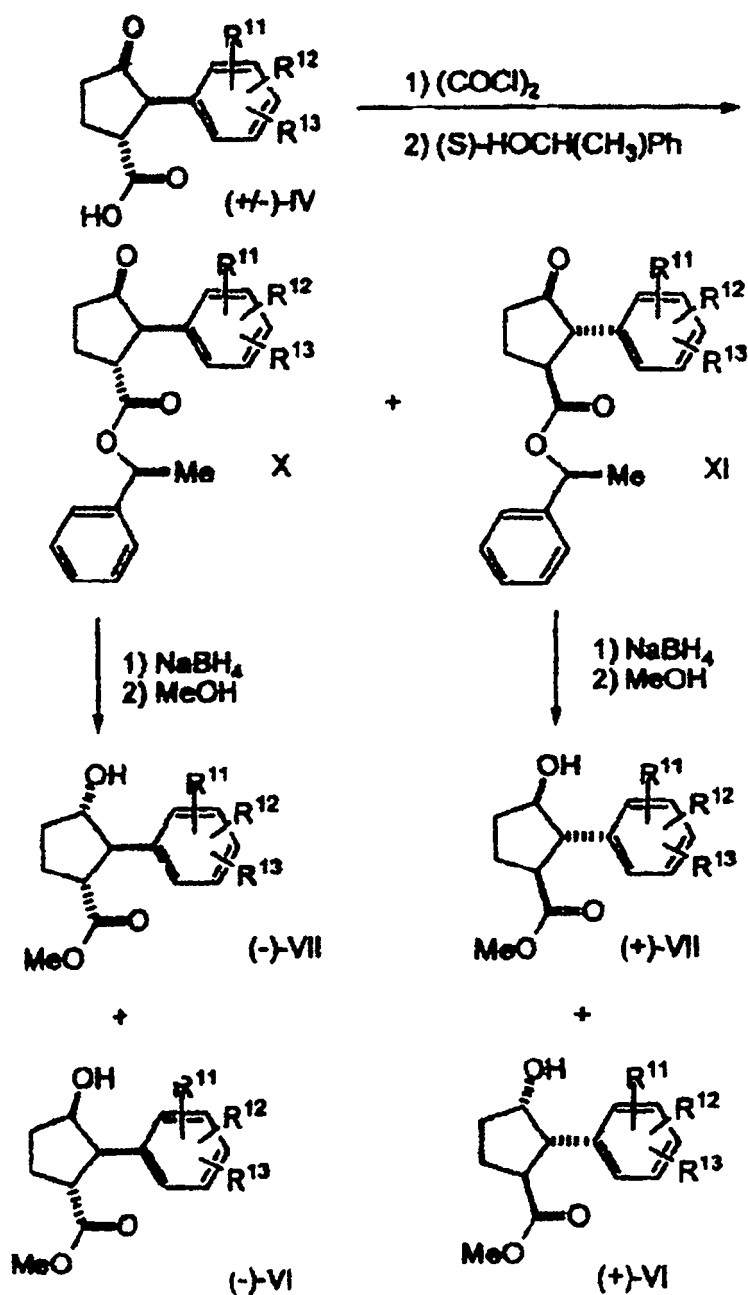
Los intermediarios para la preparación de los compuestos de la presente invención en los que el anillo central es de 5 miembros pueden sintetizarse mediante la ruta general expuesta en el esquema 1. Por tanto, según el procedimiento de Baker y Leeds (*J. Chem. Soc.* 1948, 974), la condensación de cianoacetato de etilo y benzaldehído (con o sin sustituyentes en presencia de una base tal como piperidina proporciona el derivado insaturado I. La exposición de esta olefina a cianuro de sodio seguido de 3-cloropropionato de etilo proporciona el derivado diciano II que, después de hidrólisis ácida acuosa, proporciona el triácido III. Después de esterificación con metanol ácido, puede ciclarse el triéster calentando con metóxido de sodio en metanol seco, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico acuoso, proporcionando ciclopentanona IV racémica. El éster metílico V puede formarse a partir de la cetona IV mediante tratamiento con metanol ácido o diazometano en éter.

Esquema 2



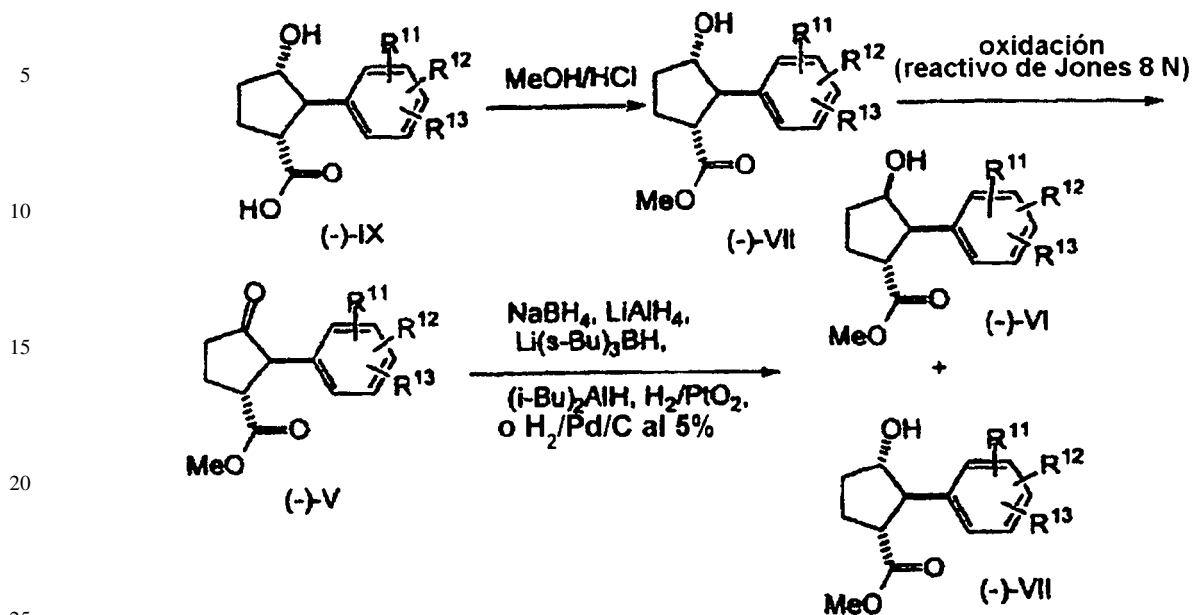
La reducción del éster V puede conseguirse con diversos agentes reductores, por ejemplo, borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, tri(*sec*-butil)borohidruro de litio y similares, o con hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado tal como óxido de platino o paladio sobre carbono al 5%, lo que proporciona los correspondientes alcoholes *cis* y *trans* VI y VII, respectivamente (esquema 2). La relación de VI a VII así obtenida depende del agente reductor empleado. Los alcoholes VI y VII pueden interconvertirse mediante oxidación a cetona V con trióxido de cromo, clorocromato de piridinio, DMSO/cloruro de oxalilo/trietilamina o agentes similares, seguido de reducción con uno de los reactivos dados anteriormente. La separación de los enantiómeros de los ésteres VI y VII puede llevarse a cabo mediante hidrólisis a los correspondientes ácidos VIII y IX, seguido de cristalización fraccionada de las sales formadas con *R*-(+)- o *S*-(-)- α -metilbencilamina u otras bases no racémicas quirales adecuadas.

Esquema 3



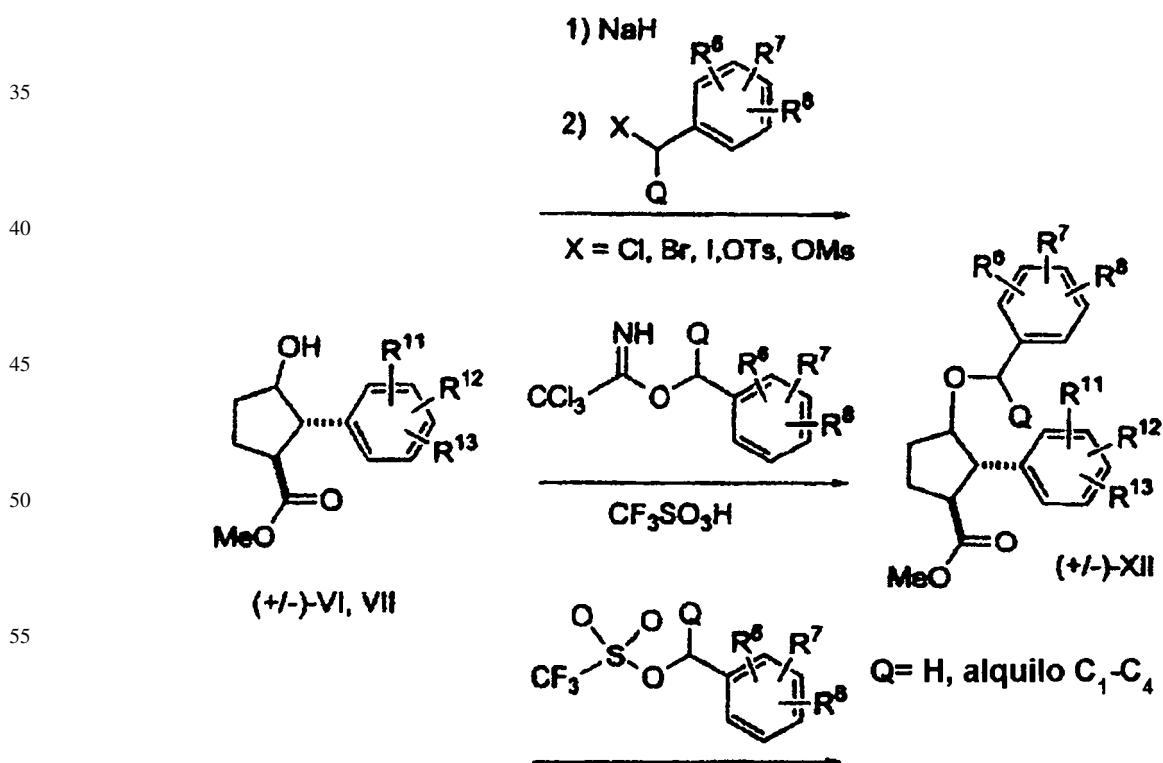
Se muestra un procedimiento alternativo de resolución en el esquema 3. Se activa el ácido racémico (+/-)-IV con, por ejemplo, cloruro de oxalilo, DCC, EDAC/HOBt o reactivos de condensación similares, y después se deja reaccionar con un alcohol no racémico quiral tal como alcohol (*S*)-alfa-metilbencílico, proporcionando los ésteres X y XI. Después de separar estos diastereómeros, se tratan individualmente con un agente reductor adecuado tal como borohidruro de sodio, proporcionando mezclas de los correspondientes alcoholes, que se transesterifican después con metanol, proporcionando los enantiómeros separados de los ésteres VI y VII.

Esquema 4



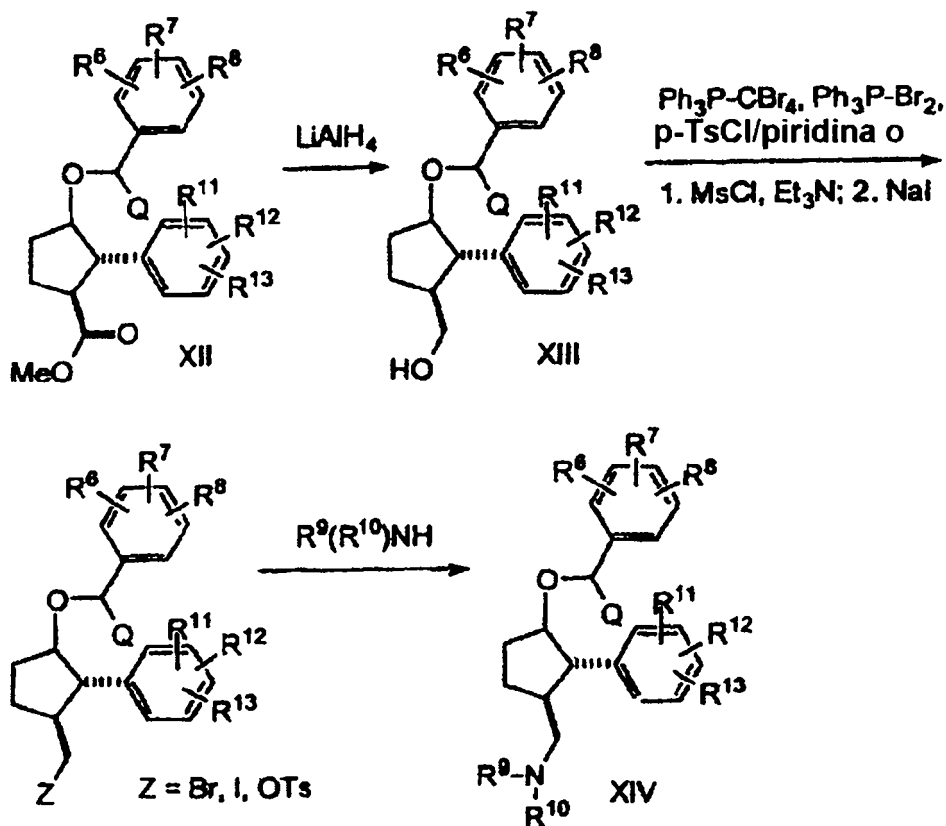
La conversión de los ácidos libres en los ésteres metílicos se consigue como se muestra en el esquema 4. La interconversión de los alcoholes no racémicos *cis* y *trans* VI y VII puede llevarse a cabo mediante oxidación a la cetona no racémica V seguido de reducción con un agente reductor apropiado como se da anteriormente.

Esquema 5



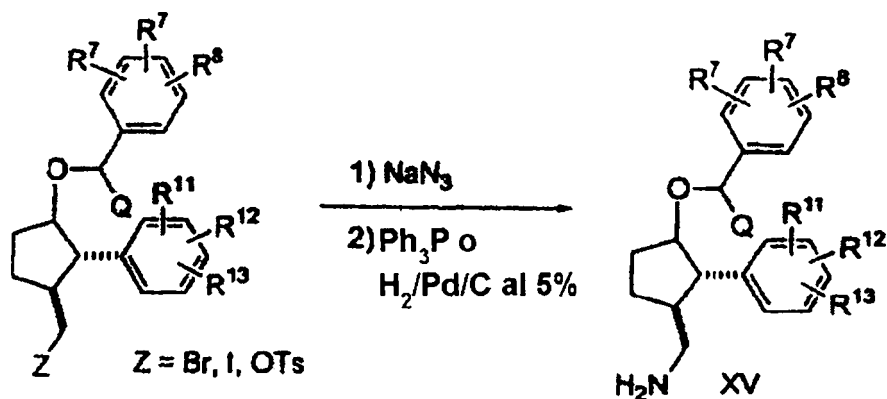
Como se muestra en el esquema 5, la O-alkilación de los alcoholes VI y VII puede llevarse a cabo mediante varios procedimientos, por ejemplo, tratamiento con hidruro de sodio seguido de adición de un haluro de bencilo, sulfonato de alquilo o sulfonato de arilo; exposición de VI o VII a un tricloroacetimidato de bencilo en presencia de un ácido fuerte tal como ácido trifluorometanosulfónico, o tratamiento con un éster trifluorometanosulfónico de bencilo, proporcionando el éter XII.

Esquema 6



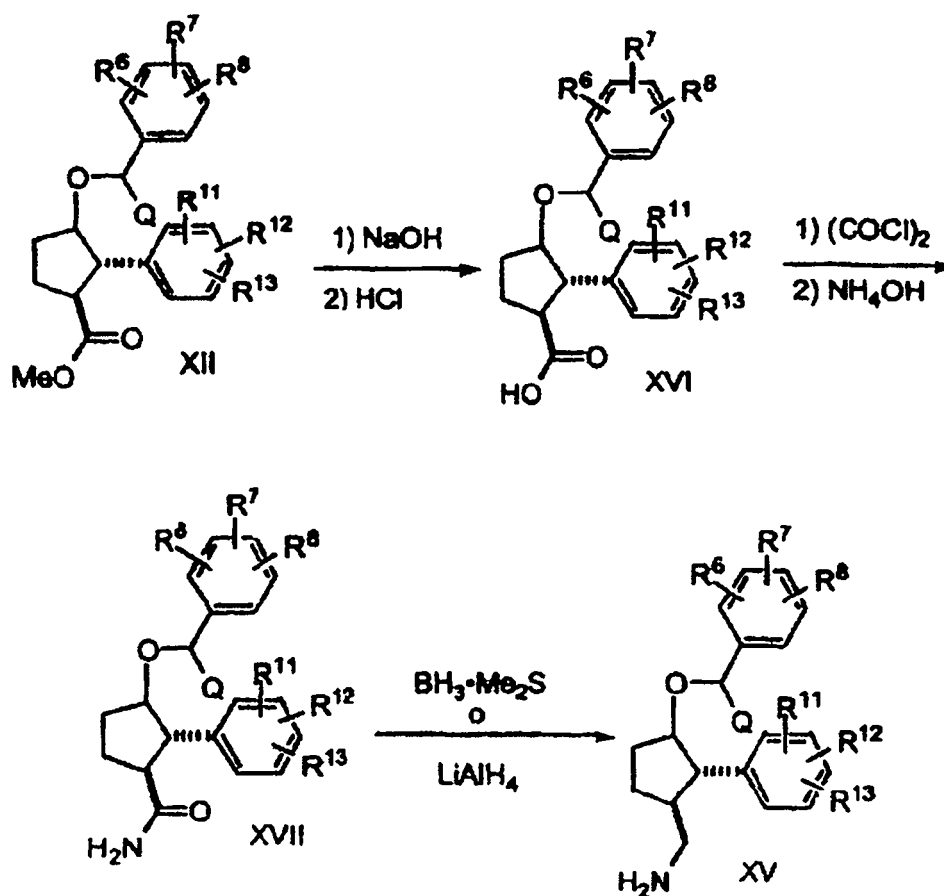
El éster XII puede reducirse con un agente reductor hidruro tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio o hidruro de diisobutilaluminio, proporcionando el alcohol primario XIII, que puede funcionalizarse adicionalmente mediante reacciones de acilación o eterificación estándar (esquema 6). Como alternativa, el grupo hidroxilo puede reemplazarse por un grupo saliente tal como bromuro (mediante exposición a trifenilfosfina-bromo o trifenilfosfina-tetrabromuro de carbono), un yoduro (mediante tratamiento con cloruro de metanosulfonilo seguido de yoduro de sodio) o un p-toluenosulfonato (mediante tratamiento con p-TsCl en presencia de una base adecuada tal como piridina. El grupo saliente puede desplazarse después mediante una variedad de nucleófilos tales como aminas no sustituidas, monosustituidas o disustituidas $\text{R}^9(\text{R}^{10})\text{NH}$, proporcionando la amina XIV.

Esquema 7



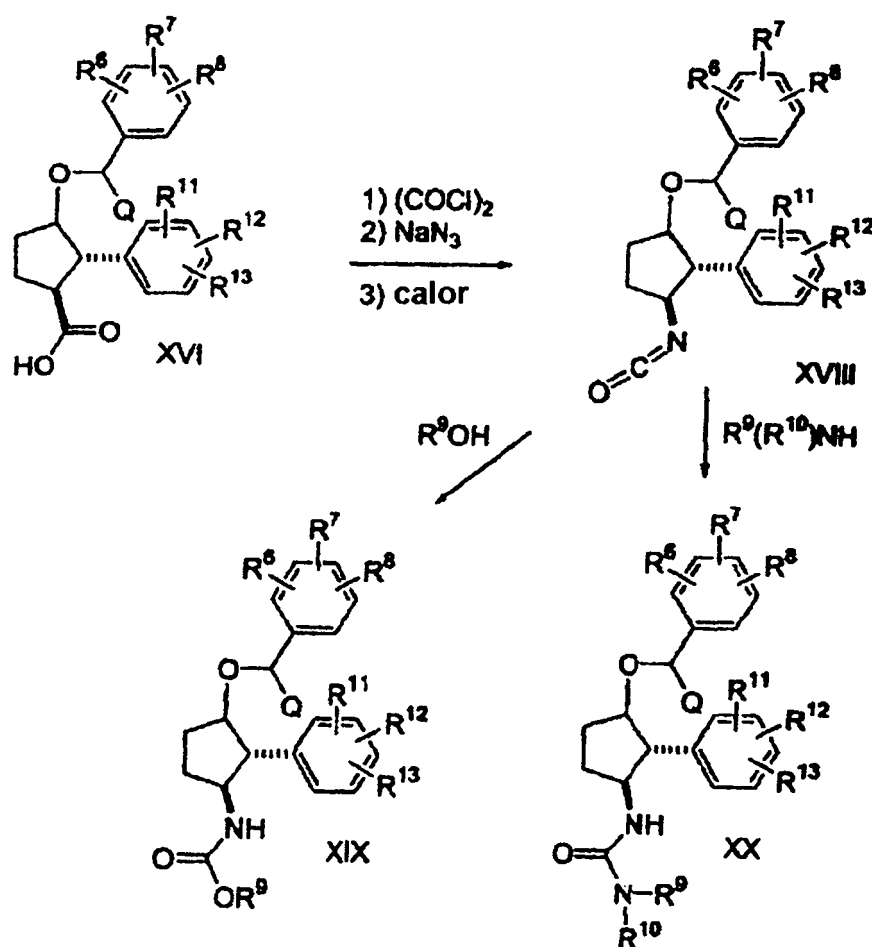
Como alternativa, como se muestra en el esquema 7, el grupo saliente puede desplazarse por el anión azida y el grupo azida reducirse mediante tratamiento con trifenilfosfina/agua o hidrogenación en presencia de un catalizador metálico adecuado, proporcionando la amina primaria XV.

Esquema 8



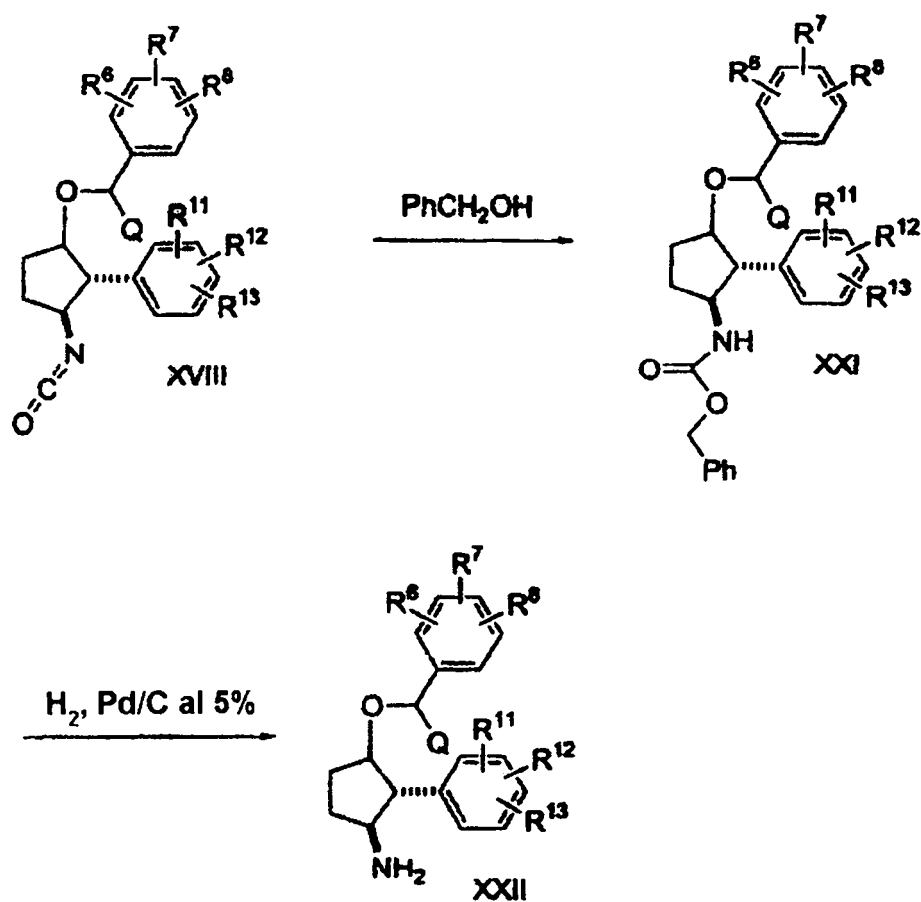
La amina primaria XV puede prepararse también mediante la ruta mostrada en el esquema 8. La hidrólisis del éster XII al ácido XVI, seguido de formación del cloruro de ácido y exposición a amoníaco acuoso, proporciona la amida primaria XVII. La reducción con borano-sulfuro de metilo, hidruro de litio y aluminio o reactivo similar proporciona después la amina XV.

