

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 813 596**

51 Int. Cl.:

C07D 241/04 (2006.01)

A61K 31/451 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 1/08 (2006.01)

C07D 211/62 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2016** **PCT/JP2016/086150**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.06.2017** **WO17099049**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2016** **E 16872947 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2020** **EP 3388423**

54 Título: **Antagonista del receptor NK₁**

30 Prioridad:

07.12.2015 JP 2015238122

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

24.03.2021

73 Titular/es:

KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
19-48, Yoshino
Matsumoto-shi, Nagano 399-8710, JP

72 Inventor/es:

MIYAGI, TAKASHI;
KOBAYASHI, MASAHIRO y
NISHIMURA, TOSHIHIRO

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 813 596 T3

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

DESCRIPCIÓN

Antagonista del receptor NK₁

5 CAMPO TÉCNICO

[0001] La presente invención se refiere a un antagonista del receptor NK₁ útil como medicamentos.

[0002] Más particularmente, la presente invención se refiere al antagonista del receptor NK₁ o sales farmacéuticamente aceptables del mismo que tienen actividad antagonista del receptor de la sustancia P/neuroquinina 1 (NK₁), y que son útiles como agentes para la prevención o el tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia contra el cáncer (NVIC) y así sucesivamente.

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

[0003] NVIC ocurre cuando el centro de vómitos ubicado en la formación reticular lateral de la médula oblonga recibe un estímulo. El área postrema y el núcleo solitario de la médula oblonga contienen receptores NK₁, y se cree que los receptores NK₁ están estrechamente involucrados en el vómito.

[0004] La administración de un agente antineoplásico facilita la secreción de serotonina de las células enterocromafinas (EC) en el tracto digestivo, y la serotonina estimula directamente el centro de vómitos a través de receptores de 5-hidroxitriptamina₃ (5-HT₃) en el tracto digestivo. Además, cuando la serotonina estimula el centro de vómitos a través de la zona desencadenante del quimiorreceptor (CTZ) ubicada en el área postrema del cuarto ventrículo, se producen náuseas y vómitos. La sustancia P, al igual que la serotonina, se encuentra en las células EC en el tracto digestivo, y su secreción se promueve mediante la administración de un agente antineoplásico. Recientemente, se ha revelado que la sustancia P induce el vómito a través de los receptores NK₁ en la CTZ o mediante la unión a los receptores NK₁ en el sistema nervioso central, y por lo tanto los receptores NK₁ han estado atrayendo la atención como la diana para desarrollar agentes antieméticos (literatura no patente 1).

[0005] Aprepitant es el primer antagonista selectivo del receptor NK₁ en el mundo que fue aprobado como agente preventivo para las náuseas y los vómitos asociados con la administración de agentes antineoplásicos. Con respecto al mecanismo de acción de aprepitant, se cree que aprepitant inhibe selectivamente la unión de la sustancia P y los receptores NK₁ en el sistema nervioso central, que es una de las vías que inducen el NVIC, y por lo tanto previene el NVIC. Aprepitant se ha lanzado como agente preventivo para NVIC (literatura no patentada 2).

[0006] Se sabe que aprepitant se metaboliza por el citocromo P450 (CYP) 3A4. Además, aprepitant tiene un efecto inhibidor dependiente de la dosis sobre CYP3A4, un efecto inductor de CYP3A4 y un efecto inductor de CYP2C9. Por consiguiente, aprepitant puede provocar interacciones fármaco-fármaco con fármacos que inhiben o inducen CYP3A4 o con fármacos metabolizados por CYP3A4 o CYP2C9. Por ejemplo, se informa que el efecto inhibidor de aprepitant sobre CYP3A4 a veces inhibe el metabolismo de la dexametasona y que, por lo tanto, la dosis debe ajustarse cuando la dexametasona se combina con aprepitant (literatura no patentada 3).

[0007] Por lo tanto, cuando se utiliza aprepitant, se debe tener suficiente cuidado con las interacciones medicamentosas basadas en el efecto inhibidor de aprepitant sobre CYP3A4, se requiere un antagonista novedoso del receptor NK₁ como agente preventivo para NVIC.

[0008] Los compuestos con una actividad antagonista del receptor NK₁ se describen en la literatura de patentes 1 a 4.

[0009] Sin embargo, en las publicaciones anteriores, nada se describe ni sugiere sobre el antagonista del receptor NK₁ de la presente invención.

Lista de referencias**55 Bibliografía de Patentes**

[0010]

Bibliografía de patente 1: Gaceta de publicación de patentes japonesa No.2003-511377.
 60 Bibliografía de patente 2: Gaceta de publicación de patentes japonesa No.2006-45208.
 Bibliografía de patente 3: Gaceta de publicación de patentes japonesa No.2007-197428.
 Bibliografía de patente 4: Publicación Internacional WO 2008/133344

Bibliografía no Patentada

65

[0011]

Bibliografía no patentada 1: P. J. Hesketh y col., European Journal of Cancer, 2003, Vol. 39, pp. 1074-1080

Bibliografía no patentada 2: Toni M. Dando y col., Drugs, 2004, Vol. 64, No. 7, pp. 777-794

- 5 Bibliografía no patentada 3: Jacqueline B. McCrea y col., CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, 2003, Vol. 74, No. 1, pp. 17-24

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

10 Problemas que debe resolver la invención

[0012] Un problema de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto que tiene actividad antagonista del receptor NK₁ y que son útiles para la prevención o el tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia contra el cáncer.

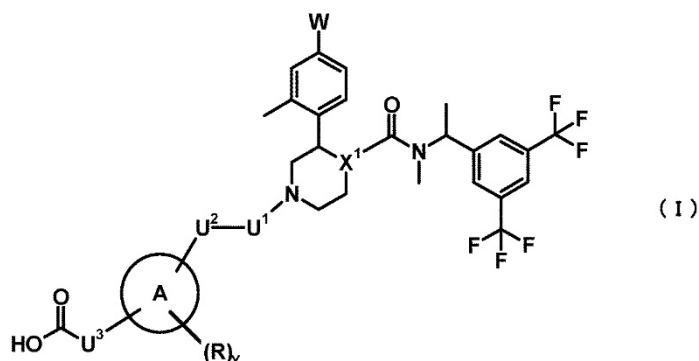
15 Medios para solucionar los problemas

[0013] La presente invención se refiere a un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

20 [0014] Es decir, la presente invención se refiere a los siguientes [1] a [10] y similares.

[1] Un compuesto representado por la fórmula (I):

[Fórmula 1]

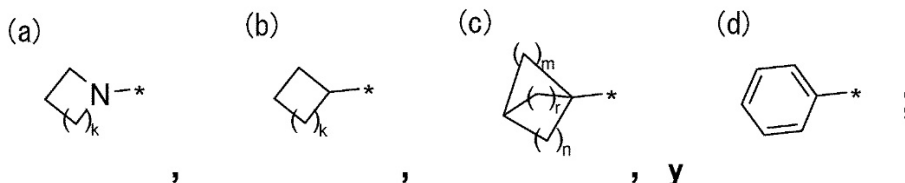


donde

W es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

el anillo A es un grupo que se selecciona del grupo que consiste en los siguientes (a) a (d):

[Fórmula 2]



donde

enlaces con * son sitio de unión al U²;

k representa un número entero de 1 a 5;

r es 1 o 2;

m y n son cada uno independientemente 1, 2 o 3;

X¹ es N;

R es metilo, hidroxi o un átomo de halógeno;

Y es 0, 1, o 2;

cuando Y