Esquema 9



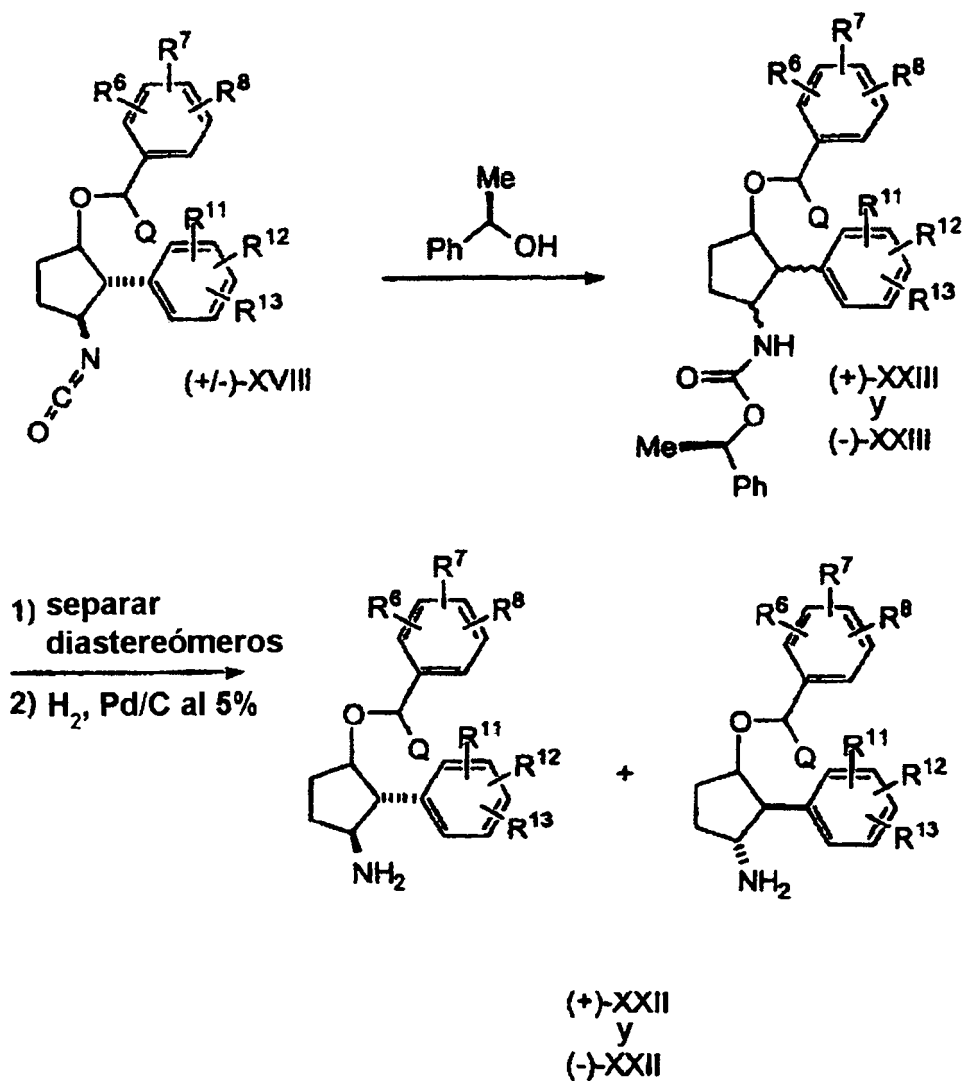
El tratamiento del ácido XVI con cloruro de oxalilo y después azida de sodio proporciona la correspondiente azida de acilo que, tras termólisis, proporciona el isocianato XVIII (esquema 9). El tratamiento de XVIII con un alcohol R^9OH proporciona el carbamato XIX, mientras que la reacción de XVIII con una amina $\text{R}^9(\text{R}^{10})\text{NH}$ proporciona la urea XX.

Esquema 10



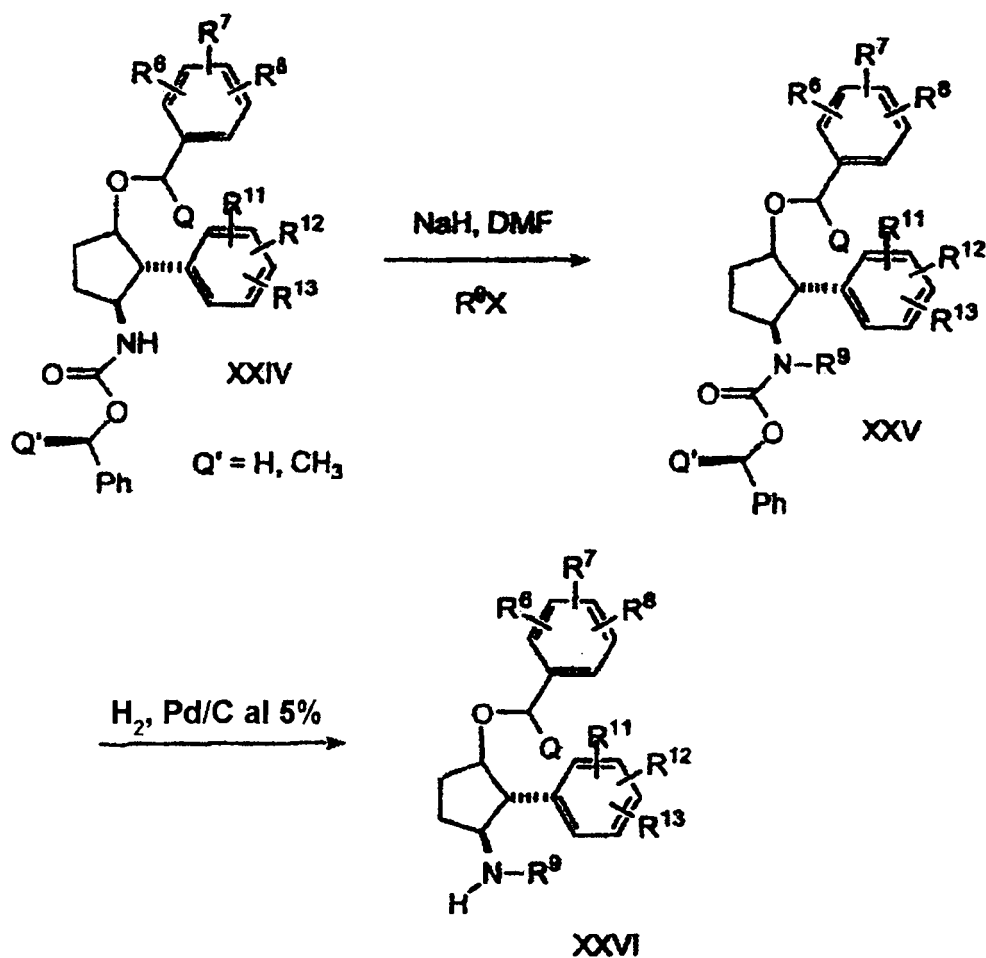
En el caso específico en que $\text{R}^9\text{OH} = \text{PhCH}_2\text{OH}$, se obtiene la amina XXI protegida con CBZ que puede desprotegerse en condiciones estándar (por ejemplo, H_2 , Pd/C al 10%), proporcionando la amina primaria XXII (esquema 10).

Esquema 11



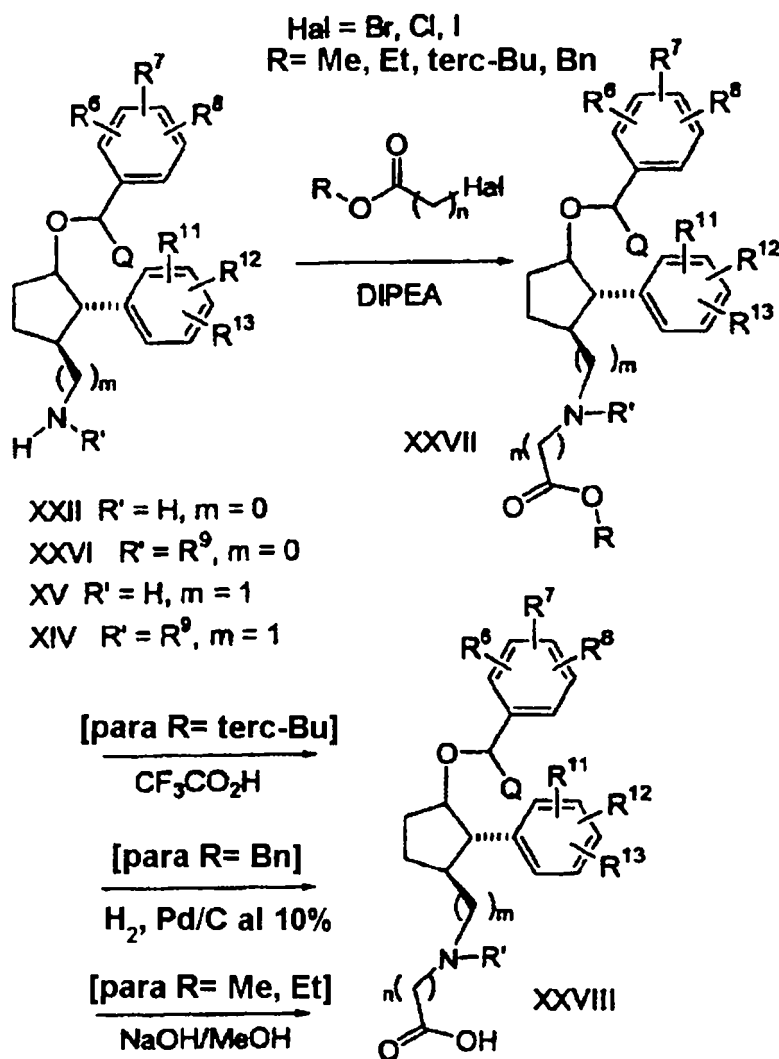
Si los enantiómeros no se han separado hasta este punto, el isocianato puede tratarse con un alcohol quiral no racémico tal como alcohol (*R*)-(+)-alfa-metilbencílico formando carbamatos diastereoisoméricos XXIII, que después de separación de diastereómeros mediante, por ejemplo, cristalización fraccionada o cromatografía, pueden convertirse en la amina primaria no racémica XXII mediante reducción o hidrólisis (esquema 11).

Esquema 12



La alquilación del carbamato XXIV puede llevarse a cabo mediante tratamiento con una base adecuada tal como hidruro de sodio seguido de adición de un agente alquilante R^9X en el que $X = Cl, Br, I, OMs$ u OTs , proporcionando XXV (esquema 12). La escisión del carbamato en las condiciones descritas anteriormente proporciona la amina secundaria XXVI.

Esquema 13

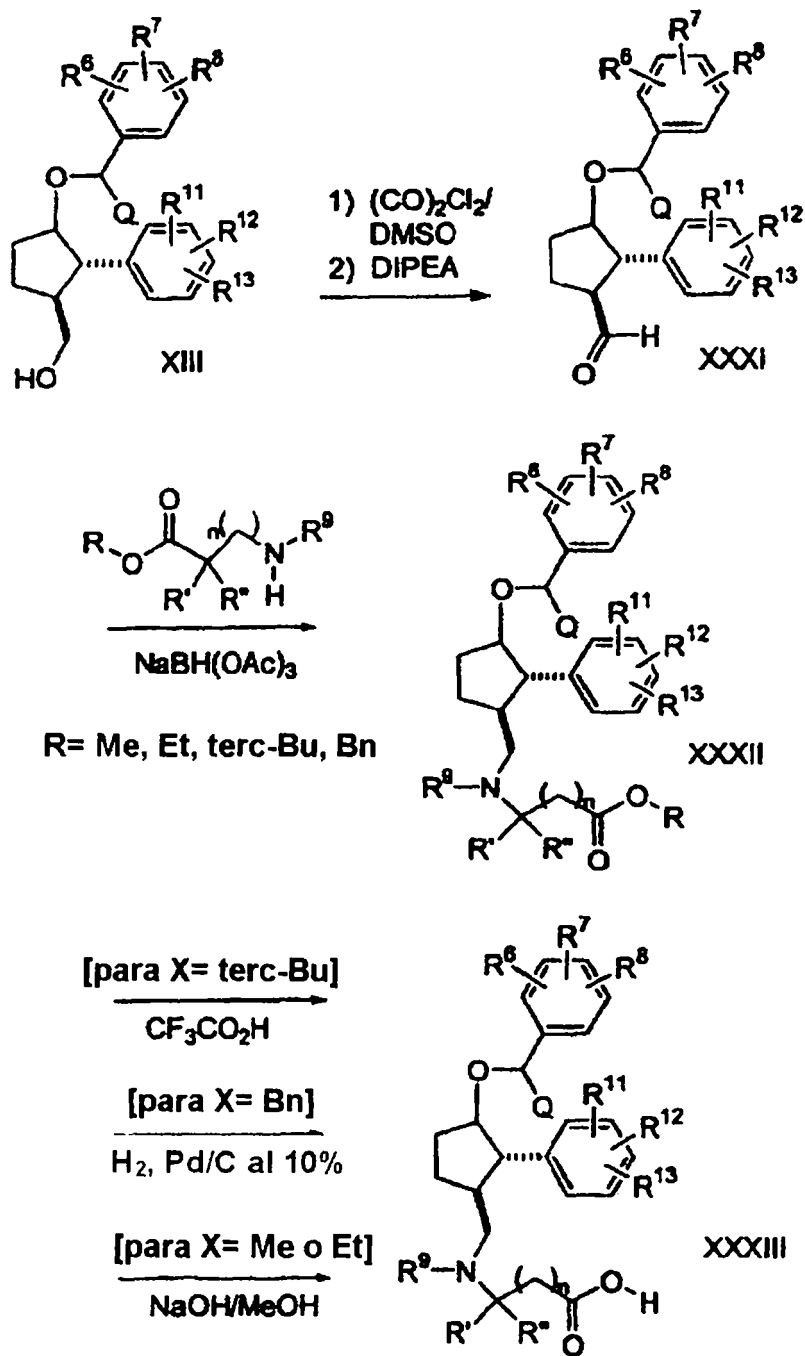


La alquilación de las aminas XXII, XXVI, XV o XIV puede llevarse a cabo mediante tratamiento con una serie de reactivos tales como *terc*-butilo o bromoacetato o cloropropanoato de bencilo (esquema 13). Los ésteres *terc*-butilícos XXVII (R = *terc*-Bu) puede escindirse mediante exposición a ácido trifluoroacético, proporcionando el ácido carboxílico XXVIII, mientras que los ésteres XXVII (R = Bn) pueden convertirse en los ácidos XXVIII mediante hidrogenólisis y los ésteres XXVII (R = Me o Et) pueden convertirse en los ácidos XXVIII mediante hidrólisis básica.



45

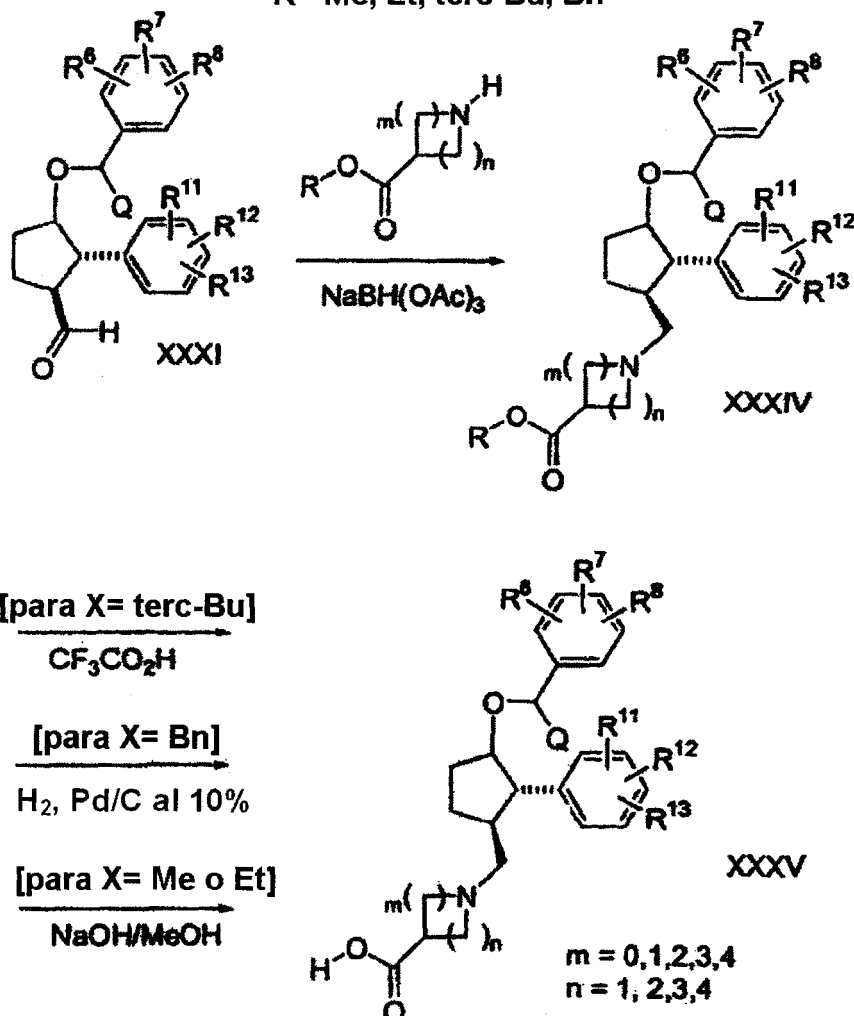
Esquema 15



La oxidación del alcohol XIII (esquema 6) puede conseguirse con cloruro de oxalilo/DMSO/DIPEA en cloruro de metileno (oxidación de Swern) o rutas de oxidación similares que se detienen en el estado de oxidación de aldehído (esquema 15). La aminación reductiva de las aminas primarias o secundarias con XXXI proporcionando aminoésteres XXXII puede llevarse a cabo en presencia de agentes reductores tales como triacetoxiborohidruro de sodio en DCE o cianoborohidruro de sodio en metanol. La aminación reductiva puede llevarse a cabo catalíticamente también con paladio sobre carbono al 10% en metanol. Los ésteres XXXII pueden escindirse a los correspondientes ácidos XXXIII como se describe anteriormente, dependiendo de R.

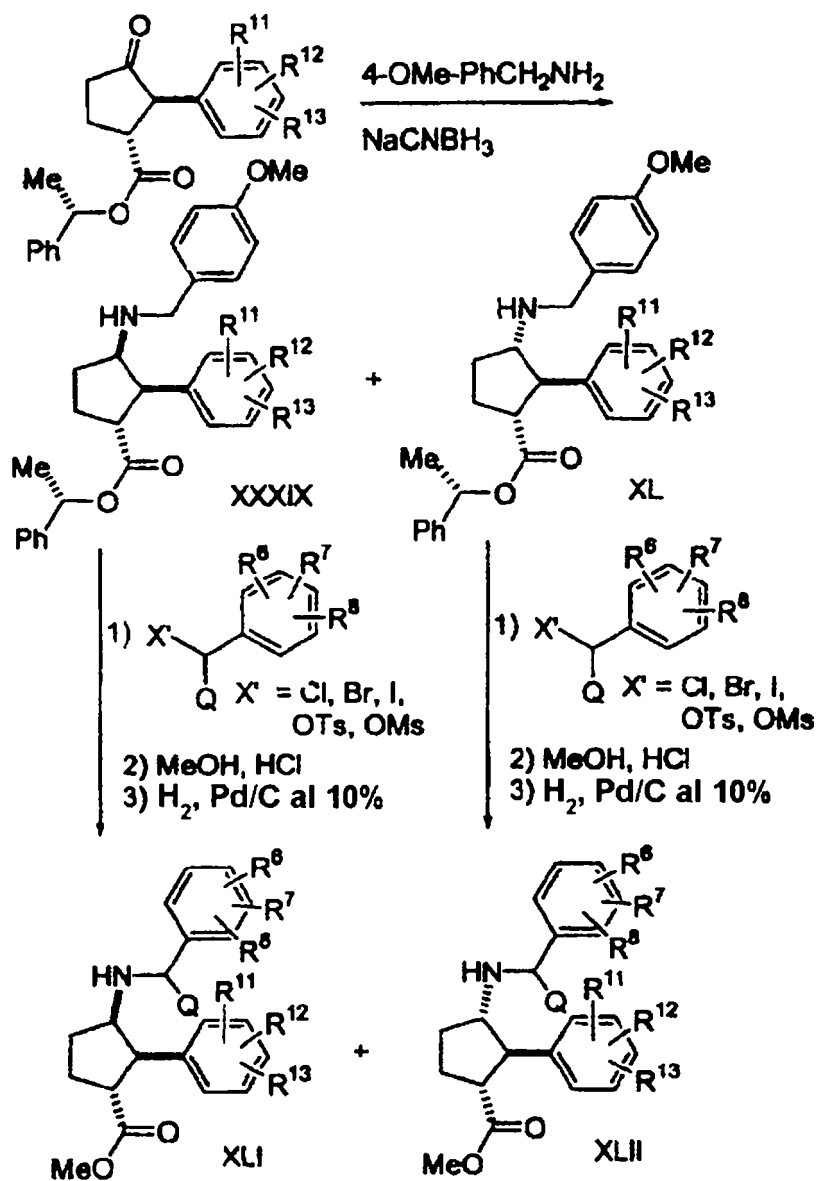
Esquema 17

R= Me, Et, terc-Bu, Bn



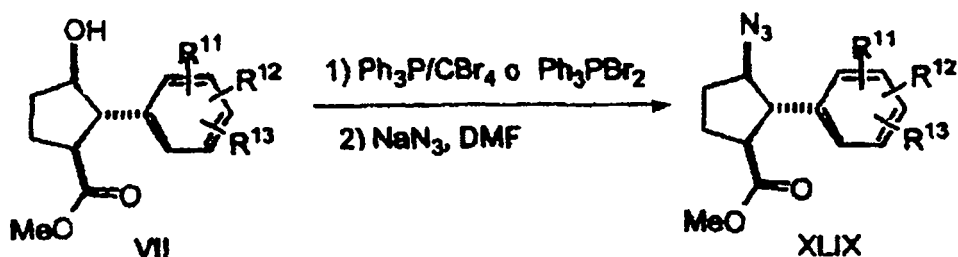
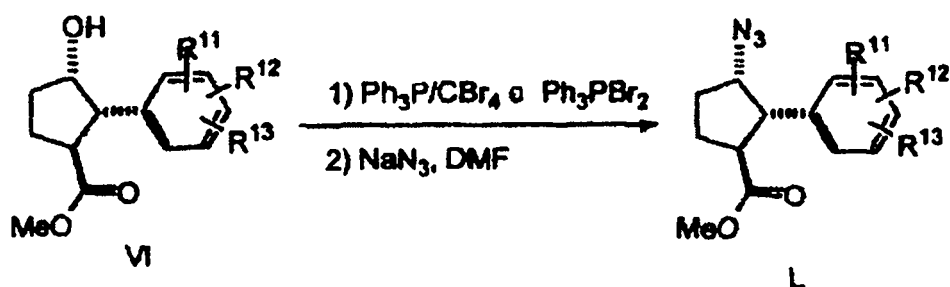
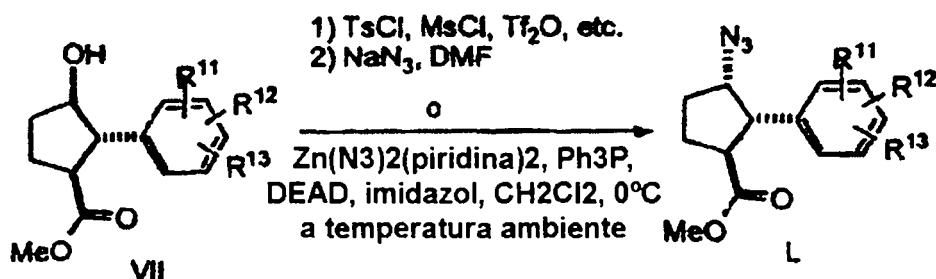
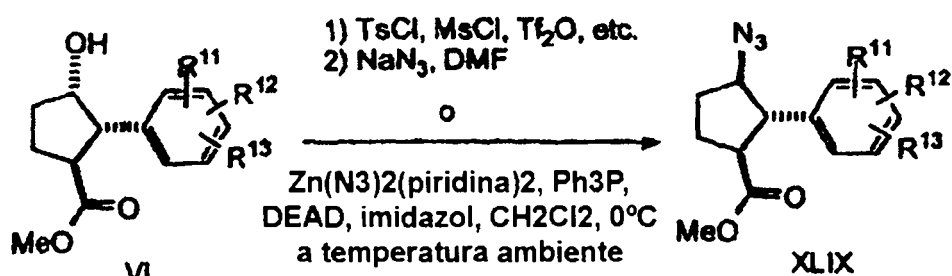
La aminación reductiva de aminas cíclicas con XXXI proporcionando aminoésteres XXXIV puede llevarse a cabo en presencia de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio en DCE o cianoborohidruro de sodio en metanol (esquema 17). Los ésteres XXXII pueden escindirse a los correspondientes ácidos XXXV como se describe anteriormente, dependiendo de R.

Esquema 18



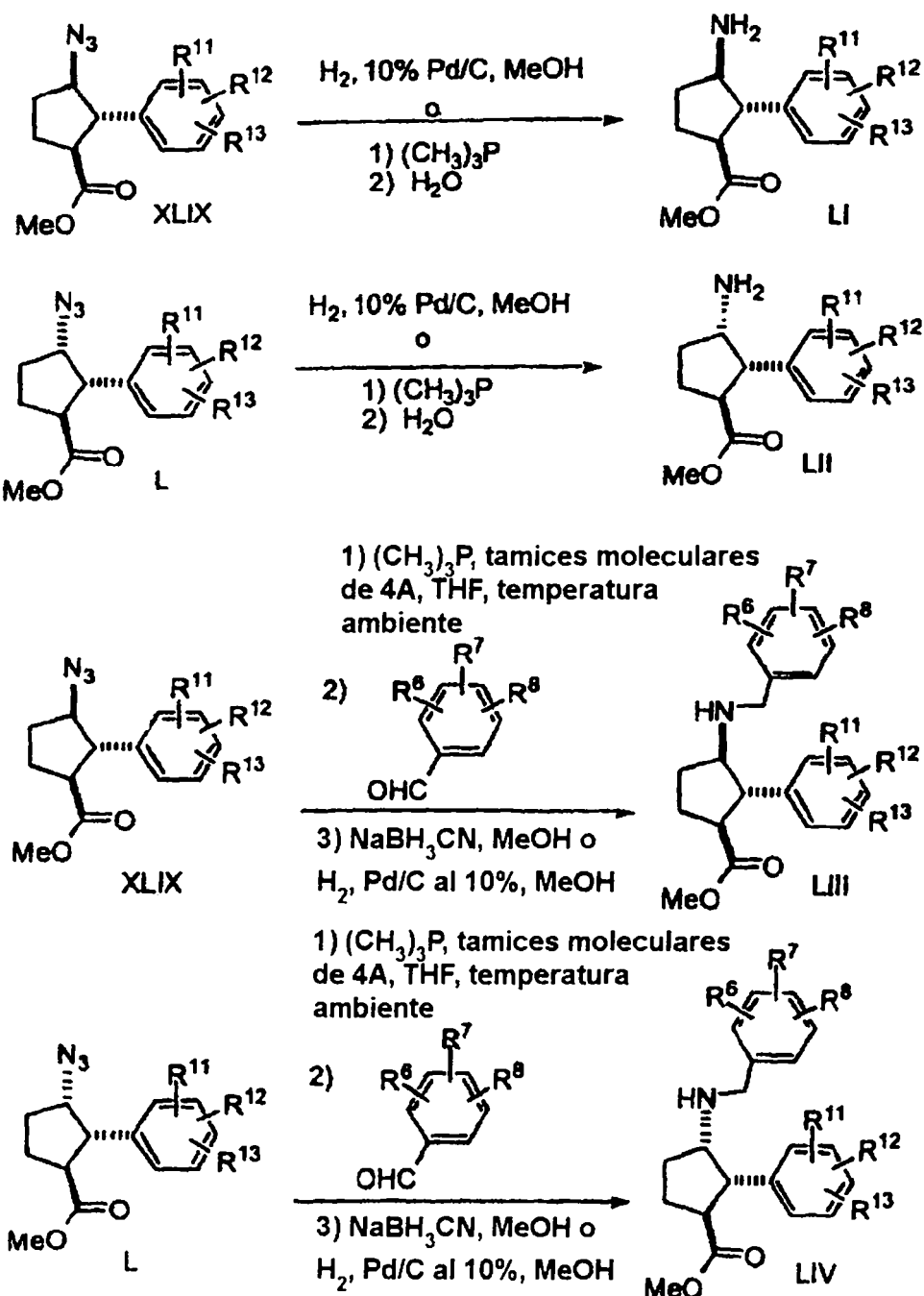
Los derivados de bencilamina pueden prepararse como se muestra en el esquema 18. El tratamiento de la cetona X con 4-metoxibencilamina en presencia de un agente reductor adecuado tal como cianoborohidruro de sodio proporciona una mezcla de las aminas *cis* y *trans* XXXIX y XL. La alquilación con un haluro de bencilo, alquilsulfonato de bencilo o arilsulfonato de bencilo seguida de metanólisis ácida y después hidrogenólisis con Pd/C al 10% proporciona los derivados N-bencilados XLI y XLII.

Esquema 21



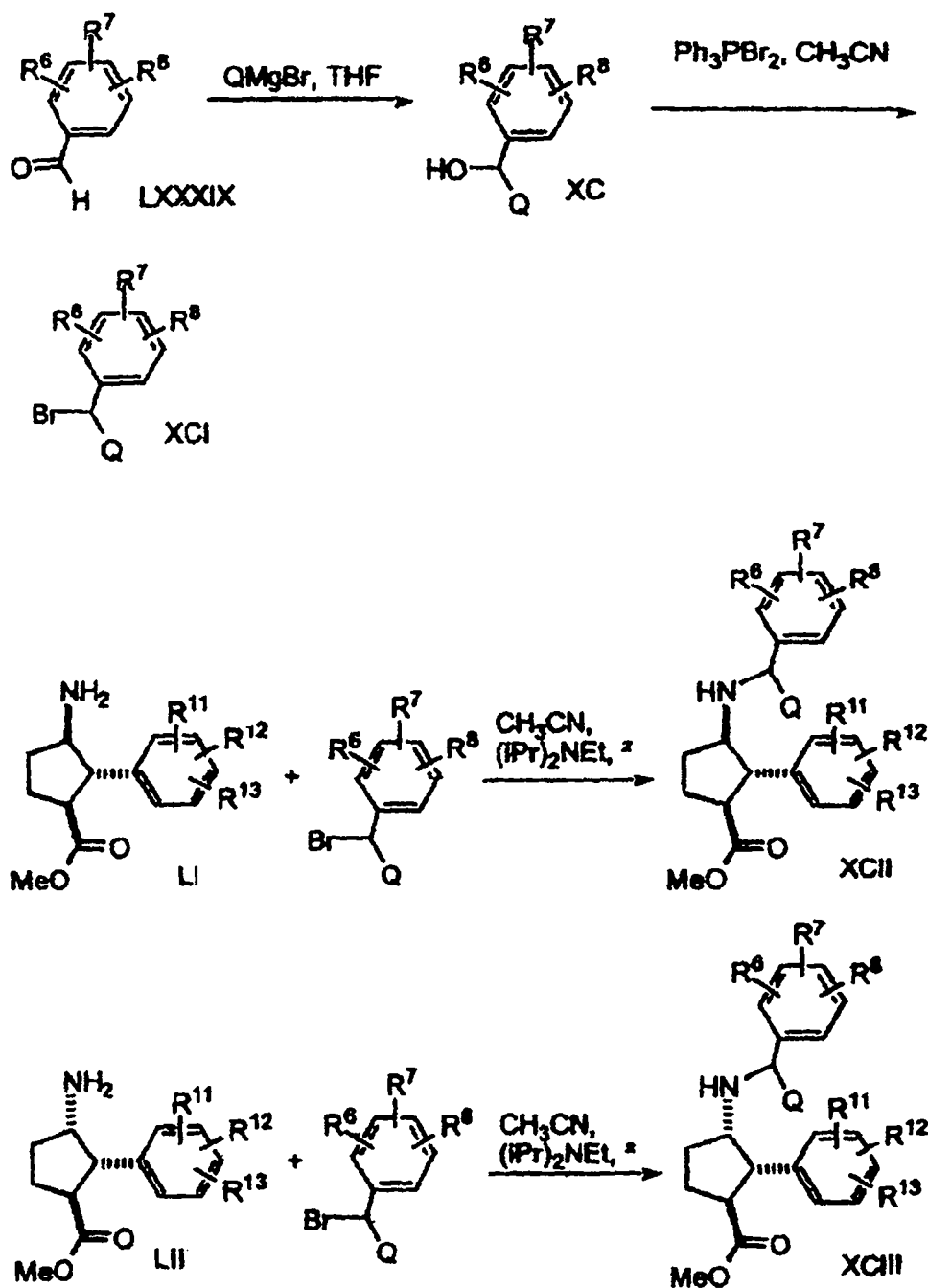
Se muestra un procedimiento alternativo para la síntesis de un derivado 3-amino en el esquema 21. El tratamiento de hidroxiésteres VI o VII con un agente activador tal como cloruro de p-toluenosulfonilo, cloruro de metanosulfonilo, anhídrido trifluorometanosulfónico o agentes similares, seguido de tratamiento con azida de sodio en DMF, proporciona la azida XLIX o L, respectivamente, en la que la estereoquímica del grupo hidroxilo de partida se ha invertido. Como alternativa, la activación del alcohol VI o VII con un agente halogenante, por ejemplo, trifenilfosfina/tetrabromuro de carbono o dibromuro de trifenilfosfina, seguido de desplazamiento con azida, da como resultado la formación de las azidas XLIX o L con retención global de la estereoquímica del hidroxilo. Otro procedimiento para producir la azida con inversión de la estereoquímica implica tratar el alcohol con trifenilfosfina, azodicarboxilato de dietilo y complejo de azida de cinc-bis(piridina) en presencia de 2 equivalentes de imidazol.

Esquema 22



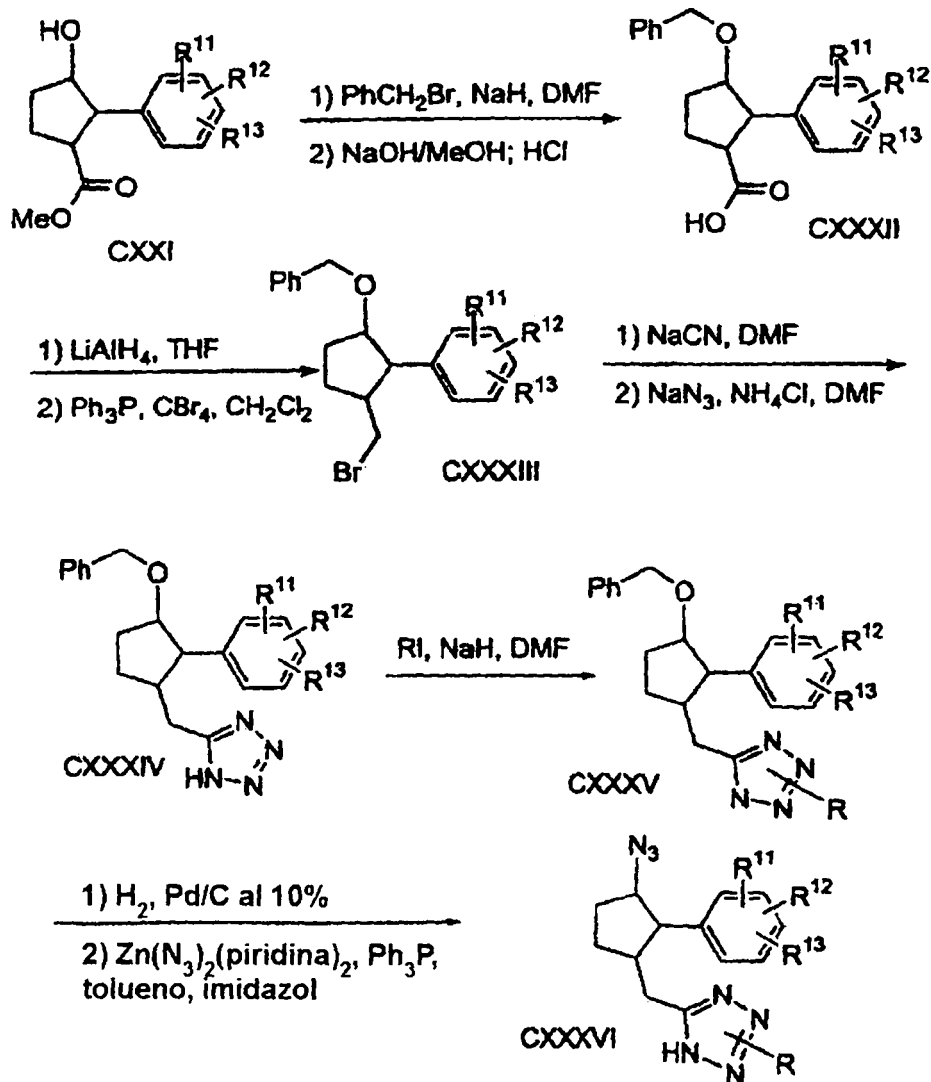
Las azidas XLIX y L pueden convertirse directamente en las aminas primarias LI y LII mediante reducción catalítica, por ejemplo, con hidrógeno y Pd/C al 10% en metanol, o mediante tratamiento con una triarilfosfina o triarilfosfina, seguido de hidrólisis (esquema 22). Como alternativa, las azidas XLIX y L pueden tratarse con trimetilfosfina en THF en presencia de tamices moleculares de 4 Å seguido de la adición directa de un arilaldehído o heteroarilaldehído, produciendo el intermediario imina. Este puede reducirse extrayendo la imina con metanol y añadiendo cianoborohidruro de sodio, tris(acetoxi)borohidruro de sodio o borohidruro de sodio en presencia de ácido acético, o hidrogenando en presencia de un catalizador de paladio sobre carbono, proporcionando la amina secundaria LIII y LIV, respectivamente.

Esquema 23



La preparación de derivados en los que está presente una cadena alquilo Q en la posición bencílica se realiza según los procedimientos del esquema 23. La adición de un haluro de alquilmagnesio o reactivo de alquil-litio al intermedio aldehído LXXXIX proporciona el alcohol secundario XC. La conversión del grupo hidroxilo en un grupo saliente, por ejemplo, mediante formación del tosilato, mesilato, triflato, bromuro o yoduro, produce un intermedio XCI (cuando el grupo saliente es bromuro) que puede utilizarse para alquilar las aminas LI y LII en acetonitrilo a reflujo en presencia de una base amina impedida adecuada tal como DIEA, proporcionando XCII y XCIII, respectivamente.

Esquema 24



Se muestra en el esquema 24 la preparación de intermedios que conducen a análogos en los que Y es un grupo metileno, Z está ausente y R^3 es un grupo *N*-alquil-5-tetrazóilo. La protección del grupo hidroxilo del éster CXXI seguida de hidrólisis básica proporciona el benciléter CXXXII. La reducción con hidruro de litio y aluminio y después tratamiento con trifenilfosfina y tetrabromuro de carbono proporciona el bromuro CXXXIII. El desplazamiento con cianuro de sodio y después tratamiento con azida de sodio en presencia de cloruro de amonio en DMF proporciona el tetrazol CXXXIV. La alquilación en condiciones básicas proporciona una mezcla de 1-alquiltetrazoles y 2-alquiltetrazoles CXXXV que puede convertirse en los intermedios azida deseados mediante desprotección hidrogenolítica y después mediante tratamiento con complejo de diazida de cinc-bis(piridina) e imidazol en presencia de azodicarboxilato de dietilo y trifenilfosfina, proporcionando azidotetrazoles CXXXVI.

Se observa que, en algunos casos, el orden para llevar a cabo los esquemas de reacción anteriores puede variar para facilitar la reacción o para evitar productos de reacción indeseados.

Ensayo de antagonismo de taquicinina

Los compuestos de esta invención son útiles para antagonizar taquicinas, en particular sustancia P y neurocinina A, en el tratamiento de trastornos gastrointestinales, trastornos del sistema nervioso central, enfermedades inflamatorias, dolor o migraña y asma en un mamífero necesitado de dicho tratamiento. Esta actividad puede demostrarse mediante los siguientes ensayos.

A. Expresión de receptor en COS

Para expresar el receptor de neurocinina-1 humano clonado (NK1R) transitoriamente en COS, se clonó el ADNc de NK1R humano en el vector de expresión pCDM9, que se derivó de pCDM8 (INVITROGEN) mediante la inserción

del gen de resistencia a ampicilina (nucleótidos 1973 a 2964 de BLUESCRIPT SK+) en el sitio SacII. Se consiguió la transfección de 20 μ g de ADN del plásmido en 10 millones de células COS mediante electroporación en 800 μ l de tampón de transfección (NaCl 135 mM, CaCl₂ 1,2 mM, MgCl₂ 1,2 mM, K₂HPO₄ 2,4 mM, KH₂PO₄ 0,6 mM, glucosa 10 mM, HEPES 10 mM, pH 7,4) a 260 V y 950 μ F utilizando un IBI GENEZAPPER (IBI, New Haven, CT). Se incubaron las células en 10% de suero de ternero fetal, glutamina 2 mM, penicilina-estreptomicina 100 U/ml y 90% de medio DMEM (GIBCO, Grand Island, NY) en 5% de CO₂ a 37°C durante 3 días antes del ensayo de unión.

B. Expresión estable en CHO

Para establecer una línea celular estable que exprese el NK1R humano clonado, se subclonó el ADNc en el vector pRcCMV (INVITROGEN). Se consiguió la transfección de 20 μ g de ADN del plásmido en células CHO mediante electroporación en 800 μ l de tampón de transfección suplementado con ADN de esperma de arenque 0,625 mg/ml a 300 V y 950 μ F utilizando un IBI GENEZAPPER (IBI). Se incubaron las células transfectadas en medio CHO [10% de suero de ternero fetal, penicilina-estreptomicina 100 U/ml, glutamina 2 mM, hipoxantina-timidina 1/500 (ATCC), 90% de medio IMDM (JRH BIOSCIENCES, Lenexa, KS), G418 0,7 mg/ml (GIBCO)] en 5% de CO₂ a 37°C hasta que fueron visibles colonias. Se separó cada colonia y se propagó. Se seleccionó el clon celular con el mayor número de NK1R humanos para aplicaciones posteriores tales como selección de fármacos.

C. Protocolo de ensayo utilizando COS o CHO

El ensayo de unión de NK1R humano expresado en células COS o CHO está basado en el uso de ¹²⁵I-sustancia P (¹²⁵I-SP, de DU PONT, Boston, MA) como ligando marcado con radiactividad que compite con sustancia P no marcada o cualquier otro ligando por la unión a NK1R humano. Se disociaron cultivos celulares monocapa de COS o CHO mediante disolución no enzimática (SPECIALTY MEDIA, Lavaillette, NJ) y se resuspendieron en el volumen apropiado de tampón de unión (Tris 50 mM, pH 7,5, MnCl₂ 5 mM, NaCl 150 mM, bacitracina 0,04 mg/ml, leupeptina 0,004 mg/ml, BSA 0,2 mg/ml, fosforamidón 0,01 mM) de tal modo que 200 μ l de la suspensión celular darían lugar a aproximadamente 10.000 cpm de unión específica de ¹²⁵I-SP (aproximadamente 50.000 a 200.000 células). En el ensayo de unión, se añadieron 200 μ l de células a un tubo que contenía 20 μ l de ¹²⁵I-SP 1,5 a 2,5 nM y 20 μ l de sustancia P no marcada o cualquier otro compuesto de ensayo. Se incubaron los tubos a 4°C o a temperatura ambiente durante 1 hora con agitación suave. Se separó la radiactividad unida de la radiactividad no unida mediante filtro GF/C (BRANDEL, Gaithersburg, MD), que se prehumedeció con polietilenimina al 0,1%. Se lavó el filtro con 3 ml de tampón de lavado (Tris 50 mM, pH 7,5, MnCl₂ 5 mM, NaCl 150 mM) tres veces y se determinó su radiactividad mediante contador gamma.

La activación de la fosfolipasa C por NK1R puede medirse también en células CHO que expresan el NK1R humano determinando la acumulación de monofosfato de inositol, que es un producto de degradación de IP₃. Se siembran células CHO en una placa de 12 pocillos a 250.00 células por pocillo. Después de incubar en medio CHO durante 4 días, se cargan las células con 0,025 μ Ci/ml de ³H-mioinositol mediante incubación durante una noche. Se elimina la radiactividad extracelular mediante lavado con disolución salina tamponada con fosfato. Se añade LiCl al pocillo a una concentración final de 0,1 mM con o sin el compuesto de ensayo, y se continúa la incubación a 37°C durante 15 min. Se añade sustancia P al pocillo a una concentración final de 0,3 nM para activar el NK1R humano. Después de 30 min de incubación a 37°C, se eliminan el medio y se añade HCl 0,1 N. Se somete a sonicación cada pocillo a 4°C y se extrae con CHCl₃/metanol (1:1). Se aplica la fase acuosa a 1 ml de columna de intercambio iónico Dowex AG 1X8. Se lava la columna con ácido fórmico 0,1 N seguido de formiato de amonio 0,025 M-ácido fórmico 0,1 N. Se eluye el monofosfato de inositol con formiato de amonio 0,2 M-ácido fórmico 0,1 N y se cuantifica mediante contador beta.

En particular, las actividades antagonistas de receptor de taquicínina intrínsecas de los compuestos de la presente invención pueden demostrarse mediante este ensayo. Los compuestos de los siguientes ejemplos tienen actividad en el ensayo anteriormente mencionado en el intervalo de 0,05 nM a 10 μ M. La actividad de los presentes compuestos puede demostrarse también mediante el ensayo dado a conocer por Lei y col., *British J. Pharmacol.*, 105, 261-262 (1992).

Con respecto a los compuestos dados a conocer en la patente de EE.UU. n° 5.387.595, la patente de EE.UU. n° 5.750.549 y *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 1345 (1995), los presentes compuestos exhiben propiedades inesperadas tales como con respecto a la duración de acción y/o metabolismo, tales como biodisponibilidad oral o absorción potenciadas.

Los compuestos de la presente invención son útiles en la prevención y el tratamiento de una amplia variedad de afecciones clínicas que se caracterizan por la presencia de un exceso de actividad taquicínina, en particular sustancia P. Por tanto, por ejemplo, un exceso de actividad taquicínina, y en particular sustancia P, está implicado en una variedad de trastornos del sistema nervioso central. Dichos trastornos incluyen trastornos del ánimo tales como depresión, o más particularmente, trastornos depresivos, por ejemplo, trastornos depresivos de episodio único o mayor recurrente y trastornos distímicos, o trastornos bipolares, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico; trastornos de ansiedad tales como trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historial de trastorno de pánico, fobias específicas, por ejemplo, fobias animales específicas, fobias sociales, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de estrés incluyendo trastorno de estrés postraumático y trastorno de estrés agudo y trastornos de ansiedad generalizada; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, por ejemplo, trastornos esquizofreniformes, trastornos esquizoafectivos, trastornos delirantes, trastornos psicóticos breves, trastornos psicóticos compartidos y trastornos psi-

cóticos con delirios o alucinaciones; delirio, demencia y trastornos amnésicos y otros cognitivos o neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia de tipo Alzheimer, demencia vascular y otras demencias, por ejemplo, debido a enfermedad por VIH, traumatismo cerebral, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o debido a etiologías múltiples; enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento extrapiramidales tales como trastornos del movimiento inducidos por la medicación, por ejemplo, parkinsonismo inducido por neurolepticos, síndrome maligno neuroleptico, distonía aguda inducida por neurolepticos, acatisia aguda inducida por neurolepticos, discinesia tardía inducida por neurolepticos y temblor postural inducido por medicación; trastornos relacionados con sustancias que surgen del uso de alcohol, anfetaminas (o sustancias similares a anfetaminas), cafeína, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes y propelentes de aerosol, nicotina, opiáceos, derivados de fenilglicidina, sedantes, hipnóticos y ansiolíticos, incluyendo los trastornos relacionados con sustancias dependencia y abuso, intoxicación, abstinencia, delirio por intoxicación, delirio por abstinencia, demencia persistente, trastornos psicóticos, trastornos del ánimo, trastornos de ansiedad, disfunción sexual y trastornos del sueño; epilepsia; síndrome de Down; enfermedades desmielinizantes tales como EM y ELA y otros trastornos neuropatológicos tales como neuropatía periférica, por ejemplo, neuropatía diabética e inducida por quimioterapia, y neuralgia postherpética, neuralgia trigeminal, neuralgia segmental o intercostal y otras neuralgias; y trastornos vasculares cerebrales debidos a daño cerebrovascular agudo o crónico tal como infarto cerebral, hemorragia subaracnoidea o edema cerebral.

La actividad de taquicinina, y en particular de sustancia P, está también implicada en nocicepción y dolor. Los compuestos de la presente invención serán por lo tanto de uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades y afecciones en las que predomina el dolor, incluyendo daño de tejido blando y periférico tal como traumatismo agudo, osteoartritis, artritis reumatoide, dolor de músculo esquelético, particularmente después de traumatismo, dolor medular, síndromes de dolor miofascial, dolor de cabeza, dolor por episiotomía y quemaduras; dolor profundo y visceral tal como dolor cardíaco, dolor muscular, dolor ocular, dolor orofacial, por ejemplo, odontalgia, dolor abdominal, dolor ginecológico, por ejemplo, dismenorrea y dolor de parto; dolor asociado a daño de nervio y raíz tal como dolor asociado a trastornos nerviosos periféricos, por ejemplo, atrapamiento nervioso y avulsiones del plexo braquial, amputación, neuropatías periféricas, tic dolorosos, dolor facial atípico, daño de raíz nerviosa y aracnoiditis; dolor asociado a carcinoma, a menudo designado como dolor de cáncer; dolor del sistema nervioso central tal como dolor debido a daño de médula espinal o tallo cerebral; dolor de la parte baja de la espalda; ciática; espondilitis anquilosante, gota y dolor de cicatriz.

Los antagonistas de taquicinina, y en particular de sustancia P, pueden ser también de uso en el tratamiento de enfermedades respiratorias, particularmente aquellas asociadas a exceso de secreción de moco tales como enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, brononeumonía, bronquitis crónica, fibrosis quística y asma, síndrome de dificultad respiratoria en adultos y broncoespasmo; enfermedades inflamatorias tales como enfermedad intestinal inflamatoria, psoriasis, fibrositis, osteoartritis, artritis reumatoide, prurito y quemadura solar; alergias tales como eczema y rinitis; trastornos de hipersensibilidad tales como frente a hiedra venenosa; enfermedades oftálmicas tales como conjuntivitis, conjuntivitis primaveral y similares; afecciones oftálmicas asociadas a proliferación celular tales como vitrorretinopatía proliferativa, enfermedades cutáneas tales como dermatitis de contacto, dermatitis atópica, urticaria y otras dermatitis eccematoides.

Los antagonistas de taquicinina, y en particular de sustancia P, pueden ser también de uso en el tratamiento de neoplasias, incluyendo tumores de mama, neuroganglioblastomas y carcinomas de células pequeñas tales como cáncer de pulmón de células pequeñas.

Los antagonistas de taquicinina, y en particular de sustancia P, pueden ser también de uso en el tratamiento de trastornos gastrointestinales (GI), incluyendo trastornos y enfermedades inflamatorios del tracto GI tales como gastritis, úlceras gastroduodenales, carcinomas gástricos, linfomas gástricos, trastornos asociados al control neuronal de las vísceras, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable y emesis, incluyendo emesis aguda, retardada o anticipatoria tal como emesis inducida por quimioterapia, radiación, toxinas, infecciones víricas o bacterianas, embarazo, trastornos vestibulares, por ejemplo, cinetosis, vértigo, mareo y enfermedad de Menière, cirugía, migraña, variaciones de la presión intercraneal, enfermedad del reflujo gastroesofágico, indigestión ácida, exceso de comida o bebida, estómago ácido, regurgitación amarga o regurgitación, pirosis, por ejemplo, pirosis episódica, nocturna o inducida por la comida y dispepsia.

Los antagonistas de taquicinina, y en particular de sustancia P, pueden ser también de uso en el tratamiento de una variedad de otras afecciones, incluyendo trastornos somáticos relacionados con el estrés; distrofia simpática refleja tal como síndrome de hombro/mano; reacciones inmunológicas adversas tales como rechazo de tejidos transplantados y trastornos relacionados con la potenciación o supresión inmune tales como lupus eritematoso sistémico; extravasación plasmática como resultado de quimioterapia con citocina, trastornos del funcionamiento de la vejiga tales como cistitis, hiperreflexia del detrusor de vejiga e incontinencia; enfermedades fibrosantes y de colágeno tales como esclerodermia y fascioliasis eosinofílica; trastornos del flujo sanguíneo causados por vasodilatación y enfermedades vasoespásticas tales como angina, dolor de cabeza vascular, migraña y enfermedad de Reynaud y dolor o nocicepción atribuible o asociada a cualquiera de las afecciones anteriores, especialmente la transmisión del dolor en la migraña.

Los compuestos de la presente invención son también valiosos en el tratamiento de una combinación de las afecciones anteriores, en particular en el tratamiento de dolor postoperatorio y náusea y vómito postoperatorios combinados.

Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles en el tratamiento de emesis, incluyendo emesis aguda, retardada o anticipatoria tales como emesis inducida por quimioterapia, radiación, toxinas, embarazo, trastornos vestibulares, movimiento, cirugía, migraña y variaciones de la presión intracraneal. Lo más especialmente, los compuestos de la presente invención son de uso en el tratamiento de emesis inducida por agentes antineoplásicos (citotóxicos), incluyendo aquellos utilizados rutinariamente en quimioterapia de cáncer, y emesis inducida por otros agentes farmacológicos, por ejemplo rolipram.

Los ejemplos de dichos agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes, por ejemplo, compuestos de etilenimina, sulfonatos de alquilo y otros compuestos con una acción alquilante tal como nitrosoureas, cisplatino y dacarbazina; antimetabolitos, por ejemplo, ácido fólico, antagonistas de purina o pirimidina; inhibidores mitóticos, por ejemplo, alcaloides de la vinca y derivados de podofilotoxina, y antibióticos citotóxicos.

Se describen ejemplos particulares de agentes quimioterapéuticos, por ejemplo, por D.J. Stewart en "Nausea and Vomiting: Recent Research and Clinical Advances", Ed. J. Kucharczyk y col., CRC Press Inc., Boca Ratón, Florida, EE.UU. (1991), páginas 177-203, especialmente la página 188. Los agentes quimioterapéuticos utilizados habitualmente incluyen cisplatino, dacarbazina (DTIC), dactinomicina, mecloretamina, estreptozocina, ciclofosfamida, carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), doxorubicina (adriamicina), daunorubicina, procarbazona, mitomicina, citarabina, etopósido, metotrexato, 5-fluorouracilo, vinblastina, vincristina, bleomicina y clorambucilo [R.J. Gralia y col. en *Cancer Treatment Reports* (1984) 68 (1), 163-172].

Los compuestos de la presente invención son también de uso en el tratamiento de emesis inducida por radiación, incluyendo terapia de radiación tal como en el tratamiento del cáncer; y en el tratamiento de náusea y vómito postoperatorios.

Se apreciará que los compuestos de la presente invención pueden presentarse junto con otro agente terapéutico en forma de una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial para el alivio de emesis. Dichas preparaciones combinadas pueden estar, por ejemplo, en forma de un envase doble.

Se dan a conocer los compuestos de la presente invención en combinación con un antagonista de 5-HT₃ tal como ondansetrón, granisetron o tropisetron u otros medicamentos antieméticos, por ejemplo, un antagonista de dopamina tal como metoclopramida o domperidona o agonistas del receptor GABA_B tales como baclofeno. Adicionalmente, puede administrarse un compuesto de la presente invención, solo o en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos antieméticos, en combinación con un corticosteroide antiinflamatorio tal como dexametasona, betametasona, triamcinolona, triamcinolona acetónido, flunisolida, budesonida u otros tales como los dados a conocer en las patentes de EE.UU. n° 2.789.118, 2.990.401, 3.048.581, 3.126.375, 3.929.768, 3.996.359, 3.928.326 y 3.749.712. Se prefiere particularmente la dexametasona (DecadronTM). Además, puede administrarse un compuesto de la presente invención en combinación con un agente quimioterapéutico tal como un agente alquilante, antimetabolito, inhibidor mitótico o antibiótico citotóxico, como se describe anteriormente. En general, serán adecuadas las formas de dosificación disponibles actualmente de los agentes terapéuticos conocidos para uso en dichas combinaciones.

Los procedimientos adecuados para determinar los efectos antieméticos de los compuestos de la presente invención son bien conocidos en la técnica, por ejemplo, utilizando el modelo de emesis inducida por cisplatino en hurón descrito por F.D. Tattersall y col. en *Eur. J. Pharmacol.* (1993) 50, R5-R6.

Los compuestos de la presente invención son también particularmente útiles en el tratamiento de dolor o nocicepción y/o inflamación y trastornos asociados a los mismos tales como, por ejemplo, neuropatía, tales como neuropatía diabética e inducida por quimioterapia, neuralgias postherpéticas y otras, asma, osteoartritis, artritis reumatoide y dolor de cabeza, incluyendo migraña, dolor de cabeza de tensión agudo o crónico, dolor de cabeza en racimo, dolor temporomandibular y dolor de seno maxilar.

Los compuestos de la presente invención son también particularmente útiles en el tratamiento de la depresión, incluyendo trastornos depresivos, por ejemplo, trastornos depresivos de episodio único o mayor recurrente y trastornos distímicos, neurosis depresiva y depresión neurótica; depresión melancólica, incluyendo anorexia, pérdida de peso, insomnio y despertar temprano y retardo psicomotor; depresión atípica (o depresión reactiva), incluyendo apetito aumentado, hipersomnia, agitación o irritabilidad psicomotora, ansiedad y fobias; trastorno afectivo estacional; o trastornos bipolares o depresión maníaca, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico.

La presente invención proporciona además un compuesto de la presente invención para uso en terapia.

Según un aspecto adicional o alternativo, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos fisiológicos asociados con un exceso de taquicinas, especialmente de sustancia P.

En el tratamiento de las afecciones clínicas observadas anteriormente, los compuestos de esta invención pueden utilizarse en composiciones tales como comprimidos, cápsulas o elixires para administración oral, supositorios para administración rectal, disoluciones o suspensiones estériles para administración parenteral o intramuscular, y similares.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden utilizarse en forma de una preparación farmacéutica, por ejemplo, en forma sólida, semisólida o líquida, que contiene uno o más de los compuestos de la presente invención como ingrediente activo mezclados con un vehículo o excipiente orgánico o inorgánico adecuado para aplicaciones externa, entérica o parenteral. El ingrediente activo puede combinarse, por ejemplo, con los vehículos no tóxicos farmacéuticamente aceptables habituales para comprimidos, gránulos, cápsulas, supositorios, disoluciones, emulsiones, suspensiones y cualquier otra forma adecuada para uso. Los vehículos que pueden utilizarse son agua, glucosa, lactosa, goma arábiga, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato de magnesio, talco, almidón de maíz, queratina, sílice coloidal, almidón de patata, urea y otros vehículos adecuados para uso en la fabricación de preparaciones en forma sólida, semisólida o líquida, y además pueden utilizarse agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes y colorantes y perfumes. El compuesto objeto activo está incluido en la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o condición de la enfermedad.

Se da a conocer un procedimiento para la fabricación de un medicamento para antagonizar el efecto de la sustancia P u otra taquicinina en su sitio receptor o para el bloqueo de receptores de neurocinina-1 u otros receptores de taquicinina en un mamífero, que comprende combinar un compuesto de la presente invención con un vehículo o diluyente farmacéutico.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, se mezcla el ingrediente activo principal con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, ingredientes de formación de comprimidos convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, formando una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal no tóxica farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se designan estas composiciones de preformulación como homogéneas, se quiere indicar que el ingrediente activo está dispersado uniformemente por toda la composición de modo que la composición puede subdividirse fácilmente en formas monodosis igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide después en formas monodosis del tipo descrito anteriormente que contienen de 0,1 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de la presente invención. Los comprimidos o píldoras de la composición novedosa pueden recubrirse o combinarse de otro modo, proporcionando una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y otro externo, estando el último en forma de una cubierta sobre el primero. Los dos componentes pueden separarse por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o que se libere con retraso. Pueden utilizarse una variedad de materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, incluyendo dichos materiales una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y celulosa acetato.

Las formas líquidas a las que pueden incorporarse las composiciones novedosas de la presente invención para administración oral o por inyección incluyen disolución acuosa, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones con aceites aceptables tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, o con un agente solubilizante o emulsionante adecuado para uso intravenoso, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes dispersantes o de suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, goma arábiga, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen disoluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se expone anteriormente. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral o respiratoria nasal para efecto local o sistémico. Las composiciones en disolventes farmacéuticamente aceptables estériles pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las disoluciones nebulizadas pueden respirarse directamente del dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador puede unirse a una máscara facial, tienda o máquina de respiración a presión positiva intermitente. Las composiciones en disolución, suspensión o en polvo pueden administrarse, preferiblemente por vía oral o nasal, a partir de dispositivos que suministran la formulación de manera apropiada.

Para el tratamiento de las afecciones clínicas y enfermedades observadas anteriormente, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral, tópica, parenteral, por pulverizador de inhalación o rectal en formulaciones de unidad de dosificación que contienen vehículos, coadyuvantes y excipientes convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables. El término parenteral como se utiliza en la presente memoria incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intrasternal o técnicas de infusión.

Puede ser deseable tratar cualquiera de las afecciones anteriormente mencionadas con una combinación de un compuesto según la presente invención y uno o más agentes farmacológicamente activos adecuados para el tratamiento de la afección específica. El compuesto de la presente invención y el(los) otro(s) agente(s) farmacológicamente activo(s) pueden administrarse a un paciente simultánea, secuencialmente o en combinación. Por ejemplo, el presente compuesto puede emplearse directamente en combinación con el(los) otro(s) agente(s) activo(s), o puede administrarse antes, durante o después de la administración del(de los) otro(s) agente(s) activo(s). En general, serán adecuadas las formas de dosificación disponibles actualmente de los agentes terapéuticos conocidos para uso en dichas combinaciones.

Por ejemplo, un compuesto de la presente invención puede presentarse junto con otro agente terapéutico en forma de una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial para el alivio de emesis. Dichas preparaciones combinadas pueden estar, por ejemplo, en forma de un envase doble. Una combinación preferida comprende un compuesto de la presente invención con un agente quimioterapéutico tal como un agente alquilante, antimetabolito, inhibidor mitótico o antibiótico citotóxico, como se describe anteriormente.

También puede utilizarse para el tratamiento de enfermedades respiratorias, tales como asma, un compuesto de la presente invención junto con un broncodilatador tal como un agonista de receptor adrenérgico β_2 o un antagonista de taquicinina que actúen como receptores de neurocinina-2. Los agonistas de receptor adrenérgico β_2 incluyen: bambuterol (documento US 4.419.364, expedido a Draco el 06-12-83), mesilato de bitolterol (documento US 4.138.581, expedido a Sterling el 06-02-79), brosatol (documento US 4.276.299, expedido a Zambon el 30-6-81 y documento US 4.520.200, expedido a Zambon el 28-05-85), carbuterol (documento US 3.763.232, expedido a Smith Kline el 02-10-73), clenbuterol (documento US 3.536.712, expedido a Boehringer Ingelheim el 27-10-70), cimaterol (documento US 4.407.819, expedido a American Cyanamid el 04-10-83), docarpamina (documento US 4.228.183, expedido a Tanabe el 14-10-80); dopexamina (documento US 4.645.768, expedido a Fisons el 24-02-87), formoterol (documento US 3.994.974, expedido a Yamanouchi el 30-11-76), mabuterol (documento US 4.119.710, expedido a Boehringer Ingelheim, el 10-10-78), clorhidrato de pirbuterol (documento US 3.700.681, expedido a Pfizer el 24-10-72), clorhidrato de procaterol (documento 4.026.897, expedido a Otsuka el 31-05-77), clorhidrato de ritodrina (documento US 3.410.944, expedido a North American Philips el 12-11-68) o salmeterol (documento US 4.992.474, expedido a Glaxo el 21-02-91 y documento 5.091.422, expedido a Glaxo el 25-02-92).

También para el tratamiento de afecciones que requieren el antagonismo tanto de neurocinina-1 como neurocinina-2, incluyendo trastornos asociados a broncoconstricción y/o extravasación plasmática de las vías respiratorias, tales como asma, bronquitis crónica, enfermedad de vías respiratorias o fibrosis quística; neuropatías tales como neuropatía diabética o periférica y neuropatía inducida por quimioterapia; osteoartritis; artritis reumatoide y migraña, puede utilizarse un compuesto de la presente invención junto con un antagonista de taquicinina que actúe como receptor de neurocinina-2, o con un antagonista de receptor de taquicinina que actúe tanto como receptor de neurocinina-1 como de neurocinina-2.

Igualmente, puede emplearse un compuesto de la presente invención con un antagonista de leucotrieno tal como un antagonista de leucotrieno D_4 , ejemplificado por los datos a conocer en la pub. de patente EP 0.480.717, publicada el 15 de abril de 1992, pub. de patente EP 0604114, publicada en junio de 1994, patente de EE.UU. n.º 5.270.324, expedida el 14 de diciembre de 1993 y patente de EE.UU. n.º 4.859.692, expedida el 22 de agosto de 1989. Esta combinación es particularmente útil en el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como asma, bronquitis crónica y tos.

Puede utilizarse además un compuesto de la presente invención junto con un corticosteroide tal como dexametasona, Kenalog, Aristocort, Nasalide, Preferid, Benecorten u otros tales como los dados a conocer en las patentes de EE.UU. n.º 2.789.118, 2.990.401, 3.048.581, 3.126.375, 3.929.768, 3.996.359, 3.928.326 y 3.749.712.

Se da a conocer también una composición que comprende un compuesto de la presente invención, un broncodilatador y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

De forma similar, para la prevención o el tratamiento de emesis puede utilizarse un compuesto de la presente invención junto con otros agente antieméticos, especialmente antagonistas del receptor $5HT_3$ tales como ondansetrón, granisetron, tropisetron, decadrón y zatisetrón, o agonistas del receptor $GABA_B$ tales como baclofeno. Igualmente, para la prevención o el tratamiento de migraña puede utilizarse un compuesto de la presente invención junto con otros agentes antimigraña tales como ergotaminas o agonistas de $5HT_1$, especialmente sumatriptano.

Se apreciará que para el tratamiento o la prevención de migraña, puede utilizarse un compuesto de la presente invención junto con otros agentes antimigraña tales como ergotaminas o agonistas de $5-HT_1$, especialmente sumatriptano, naratriptano, zolmatriptano o rizatriptano.

Igualmente, para el tratamiento de conducta hiperalérgica, puede utilizarse un compuesto de la presente invención junto con un antagonista de D-aspartato de N-metilo (NMDA) tal como dizocilpina.

Para el tratamiento o la prevención de afecciones inflamatorias en el tracto urinario inferior, especialmente cistitis, puede utilizarse un compuesto de la presente invención junto con un agente antiinflamatorio tal como un antagonista de receptor de bradicinina.

Se apreciará que, para el tratamiento o la prevención de dolor o nocicepción o enfermedades inflamatorias, puede utilizarse un compuesto de la presente invención junto con un agente antiinflamatorio o analgésico tal como un agonista opiáceo, un inhibidor de lipooxigenasa tal como un inhibidor de 5-lipooxigenasa, un inhibidor de ciclooxigenasa tal como un inhibidor de ciclooxigenasa-2, un inhibidor de interleucina tal como un inhibidor de interleucina-1, un antagonista de NMDA, un inhibidor de óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, un agente antiinflamatorio no esteroideo o un agente antiinflamatorio supresor de citocina, por ejemplo, con un compuesto tal como acetaminofeno, aspirina, codleno, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, un analgésico esteroideo, sufentanilo, sulindaco, tenidap y similares. De forma similar, los presentes compuestos pueden administrarse con un analgésico, un potenciador tal como cafeína, un antagonista de H_2 , simeti-

cona, hidróxido de aluminio o magnesio, un decongestivo tal como fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina o levodesoxiefedrina, un antitusivo tal como codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano o dexametorfano, un diurético y un sedante o antihistamínico no sedante.

Se da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un analgésico, junto con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Se da a conocer también un producto que comprende un compuesto de la presente invención y un analgésico en forma de una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o prevención de dolor o nocicepción.

Igualmente, para el tratamiento de conducta hiperalgésica, puede utilizarse un compuesto de la presente invención junto con un antagonista de D-aspartato de N-metilo (NMDA) tal como dizocilpina. Para la prevención o el tratamiento de afecciones inflamatorias en el tracto urinario inferior, especialmente cistitis, puede utilizarse un compuesto de la presente invención junto con un agente antiinflamatorio tal como un antagonista de receptor de bradicina.

Se apreciará que, para el tratamiento de la depresión o la ansiedad, puede utilizarse un compuesto de la presente invención junto con otros agentes antidepresivos o anti-ansiedad.

Las clases adecuadas de agente antidepresivo incluyen inhibidores de la recaptación de norepinefrina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de monoamina oxidasa (OMO), inhibidores reversibles de monoamina oxidasa (IRMO), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), antagonistas de factor de liberación de corticotropina (FLC), antagonistas de α -adrenorreceptor y antidepresivos atípicos.

Los inhibidores de la recaptación de norepinefrina adecuados incluyen aminas terciarias tricíclicas y aminas secundarias tricíclicas. Los ejemplos adecuados de aminas terciarias tricíclicas incluyen: amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina y trimipramina, y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Los ejemplos adecuados de aminas secundarias tricíclicas incluyen: amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina y protriptilina, y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina adecuados incluyen: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina, y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

Los inhibidores de monoamina oxidasa adecuados incluyen: isocarboxazida, fenelzina, tranilcipromina y selegilina, y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

Los inhibidores reversibles de monoamina oxidasa adecuados incluyen: moclobemida y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

Los inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina adecuados de uso en la presente invención incluyen: venlafaxina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

Los antagonistas de FLC adecuados incluyen aquellos compuestos descritos en las memorias de patente internacional n° WO 94/13643, WO 94/13644, WO 94/13661, WO 94/13676 y WO 94/13677.

Los antidepresivos atípicos adecuados incluyen: bupropión, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Las clases adecuadas de agente anti-ansiedad incluyen benzodiazepinas y agonistas o antagonistas de 5-HT_{1A}, especialmente agonistas parciales de 5-HT_{1A}, y antagonistas de factor de liberación de corticotropina (FLC).

Las benzodiazepinas adecuadas incluyen: alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam y prazepam, y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

Los agonistas o antagonistas del receptor 5-HT_{1A} adecuados incluyen, en particular, los agonistas parciales del receptor 5-HT_{1A} buspirona, flesinoxano, gepirona e ipsapirona, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Se da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un antidepresivo o agente anti-ansiedad, junto con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Se da a conocer también un producto que comprende un compuesto de la presente invención y un antidepresivo o agente anti-ansiedad en forma de una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento o la prevención de depresión y/o ansiedad.

Se apreciará que, para el tratamiento o la prevención de trastornos alimentarios, incluyendo obesidad, bulimia nerviosa y trastornos alimentarios compulsivos, puede utilizarse un compuesto de la presente invención junto con otros agentes anorexígenos.

Se da a conocer el uso de un compuesto de la presente invención y un agente anorexígeno para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de trastornos alimentarios.

Se da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un agente anorexígeno, junto con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Se apreciará que el compuesto de la presente invención y un agente anorexígeno pueden estar presentes en forma de una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento o la prevención de trastornos alimentarios. Dichas preparaciones combinadas pueden estar, por ejemplo, en forma de un envase doble.

Se da a conocer también un producto que comprende un compuesto de la presente invención y un agente anorexígeno en forma de una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o la prevención de trastornos alimentarios.

Los agentes anorexígenos adecuados de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen, pero sin limitación, aminorex, anfecloral, anfetamina, benzofetamina, clorfentermina, clobenzorex, cloforex, clominox, clortermina, ciclexedrina, dexfenfluramina, dextroanfetamina, dietilpropión, difemetoxidina, *N*-etilanfetamina, fenbutrazato, fenfluramina, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, furfurilmetilanfetamina, levanfetamina, levofacetoperano, mazindol, mefenorex, metanfepramona, metanfetamina, norpseudoefedrina, pentorex, fendimetrazina, fenmetrazina, fentermina, fenilpropanolamina, picilorex y sibutramina, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una clase particularmente adecuada de agentes anorexígenos son los derivados halogenados de anfetamina, incluyendo clorfentermina, cloforex, clortermina, dexfenfluramina, fenfluramina, picilorex y sibutramina, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los derivados halogenados de anfetamina particularmente preferidos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: fenfluramina y dexfenfluramina, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Se apreciará que, para el tratamiento o la prevención de la obesidad, pueden utilizarse los compuestos de la presente invención también en combinación con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS).

Se da a conocer el uso de un compuesto de la presente invención y un ISRS para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la obesidad.

Se da a conocer una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de la obesidad que comprende un compuesto de la presente invención y un ISRS, junto con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Se apreciará que el compuesto de la presente invención y el ISRS pueden estar presentes en una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento o la prevención de la obesidad. Dichas preparaciones combinadas pueden estar, por ejemplo, en forma de un envase doble.

Se da a conocer también un producto que comprende un compuesto de la presente invención y un ISRS en forma de una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o la prevención de la obesidad.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina adecuados de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Como se utiliza en la presente memoria, "obesidad" designa una afección en la que un mamífero tiene un índice de masa corporal (IMC), que se calcula como el peso entre la altura al cuadrado (kg/m^2), de al menos 25,9. Convencionalmente, aquellas personas con peso normal tienen un IMC de 19,9 a menos de 25,9.

La obesidad en la presente memoria puede ser debida a cualquier causa, tanto genética como ambiental. Los ejemplos de trastornos que pueden dar como resultado obesidad o ser la causa de obesidad incluyen sobrealimentación y bulimia, enfermedad del ovario poliquístico, craneofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, diabetes de tipo II, sujetos deficientes en GH, estatura corta de variante normal, síndrome de Turner y otras afecciones patológicas que muestran una actividad metabólica reducida o una reducción del gasto de energía en reposo como porcentaje de la masa libre de grasa total, por ejemplo, niños con leucemia linfoblástica aguda.

"Tratamiento" (de la obesidad) designa reducir el IMC del mamífero a menos de aproximadamente 25,9, y mantener ese peso durante al menos 6 meses. El tratamiento da como resultado adecuadamente una reducción de la ingesta de alimento o calorías por el mamífero.

"Prevención" (de la obesidad) designa prevenir que aparezca obesidad si el tratamiento se administra antes del inicio de la condición obesa. Además, si el tratamiento se inicia en sujetos ya obesos, se espera que dichos tratamientos

eviten, o eviten la progresión, de las secuelas médicas de la obesidad tales como, por ejemplo, arteriosclerosis, diabetes de tipo II, enfermedad del ovario poliquístico, enfermedades cardiovasculares, osteoartritis, trastornos dermatológicos, hipertensión, resistencia a insulina, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y colelitiasis.

5 Se da a conocer el uso de un compuesto de la presente invención para conseguir un efecto cronobiológico (desplazamiento de fase del ritmo circadiano) y aliviar trastornos del ritmo circadiano en un mamífero. Se da a conocer también el uso de un compuesto de la presente invención para bloquear los efectos de desplazamiento de fase de la luz en un mamífero.

10 Se da a conocer también el uso de un compuesto de la presente invención para potenciar o mejorar la calidad del sueño, en particular aumentando la eficacia del sueño y aumentando el mantenimiento del sueño, así como para prevenir y tratar trastornos del sueño y alteraciones del sueño en un mamífero.

15 Se da a conocer también un procedimiento para el adelantamiento de fase o retardo de fase del ritmo circadiano de un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad apropiada de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Se da a conocer también el uso de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para potenciar o mejorar la calidad del sueño, así como para evitar o tratar trastornos del sueño y alteraciones del sueño en un mamífero. En particular, se da a conocer un procedimiento para potenciar o mejorar la calidad del sueño aumentando la eficacia del sueño y aumentando el mantenimiento del sueño. Además, se da a conocer un procedimiento para prevenir y tratar trastornos del sueño y alteraciones del sueño en un mamífero, que comprende la administración de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los presentes compuestos son útiles para el tratamiento de trastornos del sueño, incluyendo trastornos de iniciación y mantenimiento del sueño (insomnios) ("TIMS") que pueden surgir por causas psicofisiológicas, como consecuencia de trastornos psiquiátricos (particularmente relacionados con la ansiedad), por el uso y abuso de fármacos y alcohol (particularmente durante las etapas de abstinencia), TIMS de inicio en la niñez, mioclono nocturno y piernas inquietas y alteraciones del REM no específicas como se observan en el envejecimiento.

30 Como se utiliza en la presente memoria, el término "mamíferos" incluye animales de importancia económica tales como animales bovinos, ovinos y porcinos, especialmente aquellos que producen carne, así como animales domésticos, animales deportivos, animales de zoológico y seres humanos, prefiriéndose los últimos.

35 Se apreciará que, cuando se utiliza cualquier combinación descrita en la presente memoria, tanto el compuesto de la presente invención como el(los) otro(s) agente(s) activo(s) se administrarán a un paciente en un intervalo razonable de tiempo. Los compuestos pueden estar en el mismo vehículo farmacéuticamente aceptable y por lo tanto administrarse simultáneamente. Pueden estar en vehículos farmacéuticos separados tales como formas farmacéuticas oral convencionales que se toman simultáneamente. El término "combinación" designa también el caso en que los compuestos se proporcionan en formas farmacéuticas separadas y se administran secuencialmente. Por lo tanto, a modo de ejemplo, un componente activo puede administrarse en forma de comprimido y después, en un periodo razonable de tiempo, puede administrarse el segundo componente activo en una forma farmacéutica oral tal como un comprimido o una forma farmacéutica oral de disolución rápida. Por una "formulación oral de disolución rápida" se quiere indicar una forma de suministro oral que cuando se dispone en la lengua de un paciente se disuelve en aproximadamente 10 segundos.

45 Por "periodo razonable de tiempo" se quiere indicar un periodo de tiempo que no es superior a aproximadamente 1 hora. Es decir, por ejemplo, si el primer componente activo se proporciona en forma de un comprimido, entonces en una hora debería administrarse el segundo componente activo, en el mismo tipo de forma farmacéutica u otra forma farmacéutica que proporcione un suministro eficaz del medicamento.

50 Los compuestos de esta invención pueden administrarse a pacientes (animales y seres humanos) necesitados de dicho tratamiento en dosificaciones que proporcionarán una eficacia farmacéutica óptima. Se apreciará que la dosis necesaria para uso en cualquier aplicación particular variará de paciente a paciente, no sólo con el compuesto o composición particular seleccionado, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se esté tratando, la edad y la condición del paciente, la medicación concurrente o dietas especiales que esté siguiendo el paciente, y otros factores que reconocerán los expertos en la técnica, estando la dosificación apropiada en última instancia a criterio del médico a cargo.

60 En el tratamiento de las afecciones asociadas a un exceso de taquicinas, es un nivel de dosificación adecuado de aproximadamente 0,001 a 50 mg/kg al día, en particular de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg, tal como de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg al día.

65 Por ejemplo, en el tratamiento de afecciones que implican la neurotransmisión de sensaciones dolorosas, es un nivel de dosificación adecuado de aproximadamente 0,001 a 25 mg/kg al día, preferiblemente de aproximadamente 0,005 a 10 mg/kg al día, y especialmente de aproximadamente 0,005 a 5 mg/kg al día. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferiblemente una o dos veces al día.

ES 2 288 991 T3

En el tratamiento de emesis, es un nivel de dosificación adecuado de aproximadamente 0,001 a 10 mg/kg al día, preferiblemente de aproximadamente 0,005 a 5 mg/kg al día, y especialmente de 0,01 a 3 mg/kg al día. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferiblemente una o dos veces al día.

En el tratamiento de trastornos psiquiátricos, es un nivel de dosificación adecuado de aproximadamente 0,001 a 10 mg/kg al día, preferiblemente de aproximadamente 0,005 a 5 mg/kg al día, y especialmente de 0,01 a 3 mg/kg al día. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferiblemente una o dos veces al día.

Ejemplo de referencia 1

3-(SR)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)metoxi)-2-(RS)-fenilciclopentano-1-(RS)-carboxilato de metilo (isómero 2,3-trans racémico)

Se preparó el compuesto del título como se muestra en el esquema 1 y utilizando los procedimientos de W. Baker y W.G. Leeds, *J. Chem. Soc.* 975 (1948).

Etapa A

Ácido γ - δ -dicarboxi- δ -fenil-n-valérico

Se trató una mezcla de 47 g de benzaldehído y 50 g de cianoacetato de etilo en 200 ml de etanol absoluto con 2 ml de piperidina y se calentó suavemente la reacción. Después de cesar la reacción exotérmica inicial, se calentó la reacción a 60°C (temperatura interna) y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron 22 g de cianuro de sodio en polvo en porciones durante 25 minutos y resultó una exotermia leve. Se calentó la reacción a una temperatura interna de 80°C y después se dejó enfriar hasta 35°C antes de la lenta adición de 60 g de β -cloroformiato de etilo durante 10 minutos. Después de calentar en un baño de aceite a 80°C durante 5 horas, se enfrió la reacción y se filtró, eliminando el cloruro de sodio precipitado. Se concentró el filtrado y se añadieron al residuo 500 ml de ácido clorhídrico concentrado y 250 ml de agua. Se calentó a reflujo la mezcla durante 48 horas y, todavía en caliente, se trató con carbón y se filtró a través de Celite, eliminando cierto material alquitranoso insoluble. Al enfriar, se obtuvieron 25,8 g de compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido después de filtración y secado con aire. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se evaporó, proporcionando 32,8 g adicionales de producto menos puro que pudo utilizarse directamente.

Etapa B

γ - δ -Dicarboxi- δ -fenil-n-valerato de trimetilo

Se burbujearon 48,6 g de cloruro de hidrógeno gaseoso en una disolución de 21,2 g del triácido anterior disuelto en 200 ml de metanol. Después de calentar a reflujo durante una noche, se concentró la reacción enfriada y se diluyó con tolueno. Se eliminó la mayoría de la fase inferior acuosa mediante pipeta y se evaporó el tolueno. Se recogió el residuo con 200 ml de metanol y se resaturó con cloruro de hidrógeno gaseoso (53,5 g). Después de calentar durante otras 20 horas, se concentró la reacción, se disolvió el residuo en éter y se lavó con agua, bicarbonato de sodio saturado y salmuera, después se secó con sulfato de sodio y se evaporó, proporcionando 25,7 g de un aceite que cristalizó en el congelador. La trituración con 5% de acetato de etilo en hexanos y filtración proporcionaron 18,4 g del triéster del título en forma de un sólido blanco.

Etapa C

Ácido trans-(+/-)-2-fenilciclopentan-3-on-1-carboxílico

Se añadió una disolución de 26 ml de metóxido de sodio al 25% en peso en metanol a 50 ml de metanol anhidro, seguido de 18,4 g del triéster anterior disuelto en 25 ml de metanol. Después de calentar a reflujo durante 5,5 horas, se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en 150 ml de ácido clorhídrico concentrado y 75 ml de agua, y se calentó a reflujo durante una noche. Se trató la reacción, todavía en caliente, con carbón y se filtró a través de Celite. Después de enfriar, se obtuvieron 7,65 g de compuesto del título en forma de un sólido blanco después de filtración y secado con aire. Se recuperaron 4,76 g adicionales de triácido mediante extracción del filtrado con acetato de etilo.

Etapa D

trans-(+/-)-2-Fenilciclopentan-3-on-1-carboxilato de metilo

Se saturó con cloruro de hidrógeno gaseoso una disolución de 4,17 g del ácido anterior en 200 ml de metanol y se agitó durante una noche. Se concentró la reacción hasta un sólido húmedo. Se recogió éste con acetato de etilo y se lavó con agua, disolución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, después se secó con sulfato de sodio y se evaporó, proporcionando 4,4 g del producto del título en forma de un sólido blanco. RMN (CDCl₃): δ 2,0-2,15 (m, 1H), 2,3-2,5 (m, 2H), 2,62 (dd a, 1H), 3,25 (dt, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,70 (d a, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,32 (m, 2H).

Etapa E

3-(SR)-(Hidrox-2-(SR)-fenilciclopentano-1-(SR)-carboxilato de metilo (isómero 2,3-cis racémico) y 3-(SR)-(hidrox-2-(RS)-fenilciclopentano-1-(RS)-carboxilato de metilo (isómero 2,3-trans racémico)

Procedimiento A:

Se añadieron 807 mg de borohidruro de sodio en porciones a una disolución de 4,43 g de *trans*-(+/-)-2-fenilciclopentan-3-on-1-carboxilato de metilo del ejemplo 1, etapa D, en 65 ml de metanol absoluto enfriado en baño de hielo/etanol. Después de 1 hora, se inactivó la reacción con NH₄Cl acuoso. Se evaporó el disolvente y se repartió el aceite residual entre acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se evaporó. Se purificó el residuo por CL prep., eluyendo primero con 20% de acetato de etilo en hexanos, proporcionando 1,18 g del isómero 2,3-*cis* de mayor Rf. RMN (CDCl₃): δ 1,8-2,0 (m, 2H), 2,05-2,2 (m, 1H), 2,3-2,4 (m, 1H), 3,3-3,45 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 4,30 (m, 1H), 7,2-7,35 (m, 5H).

La elución adicional con 40% de acetato de etilo en hexanos proporcionó 3,90 g del isómero 2,3-*trans* de menor Rf. RMN (CDCl₃): δ 1,82 (m, 1H), 2,10 (m, 3H), 2,95 (c, 1H), 3,22 (dd, 1H), 3,60 (s, 3H), 4,20 (c, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,31 (m, 2H).

Procedimiento B:

Se añadieron gota a gota 0,55 ml de L-selectrida 1 M en THF a una disolución de 100 mg de *trans*-(+/-)-2-fenilciclopentan-3-on-1-carboxilato de metilo del ejemplo 1, etapa D, en 5 ml de THF seco en atmósfera de N₂, y se enfrió en un baño de hielo seco/acetona. Después de 1 hora, se inactivó la reacción con ácido clorhídrico diluido. Se extrajo la mezcla dos veces con éter y se lavaron las fases orgánica con salmuera, se combinaron, se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con 20% de acetato de etilo en hexanos, proporcionando sólo el producto isómero 2,3-*cis* de mayor Rf. La RMN fue la misma que en el isómero de mayor Rf en el procedimiento A.

Etapa F

3-(SR)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)metoxi)-2-(RS)-fenilciclopentano-1-(RS)-carboxilato de metilo (isómero 2,3-trans racémico)

Se añadieron 91 mg de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral a una disolución de 250 mg del alcohol 2,3-*trans* inferior del ejemplo 1, etapa E, procedimiento A, y 525 mg de bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)bencilo en 5 ml de DMF a temperatura ambiente. Después de 3 horas, se inactivó la reacción con ácido clorhídrico diluido y se extrajo dos veces con éter. Se lavaron las fases orgánicas con una porción de salmuera, se combinaron, se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida eluyendo con 10% a 20% de acetato de etilo en hexanos, obteniéndose 230 mg del compuesto del título. RMN (CDCl₃): δ 1,85-2,0 (m, 1H), 2,0-2,2 (m, 3H), 2,90 (c, 1H), 3,46 (dd, 1H), 3,59 (s, 3H), 4,05 (c, 1H), 4,47 (ABc, 2H), 7,2-7,25 (m, 3H), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,59 (s, 2H), 7,72 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 3

Ácido 3-(SR)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)metoxi)-2(RS)-fenilciclopentano-1-(RS)-carboxílico (isómero 2,3-trans racémico)

Se añadieron 1,2 ml de hidróxido de sodio 2 N a una disolución de 250 mg de 3-(SR)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)metoxi)-2-(RS)-fenilciclopentano-1-(RS)-carboxilato de metilo del ejemplo 1, etapa F, en 5 ml de etanol. Se calentó la reacción a 80°C durante 3 horas, se enfrió, se diluyó con agua y se acidificó con ácido clorhídrico 2 N. Se extrajo la mezcla dos veces con éter y se lavaron las fases orgánicas con una porción de salmuera, se combinaron, se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con 20% de acetato de etilo en hexanos y después 1% de ácido acético en 20% de acetato de etilo/hexanos, obteniéndose 230 mg del compuesto del título en forma de un semisólido.

Ejemplo de referencia 4

1-(SR)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)metoxi)-2-(SR)-fenil-3-(RS)-(benciloxi-carbonilamino)ciclopentano

Etapa A

3-(SR)-(3,5-bis(Trifluorometil)fenil)metoxi)-2-(SR)-fenilciclopentil-1-(RS)-isocianato

Se añadieron 0,10 ml de cloruro de oxalilo a una disolución de 230 mg del ácido carboxílico anterior en 5 ml de cloruro de metileno que contenía una cantidad catalítica de DMF. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y se evaporó hasta sequedad. Se recogió el residuo anterior en 5 ml de acetona, se enfrió en un baño de hielo y

ES 2 288 991 T3

se añadió una disolución de 70 mg de azida de sodio en 5 ml de agua. Se agitó la reacción durante 0,5 horas, se diluyó con agua con hielo y se extrajo dos veces con tolueno. Se lavaron las fases orgánicas con una porción de salmuera, se combinaron, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron a 10 ml con el calentamiento mínimo. (Nota: la acilazida es inestable y no debería concentrarse hasta sequedad). Se diluyó la disolución anterior con otros 20 ml de tolueno, se calentó a 80°C durante 1,5 horas, y después se concentró hasta sequedad. Se utilizó directamente el residuo (175 mg, un solo punto en TLC, 25% de acetato de etilo en hexanos) en reacciones posteriores.

Etapa B

1-(SR)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)metoxi-2-(SR)-fenil-3-(RS)-(benciloxicarbonilamino)ciclopentano

Se agitó a 80°C durante 20 horas una disolución de isocianato preparado a partir de 1,3 g de ácido como en la etapa A, una cantidad catalítica de DMAP, 1 ml de DIPEA y 3 ml de alcohol bencílico en 3 ml de tolueno. Se eliminaron los compuestos volátiles a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con 25% de acetato de etilo en hexanos, obteniéndose 1,10 g del compuesto del título después de precipitación con 10% de acetato de etilo en hexanos. RMN (CDCl₃): δ 1,7-1,85 (m, 1H), 1,85-2,0 (m, 1H), 2,0-2,2 (m, 1H), 2,2-2,4 (m, 1H), 2,90 (t a, 1H), 3,97 (dt, 1H), 4,1-4,2 (m, 1H), 4,54 (ABc, 2H), 4,83 (d a, 1H), 4,98 (ABc, 2H), 7,2-7,4 (m, 10H), 7,59 (s, 1H), 7,72 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 5

1-(SR)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)metoxi-2-(SR)-fenil-3-(RS)-aminociclo-pentano

Se hidrogenó una disolución de 200 mg de 1-(SR)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)metoxi-2-(SR)-fenil-3-(RS)-(benciloxicarbonilamino)-ciclopentano preparado en el ejemplo 4, etapa B, en 5 ml de metanol sobre 50 mg de Pd/C al 10% durante 2 horas. Se filtró la reacción y se concentró. Se purificó el residuo en una placa de gel de sílice preparativa de 1 mm eluida con 10% de MeOH en acetato de etilo, obteniéndose 120 mg del compuesto del título. Espec. de masas (NH₃/Cl): 404 (M+1).

Ejemplo de referencia 6

1-(SR)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)metoxi-2-(SR)-fenil-3-(RS)-(metilamino)-ciclopentano

Etapa A

1-(SR)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)metoxi-2-(SR)-fenil-3-(RS)-(N-benciloxicarbonil)-N-metilamino)ciclopentano

Se añadieron 60 mg de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral a una disolución de 500 mg de carbamato de bencilo preparado en el ejemplo 4, etapa B, y 0,12 ml de yodometano en 5 ml de DMF. Después de 2 horas, se inactivó la reacción con ácido clorhídrico 2 N y agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas con una porción de salmuera, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con 25% de acetato de etilo en hexanos, obteniéndose 500 mg del compuesto del título en forma de un aceite. RMN (CDCl₃): δ 1,80-2,0 (m, 3H), 2,0-2,2 (m, 1H), 2,80 y 2,87 (2 s a, 3H), 3,05-3,15 (m, 1H), 3,9-4,0 (m, 1H), 4,36 y 4,40 (2 s, 1H), 4,4-4,55 (m, 1H), 4,55-4,85 (2 m a, 1H), 4,91 y 5,03 (2 s a, 2H), 7,0-7,3 (m, 10H), 7,58 (s a, 2H), 7,72 (s, 1H).

Etapa B

1-(SR)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)metoxi-2-(SR)-fenil-3-(RS)-(metilamino)ciclopentano

Se hidrogenó una disolución de 475 mg del 1-(SR)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)metoxi-2-(SR)-fenil-3-(RS)-(N-benciloxicarbonil)-N-metilamino)ciclopentano anterior en 5 ml de metanol:acetato de etilo 1:1 sobre 100 mg de Pd/C al 10% durante 2 horas. Se filtró la reacción y se concentró, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite. Espec. de masas (NH₃/Cl): 418 (M+1).

Ejemplo de referencia 8

3-(SR)-(1-(SR)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(RS)-fenilciclopentano-1-(RS)-carboxilato de metilo (isómero α-metilo de mayor Rf) y 3-(SR)-(1-(RS)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(RS)-fenilciclopentano-1-(RS)-carboxilato de metilo (isómero α-metilo de menor Rf) (isómeros 2,3-trans racémicos)

Etapa A

(+/-)-1-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-1-hidroxietano

Se añadieron 1,32 g de borohidruro de sodio a una disolución de 17,8 g de 3',5'-bis(trifluorometil)acetofenona en 300 ml de etanol absoluto agitando en un baño de hielo. Después de 30 minutos, se eliminó el baño de hielo y se continuó la agitación durante 1,5 horas adicionales. Se inactivó la reacción utilizando ácido clorhídrico 2 N en exceso

ES 2 288 991 T3

y se evaporó la mayoría del disolvente a vacío. Se repartió el residuo entre acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso y se extrajo la fase acuosa de nuevo con acetato de etilo. Se lavaron secuencialmente las fases orgánicas separadas con salmuera, después se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron, proporcionando 16,74 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco después de secado a vacío.

Etapa B

(+/-)-(1-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etil)tricloroacetamida

Se añadieron 160 mg de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral a 40 ml de éter anhidro. Después de agitar durante 10 minutos, se añadieron 10,3 g del alcohol racémico anterior disuelto en 25 ml de éter. Se calentó ligeramente la reacción y se agitó hasta que se obtuvo una disolución homogénea. Después de 10 minutos adicionales, se añadió la disolución mediante cánula a una disolución de 4,0 ml de tricloroacetnitrilo en 10 ml de éter enfriado en baño de hielo. Después de 1 hora, se produjo un color ámbar y se concentró la reacción, proporcionando 15,6 g del producto del título en forma de un aceite ámbar.

Etapa C

Bromuro de (+/-)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etilo

Se añadieron 5,15 g de dibromuro de trifenilfosfeno a una disolución de 1,89 g de (+/-)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1-hidroxietano preparado como en el ejemplo 8, etapa A, en 50 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente. Después de 1,5 horas, se repartió la reacción entre éter y agua y se lavó la fase de éter con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se evaporó. Se trituró el producto con hexanos, se filtró eliminando el sólido y se reconcentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida utilizando hexanos, proporcionando 1,75 g del compuesto del título en forma de un aceite.

Etapa D

3-(SR)-(1-(SR)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(RS)-fenilciclopentano-1-(RS)-carboxilato de metilo (isómero α-metilo de mayor Rf) y 3-(SR)-(1-(RS)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(RS)-fenilciclopentano-1-(RS)-carboxilato de metilo (isómero α-metilo de menor Rf) (isómeros 2,3-trans racémicos)

Procedimiento A:

Se añadieron 600 mg del tricloroacetamidato de la etapa B en 2,0 ml de ciclohexano a una disolución de 153 mg del isómero de alcohol 2,3-trans de menor Rf del ejemplo 1, etapa E, procedimiento A, en 2,0 ml de diclorometano. Después de agitar durante 10 minutos, se añadieron 0,015 ml de ácido triflico. Después de 2 horas se filtró la reacción eliminando cualquier sólido blanco insoluble. Se diluyó el filtrado con diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera, después se secó con sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el sólido bruto por cromatografía ultrarrápida utilizando 2 a 5% de acetato de etilo en hexanos, proporcionando en primer lugar 145 mg del isómero α-metilo de mayor Rf. RMN (CDCl₃): δ 1,2 (d, 3H), 1,8-2,1 (m, 4H), 2,8 (m, 1H), 3,4 (dd, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,78 (c, 1H), 4,3 (c, 1H), 7,16-7,3 (m, 5H), 7,43 (s, 2H), 7,7 (s, 1H). Espec. de masas (NH₃/Cl) 461 (M+1).

La elución adicional proporcionó 148 mg del isómero α-metilo de mayor Rf. RMN (CDCl₃): δ 1,34 (d, 3H), 1,86-1,92 (m, 1H), 2,05-2,1 (m, 3H), 2,80 (c, 1H), 3,34 (dd, 1H), 3,78 (c, 1H), 4,46 (c, 1H), 7,04-7,24 (m, 5H), 7,43 (s, 2H), 7,64 (s, 1H). Espec. de masas (NH₃/Cl): 461 (M+1).

Procedimiento B:

Se añadieron 80 mg de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral en porciones a una disolución de 219 mg del alcohol isómero 2,3-trans de menor Rf del ejemplo 1, etapa E, procedimiento A y 642 mg del bromuro anterior de la etapa C en 3,0 ml de DMF seca a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de 2 horas, se añadieron bromuro (321 mg) e hidruro de sodio (40 mg) adicionales y se continuó la agitación durante otras 2 horas. Se inactivó después la reacción con ácido clorhídrico diluido. Se extrajo la mezcla dos veces con éter y se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se combinaron, se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con hexanos y después 5% de acetato de etilo en hexanos, proporcionando en primer lugar el producto isómero de mayor Rf (50 mg) y después el producto isómero inferior (47 mg). La RMN de cada uno fue la misma que en el procedimiento A.

ES 2 288 991 T3

Ejemplo de referencia 13

1-(S)-(1-(S)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(metoxicarbonil)ciclopentano (isómero α -metilo de mayor Rf) y 1-(S)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(metoxicarbonil)ciclopentano (isómero α -metilo de menor Rf) (isómeros 2,3-trans no racémicos)

Etapas A-C

trans-(+/-)-2-(4-Fluorofenil)ciclopentan-3-on-1-carboxilato de metilo

Utilizando esencialmente los mismos procedimientos que se describen en el ejemplo 1, etapas A-C, pero partiendo de 4-fluorobenzaldehído, se preparó el compuesto del título. RMN (CD₃OD): δ 2,0-2,2 (m, 1H), 2,3-2,5 (m, 2H), 2,56-2,76 (m, 1H), 3,1-3,3 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,72 (d a, 1H), 6,98-7,16 (m, 4H).

Etapas D

3-(SR)-(Hidroxi)-2-(SR)-(4-fluorofenil)ciclopentano-1-(SR)-carboxilato de metilo (isómero 2,3-cis racémico) y 3-(SR)-(hidroxi)-2-(RS)-(4-fluorofenil)ciclopentano-1-(RS)-carboxilato de metilo (isómero 2,3-trans racémico)

Procedimiento A:

Utilizando esencialmente los mismos procedimientos que se describen en el ejemplo 1, etapa D, pero utilizando el derivado 4-fluorofenilo de la etapa C, se prepararon los compuestos del título. Isómero 2,3-cis de mayor Rf. RMN (CDCl₃): δ 1,86-2,0 (m, 2H), 2,1-2,2 (m, 1H), 2,29-2,36 (m, 1H), 3,28-3,4 (m, 2H), 3,6 (s, 3H), 4,28 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,24 (m, 2H). Isómero 2,3-trans de menor Rf. RMN (CDCl₃): δ 1,80-1,86 (m, 1H), 2,06-2,17 (m, 3H), 2,87 (c, 1H), 3,19 (dd, 1H), 3,6 (s, 3H), 4,14 (c, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,18 (m, 2H).

Procedimiento B:

Pueden obtenerse cantidades adicionales del alcohol 2,3-trans del título a partir del alcohol 2,3-cis minoritario obtenido anteriormente mediante oxidación de la cetona como se describe en el ejemplo 14, etapa A, procedimiento alternativo, y posterior reducción con borohidruro de sodio como en el procedimiento A anterior. Por tanto, se convirtieron 4,35 g de alcohol 2,3-cis en 2,35 g de producto 2,3-trans puro.

Procedimiento C:

Etapas D-C1

2-(4-Fluorofenil)ciclopent-2-en-1-ona

Se añadieron 23,3 g (0,1 mol) de trifenilfosfina y 5,63 g (0,025 mol) de acetato de paladio (II) a una disolución de 80 g (0,5 mol) de 2-bromociclopent-2-en-1-ona en 1.600 ml de tolueno a temperatura ambiente. Se añadió una disolución de 84 g (0,6 mol) de ácido 4-fluorofenilbórico en 800 ml de etanol, seguido inmediatamente de la adición de 800 ml de bicarbonato de sodio saturado. Se calentó a reflujo la reacción durante 4 horas y después se enfrió y se vertió en salmuera. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo y se lavaron las fases orgánicas cada una con una porción de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se combinaron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (25 a 50% de cloruro de metileno en hexanos), proporcionando 67 g del compuesto del título.

Etapas D-C2

(+/-)-trans-3-Ciano-2-(4-fluorofenil)ciclopentan-1-ona

Se añadió una disolución de 65 g (0,49 mol) de cianuro de potasio en 250 ml de agua a una disolución de 61 g (0,35 mol) de 2-(4-fluorofenil)ciclopent-2-en-1-ona de la etapa D-C1 en 600 ml de metanol a 0°C durante 30 minutos. Se agitó la reacción a 0°C durante 5 horas y después a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se eliminó la mayoría del metanol a vacío, se diluyó después la mezcla con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas cada una con una porción de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se combinaron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (30% de acetato de etilo en hexanos), proporcionando 50 g del compuesto del título.

Etapas D-C3

(+/-)-1,2-trans-2,3-trans-3-Ciano-2-(4-fluorofenil)-1-hidroxyciclopentano

Se añadieron 14 g (0,37 mol) de borohidruro de sodio en porciones a una disolución de 50 g (0,25 mol) de 3-ciano-2-(4-fluorofenil)ciclopentan-1-ona de la etapa D-C2 en 850 ml de metanol:THF (2,5:1) a -78°C durante 20 minutos. Después de agitar a -78°C durante 1,5 horas, se calentó la reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos y

después se inactivó mediante la adición de acetona. Se concentró la reacción, se diluyó después la mezcla con agua y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas cada una con una porción de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se combinaron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (0 a 7% de acetato de etilo en cloruro de metileno), proporcionando 35 g del compuesto del título en forma del isómero mayoritario de menor Rf.

Etapa D-C4

10 *3-(SR)-(Hidroxi)-2-(RS)-(4-fluorofenil)ciclopentano-1-(RS)-carboxilato de metilo, isómero 2,3-trans racémico*

Se añadieron 150 ml de hidróxido de sodio 5 N a una disolución de 35 g (0,17 mol) de (+/-)-1,2-trans-2,3-trans-3-ciano-2-(4-fluorofenil)-1-hidroxyciclopentano de la etapa D-C3 en 300 ml de metanol a temperatura ambiente. Se calentó la reacción a reflujo durante 20 horas, después se enfrió y se concentró a vacío eliminando la mayoría del metanol. Se diluyó la mezcla con agua, se ajustó el pH a 2-3 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas cada una con una porción de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se combinaron y se concentraron, proporcionando 35,2 g de ácido 3-(SR)-(hidroxi)-2-(RS)-(4-fluorofenil)ciclopentano-1-(RS)-carboxílico. Se recogió el ácido bruto después en 300 ml de metanol y se saturó la disolución con cloruro de hidrógeno gaseoso. Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 horas, se concentró la mezcla, se diluyó después con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas cada una con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se combinaron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (20% de acetato de etilo en hexanos, proporcionando el compuesto del título que era el mismo que el producto inferior del procedimiento A).

Etapa E

25 *Resolución de 3-(S)-(hidroxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)ciclopentano-1-(R)-carboxilato de metilo (de la sal R) y 3-(R)-(hidroxi)-2-(S)-(4-fluorofenil)ciclopentano-1-(S)-carboxilato de metilo (de la sal S) (isómeros 2,3-trans no racémicos)*

Etapa E-1

30 *3-(S)-(Hidroxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)ciclopentano-1-(R)-carboxilato de (R)-(+)- α -metilbencilamonio*

Se añadieron 13 ml de hidróxido de sodio 5 N a una disolución de 3,0 g del alcohol trans de menor Rf del ejemplo 13, etapa D en 20 ml de metanol. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 20 horas y después se concentró a vacío. Se recogió el residuo con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 2 N, y se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas con una porción de salmuera, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron, proporcionando el ácido bruto en forma de un sólido blanco. Se añadieron 930 mg (0,75 eq) de (R)-(+)- α -metilbencilamina a una disolución caliente de 2,3 g del ácido bruto anterior en 35 ml de isopropanol. Se sembró la disolución y se envejeció a temperatura ambiente durante 4 horas, se filtró el sólido, se lavó con isopropanol y después éter y se secó con aire, proporcionando 1,8 g de sólido blanco. La recristalización dos veces con 30 ml de isopropanol proporcionó 1,1 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

45 $[\alpha]_D$ (EtOH) = -11,3 (c = 0,37).

Etapa E-2

50 *3-(R)-(Hidroxi)-2-(S)-(4-fluorofenil)ciclopentano-1-(S)-carboxilato de (S)-(-)- α -metilbencilamonio*

Se combinaron y concentraron las aguas madre de la etapa E-1. Se recogió el residuo con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 2 N y se extrajo con 3 porciones de acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas con una porción de salmuera, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. Se disolvió el residuo en 25 ml de isopropanol y se añadieron 0,75 g (0,95 eq) de (S)-(-)- α -metilbencilamina. Se sembró la disolución y se dejó a temperatura ambiente durante una noche, después de la cual se filtró el sólido, se lavó con isopropanol y después éter y se secó con aire, proporcionando 1,56 g de sólido blanco. La recristalización con otros 30 ml de isopropanol proporcionó 1,3 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. $[\alpha]_D$ (EtOH) = +12,5 (c = 0,44).

Etapa E-3

60 *Ácido 3-(S)-(hidroxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)ciclopentano-1-(R)-carboxílico*

Se disolvió la sal de la etapa E-1 en agua, se acidificó con ácido clorhídrico 2 N y se extrajo con 3 porciones de acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas con una porción de salmuera, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron, proporcionando un sólido blanco. $[\alpha]_D$ (EtOH): -19,9 (c = 0,675).

ES 2 288 991 T3

Etapa E-4

Ácido 3-(R)-(hidroxi)-2-(S)-(4-fluorofenil)ciclopentano-1-(S)-carboxílico

Se disolvió la sal de la etapa E-2 en agua, se acidificó con ácido clorhídrico 2 N y se extrajo con 3 porciones de acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas con una porción de salmuera, se concentraron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron, proporcionando un sólido blanco.

$[\alpha]_D$ (EtOH) = +21,6 (c = 2,55).

Etapa E-5

3-(S)-(Hidroxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)ciclopentano-1-(R)-carboxilato de metilo

Procedimiento A:

Se convirtió la sal de la etapa E-1 en el ácido libre como en la etapa E-3, se disolvió en éter y se añadió en porciones una disolución de diazometano hasta que persistió el color amarillo. Se inactivó el diazometano en exceso con ácido acético y se eliminaron los compuestos volátiles a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con 20 a 40% de acetato de etilo en hexanos, obteniéndose 800 mg del compuesto del título en forma de un aceite. $[\alpha]_D$ (EtOH) = -30 (c = 0,390).

Procedimiento B:

Se convirtió la sal (R) (8,7 g) obtenida como en la etapa E-1 en el ácido libre como en la etapa E-3, proporcionando 5,7 g de ácido bruto. $[\alpha]_D$ (EtOH) = -19,9 (c = 0,675). Se recogió éste en 200 ml de metanol y se saturó con cloruro de hidrógeno gaseoso. Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 16 horas, y después se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en agua y se extrajo dos veces con éter. Se lavaron las fases orgánicas con una porción de salmuera, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron, proporcionando 6,0 g de un aceite. $[\alpha]_D$ (EtOH) = -30,5 (c = 0,98).

Etapa E-6

3-(R)-(Hidroxi)-2-(S)-(4-fluorofenil)ciclopentano-1-(S)-carboxilato de metilo

Utilizando esencialmente los mismos procedimientos que en la etapa E-5, el ácido de la sal (S) (7,50 g) proporcionó 4,92 g del compuesto del título en forma de un aceite. $[\alpha]_D$ (EtOH) = +37 (=1,05).

Etapa F

1-(S)-(1-(S)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(metoxycarbonil)ciclopentano (isómero α -metilo de mayor Rf) y 1-(S)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(S)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(metoxycarbonil)ciclopentano (isómero α -metilo de menor Rf) (isómeros 2,3-trans no racémicos)

Siguiendo esencialmente el mismo procedimiento que en el ejemplo 8, etapa D, procedimiento A, pero utilizando alcohol no racémico de la etapa E-5, se prepararon los compuestos del título. Los espectros de RMN eran idénticos a los de los productos racémicos.

Ejemplo de referencia 14

1-(S)-(1-(S)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(S)-(4-fluorofenil)-3-(S)-(metoxycarbonil)ciclopentano (isómero α -metilo de mayor Rf) y 1-(S)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(S)-(4-fluorofenil)-3-(S)-(metoxycarbonil)ciclopentano (isómero α -metilo de menor Rf) (isómeros 2,3-cis no racémicos)

Etapa A

3-(S)-(Hidroxi)-2-(S)-(4-fluorofenil)ciclopentano-1-(S)-carboxilato de metilo (de la sal R) y 3-(R)-(hidroxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)ciclopentano-1-(R)-carboxilato de metilo (de la sal S) (isómeros 2,3-cis no racémicos)

Procedimiento A:

Utilizando esencialmente los mismos procedimientos que en el ejemplo 13, etapa E, se prepararon los compuestos del título a partir del alcohol 2,3-cis de mayor Rf del ejemplo 13, etapa D.

ES 2 288 991 T3

Etapa A-1

3-(S)-(Hidroxi)-2-(S)-(4-fluorofenil)ciclopentano-1-(S)-carboxilato de (R)-(+/-)- α -metilbencilamonio

$[\alpha]_D$ (EtOH) = +84 (c = 0,375).

Etapa A-2

3-(R)-(Hidroxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)ciclopentano-1-(R)-carboxilato de (S)-(-)- α -metilbencilamonio

$[\alpha]_D$ (EtOH) = -81 (c = 0,335).

Etapa A-3

Ácido 3-(S)-(hidroxi)-2-(S)-(4-fluorofenil)ciclopentano-1-(S)-carboxílico a partir de la etapa A-1

$[\alpha]_D$ (EtOH) = +128 (c = 0,915).

Etapa A-4

Ácido 3-(R)-(hidroxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)ciclopentano-1-(R)-carboxílico a partir de la etapa A-2.

$[\alpha]_D$ (EtOH) = -108 (c = 0,810).

Etapa A-5

3-(S)-(Hidroxi)-2-(S)-(4-fluorofenil)ciclopentano-1-(S)-carboxilato de metilo a partir de la etapa A-3

$[\alpha]_D$ (EtOH) = +133 (c = 1,81).

Etapa A alternativa

3-(S)-Hidroxi-2-(S)-(4-fluorofenil)ciclopentano-1-(S)-carboxilato de metilo

Etapa A'-A

2(S)-(4-Fluorofenil)ciclopentan-3-on-1-(S)-carboxilato de metilo

Procedimiento A:

Se añadieron gota a gota 5,8 ml de reactivo de Jones 8 N a una disolución de 3,35 g de alcohol no racémico obtenido como en el ejemplo 13, etapa E6 durante 1 minuto. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se concentró la reacción a vacío. Se diluyó el residuo con agua y se extrajo dos veces con éter. Se lavaron las fases orgánicas con una porción de salmuera, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron, proporcionando 3,55 g de aceite. La cromatografía ultrarrápida con 20 a 40% de acetato de etilo en hexanos proporcionó 2,63 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

$[\alpha]_D$ (EtOH) = +25 (c = 0,62).

Procedimiento B:

Se enfrió a <-70°C una disolución de 20,25 ml de cloruro de oxalilo en 200 ml de cloruro de metileno en un baño de hielo seco/acetona. Se añadió gota a gota una disolución de 32 ml de DMSO en 50 ml de cloruro de metileno manteniendo la temperatura a <-60°C. Después de 15 minutos adicionales de agitación, se añadió gota a gota una disolución de 21,75 g de alcohol no racémico obtenido como en el ejemplo 13, etapa E-6, en 100 ml de cloruro de metileno, manteniendo la temperatura a <-60°C. Después de 60 minutos adicionales de agitación, se añadió gota a gota una disolución de 127 ml de DIPEA en 100 ml de cloruro de metileno manteniendo la temperatura a <-60°C. Se eliminó después el baño de hielo y se dejó calentar la reacción hasta 0°C durante 1 hora. Se añadió después lentamente la reacción (cierto desprendimiento de gas) a una mezcla de 500 ml de hielo con agua y 250 ml de ácido clorhídrico 2 N. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con una segunda porción de cloruro de metileno. Se lavaron las fases orgánicas cada una con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se combinaron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de 20 a 30% de acetato de etilo/hexanos como eluyente. La evaporación de las fracciones de producto proporcionó 21,7 g del producto del título en forma de un sólido blanco. $[\alpha]_D$ (EtOH) = +27 (c = 0,84).

ES 2 288 991 T3

Etapa A'-B

3-(S)-(Hidroxi)-2-(S)-(4-fluorofenil)ciclopentano-1-(S)-carboxilato de metilo

Se enfrió en un baño de hielo una disolución de 0,55 g de cetona bruta preparada como en la etapa A'-A en 30 ml de THF y se añadieron 3,2 ml de L-selectrida 1 M. Se eliminó el baño de hielo y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas antes de inactivar con ácido clorhídrico 2 N. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo y se lavaron las fases orgánicas con una porción de salmuera, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El análisis por TLC (30% de acetato de etilo en hexanos) indicó que se formó muy poco o nada de alcohol 2,3-*trans*. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con 10 a 20% de acetato de etilo en hexanos, obteniéndose 210 mg del compuesto del título en forma de un aceite. $[\alpha]_D$ (EtOH) = +107 (c = 0,79).

Etapa B

*1-(S)-(1-(S)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(S)-(4-fluorofenil)-3-(S)-(metoxycarbonil)ciclopentano (isómero α -metilo de mayor Rf) y 1-(S)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(S)-(4-fluorofenil)-3-(S)-(metoxycarbonil)ciclopentano (isómero α -metilo de menor Rf) (isómeros 2,3-*cis* no racémicos)*

Siguiendo esencialmente el mismo procedimiento que en el ejemplo 8, etapa D, procedimiento A, pero utilizando alcohol no racémico de la etapa A-5, se prepararon los compuestos del título. Los espectros de RMN eran idénticos a los de los productos racémicos.

Ejemplo de referencia 15

Siguiendo esencialmente los mismos procedimientos que en los ejemplos 3 a 6, pero utilizando éter no racémico del ejemplo 13, etapa F (isómero α -metilo de menor Rf), se prepararon los siguientes compuestos 1,2-*trans*.

1-(S)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(S)-(4-fluorofenil)-3-(R)-aminociclopentano,

1-(S)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(S)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(metilamino)ciclopentano.

Ejemplo de referencia 19

*1-(S)-(1-(R)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(hidroximetil)ciclopentano (1,2-*trans* no racémico)*

Procedimiento A:

Se añadieron 80 mg de LAH a una disolución de 2,0 g de éter/éster no racémico del ejemplo 13, etapa F (isómero α -metilo de menor Rf) en 50 ml de THF enfriado a 0°C en un baño de hielo. Después de 15 minutos, se eliminó el baño de hielo y se agitó la reacción durante otros 30 minutos. En ese momento, la reacción no era completa según TLC, se añadieron 60 mg adicionales de LAH y se continuó la agitación durante otra hora. Se inactivó la reacción con la adición de acetato de etilo, se vertió en agua que contenía 10 ml de ácido clorhídrico 2 N y se extrajo dos veces con éter. Se lavaron las fases orgánicas con una porción de salmuera, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron, proporcionando 1,92 g del compuesto del título en forma de un aceite. RMN (CDCl₃) δ 1,34 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,7-1,85 (m, 2H), 1,85-2,0 (m, 1H), 2,0-2,15 (m, 2H), 2,72 (dd, 1H, J = 8 y 11 Hz), 3,52 (dABc, 2H, J = 6,6 y 10,6 Hz), 3,68 (c, 1H, J = 6 Hz), 4,47 (c, 1H, J = 6,5 Hz), 6,85-6,95 (m, 2H), 6,95-7,05 (m, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,65 (s, 1H). Espec. de masas (NH₃/Cl): 451 (M+1).

Procedimiento B:

Se añadieron 13 ml de borohidruro de litio 2 M a una disolución de 6,25 g de éter/éster no racémico del ejemplo 13, etapa F (isómero α -metilo de menor Rf) en 100 ml de THF enfriado a 0°C en un baño de hielo. Después de 15 minutos, se eliminó el baño de hielo y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. En ese momento, la reacción no estaba completada según TLC, así que se calentó la reacción a 50°C y se continuó la agitación durante otras 5 horas. Se enfrió la reacción en un baño de hielo, se inactivó con la adición gota a gota de agua que contenía ácido clorhídrico 2 N y se extrajo dos veces con éter. Se lavaron las fases orgánicas con una porción de salmuera, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron, proporcionando 1,92 g del compuesto del título en forma de un aceite. Espec. de masas (NH₃/Cl): 451 (M+1).

ES 2 288 991 T3

Ejemplo 20

1-(S)-(1-(R)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((R y/o S)-3-carboxipirrolidin-1-il)metil)ciclopentano

Etapa A

1-(S)-(1-(R)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(bromometil)ciclopentano

Procedimiento A:

Se añadieron 2,0 g de dibromuro de trifenilfosfina a una disolución de 1,9 g de alcohol del ejemplo 19, procedimiento A o B, en 50 ml de acetonitrilo seco a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron 700 mg adicionales de dibromuro de trifenilfosfeno y se agitó la reacción durante 1 hora adicional. Se inactivó la reacción con disolución de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con éter. Se lavaron las fases orgánicas con una porción de salmuera, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con 10% de acetato de etilo en hexanos, obteniéndose 708 mg de compuesto del título y 484 mg de material de partida recuperado. RMN (CDCl₃) δ 1,34 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,7-1,85 (m, 2H), 1,85-2,05 (m, 1H), 2,05-2,2 (m, 2H), 2,78 (dd, 1H, J = 8,3 y 10,9 Hz), 3,29 (dABc, 2H, J = 7,1 y 10,1 Hz), 3,75 (m, 1H), 4,46 (c, 1H, J = 6,5 Hz), 6,85-6,95 (m, 2H), 6,95-7,05 (m, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,65 (s, 1H). Espec. de masas (NH₃/Cl): 513 (M+1), 433 (M+1-HBr).

Procedimiento B:

Se añadieron 452 mg de trifenilfosfeno a una disolución de 520 mg de alcohol del ejemplo 19, procedimiento A o B, en 20 ml de cloruro de metileno seco a temperatura ambiente, y después 574 mg de tetrabromuro de carbono y se agitó durante 1-2 horas. Se diluyó la reacción con hexanos y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con 10% de acetato de etilo en hexanos, obteniéndose 519 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco ceroso. Espec. de masas (NH₃/Cl): 513 (M+1), 433 (M+1-HBr).

Etapa B

1-(S)-(1-(R)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((R y/o S)-3-terc-butoxicarboxipirrolidin-1-il)metil)ciclopentano

Se añadieron 200 mg de (R,S)-3-terc-butoxicarbonilpirrolidina y 0,35 ml de DIPEA a una disolución de 300 mg de bromuro del ejemplo 20, etapa A, en 5 ml de acetonitrilo. Se calentó la reacción a 90°C durante 24 horas. Se eliminaron los compuestos volátiles bajo una corriente de nitrógeno, se recogió el residuo con cloruro de metileno y se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. Se purificó el residuo mediante CUR (25% de acetato de etilo/hexanos), proporcionando 252 mg de la mezcla diastereoisomérica. Una cromatografía más cuidadosa (10, después 25% de acetato de etilo/hexanos) de 160 mg permitió la separación de fracciones puras de los compuestos del título diastereoisoméricos de pirrolidina de mayor (16,5 mg) y menor R_f (15 mg). Espec. de masas (ESI): 604 (M+1).

Mayor: RMN (CDCl₃) δ 1,33 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,38 (s, 9H), 1,55-1,7 (m, 2H), 1,7-1,85 (m, 1H), 1,85-2,15 (2 m, 5H), 2,2-2,35 (m, 2H), 2,35-2,45 (m, 1H), 2,45-2,55 (m, 2H), 2,58 (dd, 1H, J = 8,3 y 10,9 Hz), 2,7-2,9 (m, 1H), 3,65 (c, 1H, J = 8 Hz), 4,45 (c, 1H, J = 6,5 Hz), 6,85-6,95 (m, 2H), 6,95-7,05 (m, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,64 (s, 1H).

Menor: RMN (CDCl₃) δ 1,32 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,39 (s, 9H), 1,55-1,7 (m, 2H), 1,7-1,85 (m, 1H), 1,85-2,15 (2 m, 5H), 2,2-2,45 (m, 3H), 2,45-2,6 (m, 1H), 2,57 (dd, 1H, J = 8,3 y 10,9 Hz), 2,7-2,9 (m, 1H), 3,65 (c, 1H, J = 8 Hz), 4,45 (c, 1H, J = 6,5 Hz), 6,85-6,95 (m, 2H), 6,95-7,05 (m, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,63 (s, 1H).

Etapa C

1-(S)-(1-(R)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((R o S)-3-carboxipirrolidin-1-il)metil)ciclopentano

Se añadieron 0,5 ml de TFA a 16,5 mg del diastereómero de mayor R_f de la etapa B. Después de 1,5 horas, se eliminaron los compuestos volátiles a vacío, se recogió el residuo con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Se reextrajeron las fases acuosas con otra porción de acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas, se combinaron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante TLC prep (cloruro de metileno:metanol:hidróxido de amonio:agua 83:15:1:1), proporcionando 5,9 mg del compuesto del título derivado del éster terc-butílico diastereoisomérico superior. RMN (CDCl₃) δ 1,31 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,6-1,75 (m, 1H), 1,75-1,9 (m, 1H), 2,0-2,15 (m, 2H), 2,2-2,35 (m, 3H), 2,45-2,75 (m, 4H), 2,75-2,95 (m, 2H), 3,3-3,5 (m, 1H), 3,64 (c, 1H, J = 8 Hz), 3,6-3,8 (m, 1H), 4,44 (c, 1H, J = 6,5 Hz), 6,85-6,95 (m, 2H), 6,95-7,05 (m, 2H), 7,35 (s, 2H), 7,64 (s, 1H). Espec. de masas (NH₃/Cl): 548 (M+1).

ES 2 288 991 T3

De forma similar, el éster *terc*-butilico diastereoisomérico inferior proporcionó 4,9 mg del compuesto del título. RMN (CDCl₃) δ 1,32 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,7-1,9 (m, 2H), 2,0-2,2 (m, 2H), 2,2-2,4 (m, 3H), 2,5-2,75 (m, 3H), 2,75-3,1 (m, 3H), 3,2-3,4 (m, 1H), 3,64 (c, 1H, J = 8 Hz), 3,6-3,8 (m, 1H), 4,42 (c, 1H, J = 6,5 Hz), 6,85-6,95 (m, 2H), 6,95-7,05 (m, 2H), 7,35 (s, 2H), 7,64 (s, 1H). Espec. de masas (NH₃/Cl): 548 (M+1).

Ejemplo de referencia 21

Clorhidrato de 1-(S)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((2-carboxietil)metilamino)metil)ciclopentano

Procedimiento A:

Etapa A

1-(S)-(1-(R)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(formil)ciclopentano

Se añadieron gota a gota 0,40 ml de DMSO a una disolución de 0,248 ml de cloruro de oxalilo en 8 ml de cloruro de metileno enfriado a -70°C. Se agitó la reacción durante 10-15 minutos y después se añadió gota a gota una disolución de 510 mg de 1-(S)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(hidroximetil)ciclo-pentano del ejemplo 19, procedimiento A o B, en 5 ml de cloruro de metileno a -70°C. Se agitó la reacción durante 1 hora antes de la adición gota a gota de 2,0 ml de DIPEA en 3 ml de cloruro de metileno. Después de 5 minutos, se eliminó el baño de hielo seco/acetona y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó la reacción con cloruro de metileno y agua que contenía 5 ml de ácido clorhídrico 2 N, y se separaron las fases. Se reextrajo la fase acuosa con cloruro de metileno y se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se combinaron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante CUR (10% de acetato de etilo/hexanos), proporcionando 440 mg del compuesto del título en forma de un sólido ceroso.

Etapa B

1-(S)-(1-(R)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((2-benciloxicarbonietil)metilamino)metil)ciclopentano

Se añadieron 320 mg de clorhidrato de éster bencílico de *N*-metil- β -alanina y 0,24 ml de DIPEA a una disolución de 500 mg de aldehído de la etapa A en 5 ml de 1,2-dicloroetano. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añadieron 470 mg de triacetoxiborohidruro de sodio. Se agitó la reacción durante 16 h. Se inactivó la reacción con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con cloruro de metileno. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se combinaron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante CUR (20-30% de acetato de etilo/hexanos), proporcionando 564 mg del compuesto del título. Espec. de masas (NH₃/Cl): 626 (M+1).

Etapa C

Clorhidrato de 1-(S)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((2-carboxietil)metilamino)metil)ciclopentano

Se hidrogenó una disolución de 560 mg de éster bencílico de la etapa B en 10 ml de metanol sobre 100 mg de Pd/C al 10% a 275,8 kPa durante 16 horas. Se eliminó el catalizador mediante filtración y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó directamente el residuo mediante CUR (5-10% de metanol en cloruro de metileno, después adición de 1% de hidróxido de amonio y 1% de agua, y finalmente metanol:cloruro de metileno:hidróxido de amonio:agua 15:83:1:1), proporcionando 443 mg de aceite. Se recogió éste con acetato de isopropilo y se evaporó dos veces. Se recogió después el residuo con éter y se precipitó el clorhidrato con la adición de 1,2 ml de ácido clorhídrico en éter. Se filtró el sólido y se secó a vacío, proporcionando 435 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN (CD₃OD) δ 1,34 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,7-1,85 (m, 1H), 1,85-2,0 (m, 1H), 2,15-2,35 (m, 2H), 2,35-2,5 (m, 1H), 2,6-2,85 (m, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,85-3,0 (m, 1H), 3,0-3,5 (m, 3H), 3,81 (c, 1H, J = 8 Hz), 3,6-3,8 (m, 1H), 4,64 (c, 1H, J = 6,5 Hz), 6,97 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 7,1-7,2 (m, 2H), 7,54 (s, 2H), 7,73 (s, 1H). Espec. de masas (ESI): 536 (M+1).

Procedimiento B:

Utilizando esencialmente los mismos procedimientos que en el ejemplo 20, pero utilizando éster *terc*-butilico de *N*-metil- β -alanina en la etapa B, se preparó el éster *terc*-butilico a partir del bromuro de la etapa A. Se trató después éste con TFA, proporcionando el compuesto del título. RMN y espec. de masas eran iguales que en el procedimiento A.

ES 2 288 991 T3

Ejemplo de referencia 22

1-(S)-(1-(R)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(S)-(4-fluorofenil)-3-(R)-((2-carboxietil)metilamino)ciclopentano

5 Etapa A

1-(S)-(1-(R)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(S)-(4-fluorofenil)-3-(R)-((2-metoxycarbonietil)metilamino)ciclopentano

- 10 Se añadieron 0,011 ml de 3-bromopropionato de metilo y 0,046 ml de DIPEA a una disolución de 40 mg de 1-(S)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(S)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(metilamino)ciclo-pentano del ejemplo 15 en 1 ml de acetonitrilo. Se calentó la reacción a 50°C durante 24 horas, después se añadieron 0,011 ml de 3-bromopropionato de metilo y 0,030 ml de DIPEA adicionales y se continuó el calentamiento a 80°C durante 60 horas. Se evaporó la reacción bajo corriente de nitrógeno y se purificó el residuo mediante TLC prep. (5% de metanol en cloruro de metileno), proporcionando 39 mg del compuesto del título. Espec. de masas (ESI): 536 (M+1).

Etapa B

- 20 *1-(S)-(1-(R)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(S)-(4-fluoro-fenil)-3-(R)-((2-carboxietil)metilamino)ciclopentano*

- 25 Se añadieron 0,18 ml de hidróxido de sodio 2 N a 39 mg de éster metílico de la etapa 1 en 1 ml de metanol. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 24 horas antes de diluir con agua, se neutralizó a pH= 7 con ácido clorhídrico 2 N y se extrajo dos veces con éter. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se combinaron y se evaporaron, proporcionando 29 mg del compuesto del título. RMN (CDCl₃): δ 1,35 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,75-1,9 (m, 1H), 1,9-2,0 (m, 2H), 2,0-2,15 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,3-2,4 (m, 2H), 2,6-2,7 (m, 2H), 3,05 (dd, 1H, J = 7,5 y 9,5 Hz), 3,25 (c, 1H, J = 8,5 Hz), 3,58 (c, 1H, J = 6,5 Hz), 4,45 (c, 1H, J = 6,5 Hz), 6,9-7,0 (m, 2H), 7,0-7,1 (m, 2H), 7,36 (s, 2H), 7,65 (s, 1H). Espec. de masas (ESI): 522 (M+1).

30

Ejemplo 25

- 35 *1-(S)-(1-(R)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-((4-carboxipiperidin-1-il)metil)ciclopentano*

Procedimiento A:

- 40 Utilizando esencialmente los mismos procedimientos que en el ejemplo 20, pero utilizando 4-(*terc*-butoxicarbonil)piperidina en la etapa B, se preparó el éster *terc*-butílico a partir del bromuro de la etapa A. Se trató éste con TFA, proporcionando el compuesto del título. RMN (CDCl₃): δ 1,31 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,5-1,8 (m, 4H), 1,8-1,95 (m, 2H), 1,95-2,2 (m, 4H), 2,2-2,35 (m, 2H), 2,35-2,5 (m, 1H), 2,55 (dd, 1H, J = 8 y 10 Hz), 2,55-2,8 (m, 1H), 3,0-3,25 (m, 2H), 3,61 (c, 1H, J = 7,5 Hz), 4,42 (c, 1H, J = 6,5 Hz), 6,9-7,0 (m, 2H), 7,0-7,05 (m, 2H), 7,34 (s, 2H), 7,64 (s, 1H).

- 45 Espec. de masas (ESI): 582 (M+1).

Procedimiento B:

- 50 Utilizando esencialmente los mismos procedimientos que en el ejemplo 21, procedimiento A, pero utilizando 4-(benciloxicarbonil)piperidina en la etapa B, se preparó el éster bencílico a partir del aldehído de la etapa A. Se hidrogenó después éste como en el ejemplo 21, etapa C, proporcionando el compuesto del título. RMN y espec. de masas eran iguales que en el procedimiento A.

55

Ejemplo 26

- 60 *1-(S)-(1-(R)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-((4-carboxi-4-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano*

- 65 Utilizando esencialmente los mismos procedimientos que en el ejemplo 21, procedimiento A, pero utilizando 4-(benciloxicarbonil)-4-metilpiperidina en la etapa B, se preparó el éster bencílico a partir del aldehído de la etapa A. Se hidrogenó después éste como en el ejemplo 21, etapa C, proporcionando el compuesto del título. RMN (CDCl₃): δ 1,25 (s, 3H), 1,32 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,75-1,95 (m, 2H), 1,95-2,25 (m, 4H), 2,25-2,55 (m, 4H), 2,60 (dd, 1H, J = 8 y 10 Hz), 2,55-2,75 (m, 2H), 2,88 (dd, 1H, J = 8 y 10 Hz), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,25-3,45 (m, 1H), 3,61 (c, 1H, J = 7,5 Hz), 4,42 (c, 1H, J = 6,5 Hz), 6,9-7,0 (m, 2H), 7,0-7,05 (m, 2H), 7,35 (s, 2H), 7,64 (s, 1H). Espec. de masas (ESI): 576 (M+1).

ES 2 288 991 T3

Ejemplo 28

1-(S)-(1-(R)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((R)-(2-carboxipirrolidin-1-il)metil)ciclopentano

Utilizando esencialmente los mismos procedimientos que en el ejemplo 20, pero utilizando (R)-2-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina en la etapa B, se preparó el éster *terc*-butilico a partir del bromuro de la etapa A. Se trató después éste con TFA, proporcionando el compuesto del título. Espec. de masas (ESI): 548 (M+1).

Ejemplo 29

1-(S)-(1-(R)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((RS)-3-carboxipiperidin-1-il)metil)ciclopentano

Utilizando esencialmente los mismos procedimientos que en el ejemplo 21, procedimiento A, pero utilizando (S)-3-(benciloxicarbonil)piperidina en la etapa B, se preparó el éster bencílico a partir del aldehído de la etapa A. Se hidrogenó después éste como en el ejemplo 21, etapa C, obteniéndose el compuesto del título. Espec. de masas (ESI): 562 (M+1).

Ejemplo 30

1-(S)-(1-(R)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-((3-carboxiazetidín-1-il)metil)ciclopentano

Utilizando esencialmente los mismos procedimientos que en el ejemplo 21, procedimiento A, pero utilizando 3-(benciloxicarbonil)azetidina en la etapa B, se preparó el éster bencílico a partir del aldehído de la etapa A. Se hidrogenó después éste como en el ejemplo 21, etapa C, obteniéndose el compuesto del título. Espec. de masas (ESI): 534 (M+1).

Ejemplo 36

1-(S)-(1-(R)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-((4-(tetrazol-5-il)piperidin-1-il)metil)ciclopentano

Etapa A

N-Boc-4-(tetrazol-5-il)piperidina

Se añadieron 0,71 ml de azida de tri-*n*-butilestano a una disolución de 0,513 g de *N*-Boc-4-cianopiperidina en 5 ml de dioxano. Se calentó la reacción a 100°C durante 4 días y después se evaporó hasta un aceite viscoso. Se recogió el residuo con 50 ml de éter y se trató con 10 ml de ácido clorhídrico 2 N en éter. Se agitó la reacción durante 1 hora y después se filtró el precipitado, se lavó bien con éter y se secó, proporcionando 0,54 g del compuesto del título en forma de un sólido de color tostado.

Etapa B

4-(Tetrazol-5-il)piperidina

Se añadió una disolución de 0,30 ml de cloruro de acetilo en 5 ml de metanol a 100 mg del sólido de la etapa A (se genera una disolución de ácido clorhídrico en metanol). Después de 2,5 horas a temperatura ambiente, se evaporó la reacción hasta sequedad, se trituró dos veces y se secó a vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color tostado.

Etapa C

1-(S)-(1-(R)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((4-tetrazol-5-il)piperidin-1-il)metil)ciclopentano

Se añadieron 100 mg de tamices moleculares en polvo de 3 Å, 45 mg de 4-(tetrazol-5-il)piperidina de la etapa A y 0,041 ml de DIPEA a una disolución de 40 mg del aldehído preparado en el ejemplo 21, etapa A, en 1,0 ml de 1,2-dicloroetano. Después de 15 minutos, se añadieron 57 mg de triacetoxiborohidruro y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 5 horas. Se inactivó la reacción con agua y se extrajo dos veces con cloruro de metileno. Se secaron las fases orgánicas con sulfato de sodio, se combinaron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante TLC prep. (metanol:cloruro de metileno:hidróxido de amonio:agua 15:83:1:1), proporcionando 13 mg del compuesto del título. Espec. de masas (ESI): 586 (M+1).

ES 2 288 991 T3

Ejemplo 38

1-(S)-(1-(R)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(S)-((4-carboxipiperidin-1-il)metil)ciclopentano

5 Siguiendo esencialmente los mismos procedimientos que en los ejemplos 19 a 22, pero utilizando éter/éster no racémico del ejemplo 14 (isómero α -metilo de menor Rf), se preparó el compuesto del título 1,2-*cis*. Espec. de masas (ESI): 562 (M+1).

Ejemplo 39

10 *1-(S)-(1-(R)-(3-Fluoro-5-trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-((4-carboxipiperidin-1-il)metil)ciclopentano*

15 Siguiendo esencialmente los mismos procedimientos que en el ejemplo 8, pero utilizando bromuro de (+/-)-1-(3-fluoro-5-trifluorometilfenil)etilo preparado como en el ejemplo 8, etapas A y C, y posteriores reacciones como en los ejemplos 19, 20 y 25, se preparó el compuesto del título. Espec. de masas (ESI): 512 (M+1).

Ejemplo 40

20 *1-(S)-(1-(R)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-((4-(metilsulfonilaminocarbonil)piperidin-1-il)metil)ciclopentano*

Etapa A

25 *1-(Benciloxicarbonil)-4-(metilsulfonilaminocarbonil)piperidina*

Se añadieron una cantidad catalítica de DMF y 0,14 ml de cloruro de oxalilo a una disolución de 200 mg de 1-(benciloxicarbonil)-4-carboxipiperidina en 3 ml de cloruro de metileno. Se agitó la reacción durante 40 minutos y después se evaporó hasta sequedad. Se recogió el residuo en 2 ml de THF.

30 Simultáneamente, se añadieron 66 mg de hidruro de sodio al 60% a 144 mg de metilsulfonamida en 1,5 ml de THF, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Se añadió después la disolución de cloruro de ácido en THF anterior y se agitó durante 2 horas. Se inactivó después la reacción con ácido clorhídrico 2 N y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se combinaron y se evaporaron.
35 Se purificó el residuo mediante CUR (20-40% de acetato de etilo/hexanos, después 1% de ácido acético en 40% de acetato de etilo/hexanos), proporcionando 197 mg del producto del título.

Etapa B

40 *4-(Metilsulfonilaminocarbonil)piperidina*

Se recogieron los 197 mg del producto de la etapa A con 5 ml de metanol y se hidrogenaron a 275,8 kPa sobre 60 mg de Pd/C al 10% durante 16 horas. Se eliminó el catalizador por filtración y se eliminó el disolvente a vacío, proporcionando 49 mg del compuesto del título.

Etapa C

50 *1-(S)-(1-(R)-(3,5 - Bis (trifluorometil) fenil) etoxi) - 2-(R)-(4 - fluorofenil) - 3-(R)-((4-(metilsulfonilaminocarbonil)piperidin-1-il)metil)ciclopentano*

Siguiendo esencialmente los mismos procedimientos que se utilizan en el ejemplo 36, etapa C, se preparó el compuesto del título. Espec. de masas (ESI): 639 (M+1).

Ejemplo de referencia 41

55 *1-(S)-(1-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)metoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(carboxi)ciclopentano*

Se añadió una disolución de 5,0 g de ácido 3-(S)-(hidroxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)ciclopentano-1-(R)-carboxílico del ejemplo 13, etapa E-3, en 50 ml de DMF a una suspensión de 2,3 g de hidruro de sodio al 60% a 0°C. Se agitó la mezcla durante 10 minutos y después se añadieron 4,1 ml de bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)bencilo. Se agitó la reacción durante 2 horas dejando calentar hasta temperatura ambiente. Se añadieron 0,23 g adicionales de hidruro de sodio y, después de otra hora, se inactivó la reacción con agua y se extrajo con éter. Se acidificó la fase acuosa con ácido clorhídrico conc. a pH 2 y se extrajo 3 veces con éter. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se combinaron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante CUR (40-50% de acetato de etilo en hexanos, después con 1% de ácido acético), eluyendo 7,35 g del producto del título.

ES 2 288 991 T3

Ejemplo de referencia 42

1-(S)-(1-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)metoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(hidroximetil)ciclopentano

- 5 Se añadieron 12 ml de metilsulfuro de borano 2 M en THF a una disolución de 7,35 g de 1-(S)-(1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)metoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(carboxi)ciclopentano del ejemplo 41 en 32 ml de THF. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas y después se inactivó con metanol y se concentró a vacío, proporcionando 6,97 g del compuesto del título bruto, que se utilizó directamente.

10 Ejemplo 43

Siguiendo esencialmente los mismos procedimientos que en los ejemplos 21 a 22, pero utilizando éter/alcohol no racémico del ejemplo 42, se prepararon los siguientes compuestos.

- 15 *1-(S)-(1-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)metoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-((4-carboxipiperidin-1-il)metil)ciclopentano.*

RMN (CDCl₃): δ 1,6-2,05 (m, 5H), 2,05-2,15 (m, 1H), 2,15-2,3 (m, 2H), 2,3-2,5 (m, 2H), 2,5-2,8 (m, 2H), 2,8-3,0 (m, 1H), 3,1-3,3 (m, 2H), 3,9 (m, 1H), 4,04 y 4,52 (ABc, 2H, J = 13 Hz), 7,0 (m, 2H), 7,2 (s a, 2H), 7,57 (s, 2H), 7,74 (s, 1H). Espec. de masas (ESI): 548 (M+1).

1-(S)-(1-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)metoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((S)-2-carboxipirrolidin-1-il)metil)ciclopentano

- 25 Espec. de masas (ESI): 534 (M+1).

1-(S)-(1-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)metoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((R,S)-3-carboxipirrolidin-1-il)metil)ciclopentano

- 30 Espec. de masas (ESI): 534 (M+1).

Ejemplo de referencia 44

1-(S)-(1-(S)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-2-hidroxietoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(hidroximetil)ciclopentano

35

Etapa A

1-(S)-(Hidroxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)ciclopentano-3-(R)-(hidroximetil)ciclopentano

- 40 Se añadieron 3,4 ml de disolución de metilsulfuro de borano 2 M en THF a una disolución de 1,0 g de ácido 3-(S)-(hidroxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)ciclopentano-1-(R)-carboxílico del ejemplo 13, etapa E-3, en 9 ml de THF. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas y después se inactivó con metanol, se agitó durante 0,5 horas y después se evaporó, proporcionando 1,09 g del producto bruto que se utilizó directamente en la etapa B.

- 45 Etapa B

1-(S)-(Hidroxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)ciclopentano-3-(R)-(terc-butildimetilsiloximetil)ciclopentano

- 50 Se añadieron 1,1 ml de DIPEA y después 0,863 g de cloruro de *terc*-butildimetilsililo a una disolución de alcohol bruto de la etapa A en 20 ml de cloruro de metileno. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas y después se inactivó con agua y se extrajo 3 veces con cloruro de metileno. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se combinaron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante CUR (20-30% de acetato de etilo/hexanos), proporcionando 0,56 g del compuesto del título.

- 55 Etapa C

1-(S)-(Benzoiloxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)ciclopentano-3-(R)-(terc-butildimetilsiloximetil)ciclopentano

- 60 Se añadieron 0,29 ml de DIPEA a una disolución enfriada en baño de hielo de 0,56 g de 1-(S)-(hidroxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)ciclopentano-3-(R)-(terc-butildimetilsiloximetil)ciclopentano de la etapa B en 7 ml de cloruro de metileno, y después 0,525 g de cloruro de bis-(3,5-trifluorometilbenzoílo). Se agitó la reacción a 0°C durante 10 minutos, se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se inactivó con agua, y se extrajo 3 veces con cloruro de metileno. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se combinaron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante CUR (1-2,5% de acetato de etilo/hexanos), proporcionando 0,77 g del compuesto del título.

65

Etapa D

1-(S)-(1-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)eten-1-iloxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)ciclopentano-3-(R)-(terc-butildimetilsililoximetil)ciclopentano

Se añadieron 4,5 ml de una disolución de dimetiltitanoceno 1 M en tolueno a una disolución de 0,77 g de 1-(S)-(benzoiloxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)ciclopentano-3-(R)-(terc-butildimetilsililoximetil)ciclopentano de la etapa C en 3 ml de THF. Se calentó la reacción en la oscuridad a 95°C durante 16 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con éter, precipitando las sales de titanio. Se filtró la mezcla a través de Celite y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo mediante CUR (2% de acetato de etilo/hexanos), proporcionando 0,45 g del compuesto del título.

Etapa E

1-(S)-(1-(R)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-2-hidroxietoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)ciclopentano-3-(R)-(terc-butildimetilsililoximetil)ciclopentano (mayor Rf) y 1-(S)-(1-(S)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-hidroxietoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)ciclopentano-3-(R)-(terc-butildimetilsililoximetil)ciclopentano (menor Rf)

Se añadieron 1,6 ml de borano 1 M en THF a una disolución de 0,45 g de 1-(S)-(1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)eten-1-iloxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-ciclopentano-3-(R)-(terc-butildimetilsililoximetil)ciclopentano en 4 ml de THF. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y después se inactivó con 0,7 ml de peróxido de hidrógeno al 30% en agua y 1,1 ml de hidróxido de sodio 1 M. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se diluyó con agua y se extrajo 3 veces con éter. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se combinaron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante CUR (5-10% de acetato de etilo/hexanos), proporcionando 0,22 g del diastereómero de mayor Rf y 0,22 g del diastereómero de menor Rf del compuesto del título.

Etapa F

1-(S)-(1-(S)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-2-hidroxietoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)ciclopentano-3-(R)-(terc-butildimetilsililoximetil)ciclopentano

Se añadieron 0,19 ml de DIPEA y 0,11 ml de cloroformiato de bencilo a una disolución de 0,18 g del producto de menor Rf de la etapa E en 2 ml de cloruro de metileno. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 días y después se añadieron alícuotas adicionales de DIPEA y cloroformiato de bencilo. Se calentó la mezcla a 55°C durante 3 horas antes de inactivar con agua y se extrajo 3 veces con cloruro de metileno. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se combinaron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante CUR (10% de acetato de etilo/hexanos), proporcionando 0,14 g del compuesto del título.

Etapa G

1-(S)-(1-(S)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-2-(benciloxicarboniloxi)-etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)ciclopentano-3-(R)-(hidroximetil)ciclopentano

Se añadieron 0,4 ml de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M a una disolución de 0,14 g de producto de la etapa F en 1 ml de THF. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 40 minutos antes de inactivar con agua y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Se lavaron las fsaes orgánicas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se combinaron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante CUR (50% de acetato de etilo/hexanos), proporcionando 57 mg del compuesto del título.

Ejemplo 45

1-(S)-(1-(S)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-2-hidroxietoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-((4-carboxipiperidin-1-il)metil)ciclopentano

Etapa A

1-(S)-(1-(S)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-2-(benciloxicarboniloxi)-etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)ciclopentano-3-(R)-(formil)ciclopentano

Siguiendo esencialmente el mismo procedimiento que en el ejemplo 21, etapa A, pero utilizando éter/alcohol no racémico (57 mg) del ejemplo 44, etapa G, se preparó el compuesto del título (67 mg bruto).

ES 2 288 991 T3

Etapa B

1-(S)-(1-(S)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-2-(benciloxicarbonilo)-eto)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-((4-benciloxicarbonil)piperidin-1-il)metil)ciclopentano

Seguendo esencialmente el mismo procedimiento que en el ejemplo 21, etapa B, pero utilizando los 36 mg del producto bruto de la etapa A, se preparó el compuesto del título (28 mg).

Etapa C

1-(S)-(1-(S)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-2-hidroxietoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-((4-carboxipiperidin-1-il)metil)ciclopentano

Seguendo esencialmente el mismo procedimiento que en el ejemplo 21, etapa C, pero utilizando los 28 mg del producto de la etapa B, se preparó el compuesto del título (9 mg). Espec. de masas (ESI): 578 (M+1).

Ejemplo 46

1-(S)-(1-(R)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-2-hidroxietoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-((4-carboxipiperidin-1-il)metil)ciclopentano

Seguendo esencialmente los mismos procedimientos que en el ejemplo 44, etapas F y G, y el ejemplo 45, pero partiendo del éter/alcohol no racémico de mayor Rf del ejemplo 44, etapa E, se preparó el compuesto del título. Espec. de masas (ESI): 578 (M+1).

Ejemplo 48

1-(S)-(1-(S)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-2-hidroxietoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((R,S)-3-carboxipirrolidin-1-il)metil)ciclopentano

Etapa A

1-(S)-(1-(S)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-2-acetoxietoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(hidroximetil)ciclopentano

Seguendo esencialmente los mismos procedimientos que en el ejemplo 44, etapas F y G, pero utilizando cloruro de acetilo en la etapa F, se obtuvo el éter/alcohol del título no racémico.

Etapa B

1-(S)-(1-(S)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-2-acetoxietoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((R,S)-3-terc-butilcarbonilpirrolidin-1-il)metil)ciclopentano

Seguendo esencialmente los mismos procedimientos que en el ejemplo 45, pero utilizando (R,S)-terc-butyl-β-prolina en la etapa B, se convirtió el éter/alcohol no racémico de la etapa A en el compuesto del título.

Etapa C

1-(S)-(1-(S)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-2-hidroxietoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((R,S)-3-carboxipirrolidin-1-il)metil)ciclopentano

Se añadió 1 ml de TFA a 24 mg del producto de la etapa B. Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró a vacío. Se recogió el residuo con 2 ml de metanol que contenía 0,1 ml de cloruro de acetilo, generando ácido clorhídrico. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró a vacío. Una RMN del residuo indicó que el producto era mayoritariamente éster metílico del compuesto del título. Por tanto, se recogió el residuo con 1 ml de metanol y se trató con 0,25 ml de hidróxido de sodio 5 N a temperatura ambiente durante 3 horas. Se neutralizó la mezcla a pH 7 con ácido clorhídrico 1,2 N y se evaporó hasta sequedad. Se recogió el residuo con cloruro de metileno y se purificó por TLC prep. (metanol:cloruro de metileno:hidróxido de amonio:agua 15:83:1:1), proporcionando 7,2 mg del compuesto del título. Espec. de masas (ESI): 564 (M+1).

Ejemplo 49

1-(S)-(1-(S)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-2-hidroxietoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-((4-carboxi-4-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano

Seguendo esencialmente los mismos procedimientos que en los ejemplos 45 y 48, pero utilizando 4-benciloxicarbonil-4-metilpiperidina, se preparó el compuesto del título. Espec. de masas (ESI): 592 (M+1).

ES 2 288 991 T3

Ejemplo 50

1-(S)-(1-(S)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-2-hidroxi-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-((R y S)-3-carboxipiperidin-1-il)metil)ciclopentano

5 Siguiendo esencialmente los mismos procedimientos que en los ejemplos 45 y 48, pero utilizando (R,S)-3-benciloxycarbonilpiperidina, se preparó el compuesto del título. Los ésteres bencilo diastereoisoméricos intermedios de la etapa de aminación reductiva eran separables y se llevaron individualmente a través de las etapas restantes.

10 Mayor Rf: Espec. de masas (ESI): 578 (M+1).

Menor Rf: Espec. de masas (ESI): 578 (M+1).

Ejemplo 51

15 *1-(S)-(1-(R)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-((S)-3-carboxipiperidin-1-il)metil)ciclopentano*

20 Utilizando esencialmente los mismos procedimientos que en el ejemplo 21, procedimiento A, pero utilizando (R)-3-(etoxycarbonil)-3-metilpiperidina en la etapa B, se preparó el éster etílico a partir del aldehído de la etapa A. Se convirtió éste después en el compuesto del título como en el ejemplo 22, etapa B.

Espec. de masas (ESI): 562 (M+1).

Ejemplo 52

1-(S)-(1-(R)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-((RS)-3-carboxipiperazin-1-il)metil)ciclopentano

30 Utilizando esencialmente los mismos procedimientos que en el ejemplo 21, procedimiento A, pero utilizando (RS)-3-(metoxycarbonil)piperazina en la etapa B, se preparó el éster metílico a partir del aldehído de la etapa A. Se hidrolizó después éste hasta el compuesto del título como en el ejemplo 22, etapa B.

Espec. de masas (ESI): 563 (M+1).

Ejemplo 53

40 *1-(S)-(1-(R)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-((RS)-2-carboxi-1-metilpiperazin-4-il)metil)ciclopentano*

Utilizando esencialmente los mismos procedimientos que en el ejemplo 21, procedimiento A, pero utilizando (RS)-2-(metoxycarbonil)-1-metilpiperazina en la etapa B, se preparó el éster metílico a partir del aldehído de la etapa A. Se hidrolizó después éste hasta el compuesto del título como en el ejemplo 22, etapa B. Espec. de masas (ESI): 577 (M+1).

Ejemplo 54

50 *1-(S)-(1-(R)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-((RS)-2-carboximorfolin-4-il)metil)ciclopentano*

Utilizando esencialmente los mismos procedimientos que en el ejemplo 21, procedimiento A, pero utilizando (RS)-2-(metoxycarbonil)morfolina en la etapa B, se preparó el éster metílico a partir del aldehído de la etapa A. Se hidrolizó después éste hasta el compuesto del título como en el ejemplo 22, etapa B.

55 Espec. de masas (ESI): 564 (M+1).

Ejemplo 55

60 *1-(S)-(1-(R)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-((R)-3-carboxi-3-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano*

Utilizando esencialmente los mismos procedimientos que en el ejemplo 21, procedimiento A, pero utilizando (R)-3-(etoxycarbonil)-3-metilpiperidina en la etapa B, se preparó el éster etílico a partir del aldehído de la etapa A. Se hidrolizó después éste hasta el compuesto del título como en el ejemplo 22, etapa B.

65 Espec. de masas (ESI): 576 (M+1).

ES 2 288 991 T3

Ejemplo 56

1-(S)-(1-(R)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((S)-3-carboxi-3-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano

Utilizando esencialmente los mismos procedimientos que en el ejemplo 21, procedimiento A, pero utilizando (S)-3-(etoxicarbonil)-3-metilpiperidina en la etapa B, se preparó el éster etílico a partir del aldehído de la etapa A. Se hidrolizó después éste hasta el compuesto del título como en el ejemplo 22, etapa B.

Espec. de masas (ESI): 576 (M+1).

Ejemplo 57

1-(S)-(1-(R)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((R)-2-carboxipiperidin-1-il)metil)ciclopentano y *1-(S)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((S)-2-carboxipiperidin-1-il)metil)ciclopentano*

Utilizando esencialmente los mismos procedimientos que en el ejemplo 21, procedimiento A, pero utilizando (RS)-2-(metoxicarbonil)piperidina en la etapa B, se prepararon los ésteres metílicos diastereoisoméricos a partir del aldehído de la etapa A. La separación en placas de gel de sílice proporcionó los diastereómeros separados. Se hidrolizaron después éstos hasta los compuestos del título como en el ejemplo 22, etapa B.

Espec. de masas (ESI): 562 (M+1).

Ejemplo 60

1-(S)-(1-(R)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((R)-3-carboxi-(R)-5-metil)piperidin-1-il)metil)ciclopentano

Utilizando esencialmente los mismos procedimientos que en el ejemplo 21, procedimiento A, pero utilizando (R)-3-metoxicarbonil-(R)-5-metilpiperidina en la etapa B, se preparó el éster metílico a partir del aldehído de la etapa A. Se convirtió después éste en el compuesto del título como en el ejemplo 22, etapa B. Espec. de masas (ESI): 576 (M+1).

Ejemplo 61

1-(S)-(1-(R)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((R)-3-carboxi-(S)-5-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano

Utilizando esencialmente los mismos procedimientos que en el ejemplo 21, procedimiento A, pero utilizando (R)-3-metoxicarbonil-(S)-5-metilpiperidina en la etapa B, se preparó el éster metílico a partir del aldehído de la etapa A. Se convirtió después éste en el compuesto del título como en el ejemplo 22, etapa B. Espec. de masas (ESI): 576 (M+1).

Ejemplo 62

1-(S)-(1-(R)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((S)-3-carboxi-(R)-5-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano

Utilizando esencialmente los mismos procedimientos que en el ejemplo 21, procedimiento A, pero utilizando (S)-3-metoxicarbonil-(R)-5-metilpiperidina en la etapa B, se preparó el éster metílico a partir del aldehído de la etapa A. Se convirtió después éste en el compuesto del título como en el ejemplo 22, etapa B. Espec. de masas (ESI): 576 (M+1).

Ejemplo 63

1-(S)-(1-(R)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((S)-3-carboxi-(S)-5-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano

Utilizando esencialmente los mismos procedimientos que en el ejemplo 21, procedimiento A, pero utilizando (S)-3-metoxicarbonil-(S)-5-metilpiperidina en la etapa B, se preparó el éster metílico a partir del aldehído de la etapa A. Se convirtió después éste en el compuesto del título como en el ejemplo 22, etapa B. Espec. de masas (ESI): 576 (M+1).

ES 2 288 991 T3

Ejemplo 64

1-(S)-(1-(R)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((R)-2-carboxi-(R)-5-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano

5

Utilizando esencialmente los mismos procedimientos que en el ejemplo 21, procedimiento A, pero utilizando (R)-3-metoxycarbonil-(R)-5-metilpiperidina en la etapa B, puede prepararse el éster metílico a partir del aldehído de la etapa A. Éste puede convertirse después en el compuesto del título como en el ejemplo 22, etapa B.

10 Ejemplo 65

1-(S)-(1-(R)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((R)-2-carboxi-(S)-5-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano

15 Utilizando esencialmente los mismos procedimientos que en el ejemplo 21, procedimiento A, pero utilizando (R)-3-metoxycarbonil-(S)-5-metilpiperidina en la etapa B, puede prepararse el éster metílico a partir del aldehído de la etapa A. Éste puede convertirse después en el compuesto del título como en el ejemplo 22, etapa B.

Ejemplo 66

20

1-(S)-(1-(R)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((S)-2-carboxi-(R)-5-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano

25 Utilizando esencialmente los mismos procedimientos que en el ejemplo 21, procedimiento A, pero utilizando (S)-3-metoxycarbonil-(R)-5-metilpiperidina en la etapa B, puede prepararse el éster metílico a partir del aldehído de la etapa A. Éste puede convertirse en el compuesto del título como en el ejemplo 22, etapa B.

Ejemplo 67

30 *1-(S)-(1-(R)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((S)-2-carboxi-(S)-5-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano*

35 Utilizando esencialmente los mismos procedimientos que en el ejemplo 21, procedimiento A, pero utilizando (S)-3-metoxycarbonil-(S)-5-metilpiperidina en la etapa B, puede prepararse el éster metílico a partir del aldehído de la etapa A. Éste puede convertirse después en el compuesto del título como en el ejemplo 22, etapa B.

Ejemplo 71

40 *1-(S)-(1-(S)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-2-hidroxietoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((R)-3-carboxi-3-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano*

Siguiendo esencialmente los mismos procedimientos que en los ejemplos 45 y 48, pero utilizando (R)-3-bencilo-xicarbonil-3-metilpiperidina, se preparó el compuesto del título. Espec. de masas (ESI): 592 (M+1).

45 Ejemplo 72

1-(S)-(1-(S)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-2-hidroxietoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((S)-3-carboxi-3-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano

50 Siguiendo esencialmente los mismos procedimientos que en los ejemplos 45 y 48, pero utilizando (S)-3-bencilo-xicarbonil-3-metilpiperidina, se preparó el compuesto del título.

Espec. de masas (ESI): 592 (M+1).

55 Ejemplo 80

1-(S)-(1-(R)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((R)-3-carboxipiperidin-1-il)metil)ciclopentano

60 Etapa A

1-(S)-(1-(R)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(formil)ciclopentano

65 Se añadieron gota a gota 8,7 ml (123 mmol) de DMSO a una disolución de 5,4 ml (61,7 mmol) de cloruro de oxalilo en 100 ml de cloruro de metileno enfriado a -70°C. Se agitó la reacción durante 10-15 minutos a -70°C y después se añadió gota a gota una disolución de 11,1 g (24,7 mmol) de 1-(S)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(hidroximetil)ciclopentano, preparado como en el ejemplo 19, etapa A, en 40 ml de cloruro de metileno a -70°C. Se agitó la reacción durante 1 hora antes de la adición gota a gota de 43 ml (246 mmol) de DIPEA

ES 2 288 991 T3

en 25 ml de cloruro de metileno. Después de 5 minutos, se eliminó el baño de hielo seco/acetona, se calentó la reacción a temperatura ambiente en un baño de agua y se agitó durante 1 hora. Se diluyó después la reacción con cloruro de metileno y agua que contenía 150 ml de ácido clorhídrico 2 N, y se separaron las fases. Se reextrajo la fase acuosa con cloruro de metileno y se lavaron las fases orgánicas cada una con una porción de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se combinaron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante CUR (10% de acetato de etilo/hexanos), proporcionando 9,8 g del compuesto del título en forma de un sólido ceroso.

Etapa B

1-(S)-(1-(R)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((R)-3-etoxicarbonilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano

Se añadieron 8,7 g (28 mmol) de clorhidrato de (R)-3-etoxicarbonilpiperidina y 4,9 ml (28 mmol) de DIPEA a una disolución de 9,8 g (22 mmol) de 1-(S)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(formil)ciclopentano de la etapa A en 100 ml de 1,2-dicloroetano. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añadieron 9,2 g (44 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio. Se agitó la reacción durante 16 horas. Se inactivó la reacción con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo dos veces con cloruro de metileno. Se lavaron las fases orgánicas cada una con una porción de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se combinaron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante CL prep. (20-30% de acetato de etilo/hexanos), proporcionando 10,5 g del compuesto del título. Espec. de masas (NH₃/Cl): 626 (M+1).

Etapa C

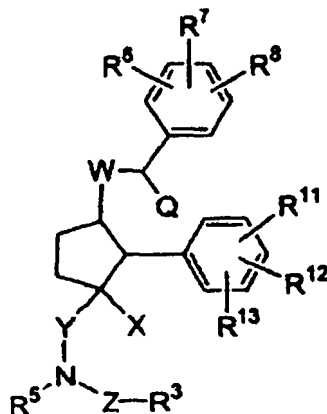
1-(S)-(1-(R)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((R)-3-carboxipiperidin-1-il)metil)ciclopentano

Se añadieron 17,2 ml (86 mmol) de hidróxido de sodio 5 N a una disolución de 10,14 g (17,2 mmol) de 1-(S)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((R)-3-etoxicarbonil-piperidin-1-il)metil)ciclopentano de la etapa B en 100 ml de metanol. Se agitó la reacción a ta durante 20 horas y después se eliminó la mayoría del metanol a vacío. Se diluyó el residuo con agua y se ajustó el pH a 7 con ácido clorhídrico 2 N. Se extrajo la mezcla 3 veces con cloruro de metileno y se lavó cada fase orgánica con una porción de salmuera. Se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de sodio y se evaporaron, proporcionando 9,0 g del compuesto del título bruto en forma de una espuma blanca. RMN (CDCl₃) δ: 1,37 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,8-2,0 (m, 2H), 2,0-2,7 (m, 12H), 2,7-3,1 (m, 2H), 3,2-3,4 (1H), 3,4-3,6 (m, 2H), 3,69 (m, 1H), 4,48 (c, J = 6 Hz, 1H), 6,96 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,69 (s, 1H). Espec. de masas (ESI): 562 (M+1).

La sal clorhidrato puede prepararse disolviendo el compuesto del título bruto en éter (40 ml/g), añadiendo cloruro de hidrógeno 2 M en éter en exceso y filtrando el precipitado sólido. Como alternativa, puede obtenerse el compuesto del título en forma de la amina libre cristalina con agua (10 ml/g).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

Q se selecciona del grupo constituido por:

- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo C₁₋₆,
- (3) alquil C₁₋₆-OH, y
- (4) alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆;

W se selecciona del grupo constituido por:

- (1) -O-,
- (2) -NH-, y
- (3) -N(alquil C₁₋₆)-;

X se selecciona del grupo constituido por:

- (1) hidrógeno, y
- (2) alquilo C₁₋₆, y
- (3) alquil C₁₋₆-OH;

Y se selecciona del grupo constituido por:

- (1) un enlace sencillo, y
- (2) alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes seleccionados de:
 - (a) hidroxilo,
 - (b) oxo,
 - (c) alcoxi C₁₋₆,

ES 2 288 991 T3

- (d) fenilalcoxi C_{1-3} ,
- (e) fenilo,
- 5 (f) -CN,
- (g) halo, siendo halo flúor, cloro, bromo o yodo,
- 10 (h) $-NR^9R^{10}$, en el que R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de:
 - (I) hidrógeno
 - (II) alquilo C_{1-6} ,
 - 15 (III) fenilo,
 - (IV) alquil C_{1-6} -fenilo,
 - (V) alquil C_{1-6} -hidroxi, y
 - 20 (VI) alquil C_{1-6} -alcoxi C_{1-4} ,
 - (i) $-NR^9-COR^{10}$,
 - 25 (j) $-NR^9-CO_2R^{10}$,
 - (k) $-CO-NR^9R^{10}$,
 - 30 (l) $-COR^9$, y
 - (m) $-CO_2R^9$;

35 R^3 se selecciona del grupo constituido por:

- (1) $-CO_2H$,
- (2) -tetrazolilo, y
- 40 (3) $-CO-NH-SO_2-CH_3$;

45 R^5 y Z se unen entre sí formando un anillo pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo que está sustituido con R^3 y sustituido adicionalmente con uno o más de los sustituyentes seleccionados de:

- (a) alquilo C_{1-6} ,
- (b) alquil C_{1-6} -fenilo,
- 50 (c) alquil C_{1-6} -hidroxi,
- (d) alquil C_{1-6} -alcoxi C_{1-4} ,
- 55 (e) hidroxi,
- (f) oxo,
- (g) alcoxi C_{1-6} ,
- 60 (h) fenilalcoxi C_{1-3} ,
- (i) fenilo,
- 65 (j) -CN,
- (k) halo,

ES 2 288 991 T3

- (l) $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
- (m) $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$,
- 5 (n) $-\text{NR}^9-\text{CO}_2\text{R}^{10}$,
- (o) $-\text{CO}-\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
- (p) $-\text{COR}^9$, y
- 10 (q) $-\text{CO}_2\text{R}^9$,

R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan independientemente del grupo constituido por:

- (1) hidrógeno,
- (2) alcoxi C_{1-6} ,
- 20 (3) halo,
- (4) alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes seleccionados de:

- (a) hidroxilo,
- (b) oxo,
- (c) alcoxi C_{1-6} ,
- 30 (d) fenilalcoxi C_{1-3} ,
- (e) fenilo,
- (f) $-\text{CN}$,
- 35 (g) halo,
- (h) $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
- (i) $-\text{NR}^9-\text{COR}^{10}$,
- 40 (j) $-\text{NR}^9-\text{CO}_2\text{R}^{10}$,
- (k) $-\text{CO}-\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
- 45 (l) $-\text{COR}^9$,
- (m) $-\text{CO}_2\text{R}^9$,

- 50 (n) heterociclo, en el que el heterociclo se selecciona del grupo constituido por:

- (A) bencimidazolilo,
- (B) benzofuranilo,
- 55 (C) benzotiofenilo,
- (D) benzoxazolilo,
- 60 (E) furanilo,
- (F) imidazolilo,
- (G) indolilo,
- 65 (H) isoxazolilo,

ES 2 288 991 T3

	(I)	isotiazolilo,
	(J)	oxadiazolilo,
5	(K)	oxazolilo,
	(L)	pirazinilo,
10	(M)	pirazolilo,
	(N)	piridilo,
	(O)	pirimidinilo,
15	(P)	pirrolilo,
	(Q)	quinolilo,
20	(R)	tetrazolilo,
	(S)	tiadiazolilo,
	(T)	tiazolilo,
25	(U)	tienilo,
	(V)	triazolilo,
30	(W)	azetidinilo,
	(X)	1,4-dioxanilo,
	(Y)	hexahidroazepinilo,
35	(Z)	piperazinilo,
	(AA)	piperidinilo,
40	(AB)	pirrolidinilo,
	(AC)	morfolinilo,
	(AC)	tiomorfolinilo,
45	(AD)	dihidrobencimidazolilo,
	(AE)	dihidrobenzofuranilo,
50	(AF)	dihidrobenzotiofenilo,
	(AG)	dihidrobenzoxazolilo,
	(AH)	dihidrofuranilo,
55	(AI)	dihidroimidazolilo,
	(AJ)	dihidroindolilo,
60	(AK)	dihidroisoxazolilo,
	(AL)	dihidroisotiazolilo,
	(AM)	dihidroxadiazolilo,
65	(AN)	dihidroxazolilo,
	(AO)	dihidropirazinilo,

ES 2 288 991 T3

- (AP) dihidropirazolilo,
- (AQ) dihidropiridinilo,
- (AR) dihidropirimidinilo,
- (AS) dihidropirrolilo,
- (AT) dihidroquinolinilo,
- (AU) dihidrotetrazolilo,
- (AV) dihidrotiadiazolilo,
- (AW) dihidrothiazolilo,
- (AX) dihidrotienilo,
- (AY) dihidrotriazolilo,
- (BZ) dihidroazetidínilo,
- (BA) dihidro-1,4-dioxanilo,
- (BB) tetrahidrofuranilo, y
- (BC) tetrahidrotienilo;

y en los que el heterociclo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- (i) alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido con halo, $-CF_3$, $-OCH_3$ o fenilo,
- (ii) alcoxi C_{1-6} ,
- (iii) oxo,
- (iv) hidroxilo,
- (v) tioxi,
- (vi) $-SR^9$,
- (vii) halo,
- (viii) ciano,
- (ix) fenilo,
- (x) trifluorometilo,
- (xi) $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$,
- (xii) $-NR^9COR^{10}$,
- (xiii) $-CONR^9R^{10}$,
- (xiv) $-CO_2R^9$, y
- (xv) $-(CH_2)_m-OR^9$,

(5) hidroxilo,

(6) $-CN$,

(7) $-CF_3$,

- (8) $-\text{NO}_2$,
 (9) $-\text{SR}^{14}$, en el que R^{14} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ,
 5 (10) $-\text{SOR}^{14}$,
 (11) $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$,
 (12) $-\text{NR}^9-\text{COR}^{10}$,
 10 (13) $-\text{CO}-\text{NR}^9-\text{COR}^{10}$,
 (14) $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
 15 (15) $-\text{NR}^9-\text{CO}_2\text{R}^{10}$,
 (16) $-\text{COR}^9$,
 (17) $-\text{CO}_2\text{R}^9$,
 20 (18) heterociclo, siendo heterociclo como se define anteriormente,
 (19) $-\text{alquil } \text{C}_{1-6}$ -heterociclo, en el que heterociclo es como se define anteriormente,
 25 (20) $-\text{N}(\text{heterociclo})-\text{SO}_2\text{R}^{14}$, en el que heterociclo es como se define anteriormente;

R^{11} , R^{12} y R^3 se seleccionan independientemente de:

- 30 (1) hidrógeno,
 (2) alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:
 35 (a) hidroxí,
 (b) oxo,
 (c) alcoxi C_{1-6} ,
 40 (d) fenilalcoxi C_{1-3} ,
 (e) fenilo,
 (f) $-\text{CN}$,
 45 (g) halo,
 (h) $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
 50 (i) $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$,
 (j) $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$,
 (k) $-\text{CO}-\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
 55 (l) $-\text{COR}^9$,
 (m) $-\text{CO}_2\text{R}^9$;
 60 (3) halo,
 (4) $-\text{CN}$,
 (5) $-\text{CF}_3$,
 65 (6) $-\text{NO}_2$,

(7) hidroxí,

(8) alcoxi C_{1-6} ,

5 (9) $-COR^9$, y

(10) $-CO_2R^9$;

y sales y diastereómeros individuales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

Q se selecciona del grupo constituido por:

15

(1) hidrógeno;

(2) $-CH_3$, y

20

(3) $-CH_2-OH$;

W es $-O-$;

X es hidrógeno;

25

Y se selecciona del grupo constituido por:

(1) un enlace sencillo,

30

(2) $-CH_2-$, y

(3) $-CH_2-OH$;

35

R^3 es $-CO_2H$;

R^5 y Z se unen conjuntamente formando un anillo piperidinilo que está sustituido con R^3 y que está adicionalmente no sustituido o sustituido con alquilo C_{1-6} ;

40

R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan independientemente del grupo constituido por:

(1) hidrógeno,

45

(2) $-CF_3$,

(3) alcoxi C_{1-6} , y

(4) 1-, 2- o 5-tetrazolilo, en el que el tetrazolilo está no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por:

50

(a) alquilo C_{1-6} ,

(b) $-ciclopropilo$,

55

(c) $CH_2-ciclopropilo$,

(d) $-S-alquilo C_{1-4}$,

60

(e) $-SO-alquilo C_{1-4}$,

(f) $-SO_2-alquilo C_{1-4}$,

(g) fenilo,

65

(h) $-NR^9R^{10}$,

(i) $-\text{CH}_2\text{-CO-CF}_3$, y

(j) $-\text{CF}_3$;

R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de:

(1) hidrógeno, y

(2) flúor;

y sales y diastereómeros farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Q se selecciona del grupo constituido por:

(1) hidrógeno;

(2) $-\text{CH}_3$, y

(3) $-\text{CH}_2\text{-OH}$.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Q es $-\text{CH}_3$.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que W es $-\text{O}-$.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y se selecciona del grupo constituido por:

(1) un enlace sencillo,

(2) $-\text{CH}_2-$, y

(3) $-\text{CH}_2\text{-OH}$.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y es $-\text{CH}_2-$.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^3 es $-\text{CO}_2\text{H}$.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^5 y Z se unen conjuntamente formando un anillo piperidinilo que está sustituido con R^3 y que está adicionalmente no sustituido o sustituido con metilo.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan independientemente del grupo constituido por:

(1) hidrógeno,

(2) $-\text{CF}_3$,

(3) alcoxi C_{1-4} , y

(4) heterociclo, seleccionándose el heterociclo del grupo constituido por:

(A) tetrazolilo,

(B) imidazolilo,

(C) triazolilo,

(D) piridilo,

y estando el heterociclo no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

(i) alquilo C_{1-4} ,

(ii) $-\text{ciclopropilo}$, y

(iii) $-\text{CF}_3$.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el anillo fenilo que porta R^6 , R^7 y R^8 , se selecciona de:

3,5-bis(trifluorometil)fenilo,

2-metoxi-5-tetrazol-1-ilfenilo,

2-metoxi-5-(5-metiltetrazol-1-il)fenilo,

2-metoxi-5-(5-etiltetrazol-1-il)fenilo,

2-metoxi-5-(5-propiltetrazol-1-il)fenilo,

2-metoxi-5-(5-trifluorometiltetrazol-1-il)fenilo,

2-metoxi-5-(5-ciclopropiltetrazol-1-il)fenilo, y

2-metoxi-5-(5-metilsulfaniltetrazol-1-il)fenilo.

12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de:

(1) hidrógeno, y

(2) flúor.

13. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el anillo fenilo que porta R^{11} , R^{12} y R^{13} es fenilo no sustituido o parafluorofenilo.

14. Un compuesto que se selecciona del grupo constituido por:

1-(*S*)-(1-(*R*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-(((*R* y/o *S*)-3-carboxipirrolidin-1-il)metil)ciclopentano,

1-(*S*)-(1-(*R*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-((4-carboxipiperidin-1-il)metil)ciclopentano;

1-(*S*)-(1-(*R*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-((4-carboxi-4-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano,

1-(*S*)-(1-(*R*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-(((*R*)-2-carboxipirrolidin-1-il)metil)ciclopentano,

1-(*S*)-(1-(*R*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-(((*RS*)-3-carboxipiperidin-1-il)metil)ciclopentano,

1-(*S*)-(1-(*R*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-((3-carboxiazetidín-1-il)metil)ciclopentano,

1-(*S*)-(1-(*R*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-((4-(tetrazol-5-il)piperidin-1-il)metil)ciclopentano,

1-(*S*)-(1-(*R*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*S*)-((4-carboxipiperidin-1-il)metil)ciclopentano,

1-(*S*)-(1-(*R*)-(3-fluoro-5-trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-((4-carboxipiperidin-1-il)metil)ciclopentano,

1-(*S*)-(1-(*R*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-((4-(metilsulfonilaminocarbonil)piperidin-1-il)metil)ciclopentano,

1-(*S*)-(1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)metoxi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-((4-carboxipiperidin-1-il)metil)ciclopentano,

1-(*S*)-(1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)metoxi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-(((*S*)-2-carboxipirrolidin-1-il)metil)ciclopentano,

1-(*S*)-(1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)metoxi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-(((*R,S*)-3-carboxipirrolidin-1-il)metil)ciclopentano,

1-(*S*)-(1-(*S*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-hidroxietoxi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-((4-carboxipiperidin-1-il)metil)ciclopentano,

ES 2 288 991 T3

1-(S)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-hidroxi-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-((4-carboxipiperidin-1-il)metil)ciclopentano,

1-(*S*)-(1-(*S*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-hidroxietoxi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-(((*R,S*)-3-carboxipirrolidin-5-il)metil)ciclopentano.

1-(*S*)-(1-(*S*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-idroxietero)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-((4-carboxi-4-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano,

10 1-(*S*)-(1-(*S*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-hidroxietoxi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-(((*R* y *S*)-3-carboxipiperidin-1-il)metil)ciclopentano.

1-(*S*)-(1-(*R*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-(((*S*)-3-carboxipiperidin-1-il)metil)ciclopentano.

1-(*S*)-(1-(*R*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-(((*RS*)-3-carboxipiperazin-1-il)metil)ciclopentano,

1-(*S*)-(1-(*R*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-(((*RS*)-2-carboxi-1-metilpiperazin-4-
20 il)metil)ciclopentano,

1-(*S*)-(1-(*R*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoksi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-(((*RS*)-2-carboximorfolin-4-il)metil)ciclopentano.

25 1-(*S*)-(1-(*R*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-(((*R*)-3-carboxi-3-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano.

1-(*S*)-(1-(*R*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoksi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-(((*S*)-3-carboxi-3-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano,

1-(S)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((R)-2-carboxipiperidin-1-il)metil)ciclopentano.

1-(*S*)-(1-(*R*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-(((*S*)-2-carboxipiperidin-1-il)metil)ciclopentano.

1-(S)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoksi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((R)-3-carboxi-(R)-5-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano,

40 1-(*S*)-(1-(*R*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-(((*R*)-3-carboxi-(*S*)-5-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano,

1-(*S*)-(1-(*R*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoksi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-(((*S*)-3-carboxi-(*R*)-5-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano.

1-(*S*)-(1-(*R*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoksi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-(((*S*)-3-carboxi-(*S*)-5-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano,

1-(*S*)-(1-(*R*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-(((*R*)-2-carboxi-(*R*)-5-metilpiperidin-50 1-il)metil)ciclopentano,

1-(*S*)-(1-(*R*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoksi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-(((*R*)-2-carboxi-(*S*)-5-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano,

55 1-(*S*)-(1-(*R*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-(((*S*)-2-carboxi-(*R*)-5-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano,

1-(*S*)-(1-(*R*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoksi)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-(((*S*)-2-carboxi-(*S*)-5-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano,

1-(*S*)-(1-(*S*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-hidroxietero)-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-(((*R*)-3-carboxi-3-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano.

1-(*S*)-(1-(*S*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-hidroxietero-2-(*R*)-(4-fluorofenil)-3-(*R*)-(((*S*)-3-carboxi-3-metilpiperidin-1-il)metil)ciclopentano,

1-(S)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoksi)-2-(R)-(4-fluorofenil)-3-(R)-(((R)-3-carboxipiperidin-1-il)metil)ciclopentano;

ES 2 288 991 T3

y sales y diastereómeros individuales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

16. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para uso en terapia.

17. Uso del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir depresión, ansiedad o emesis.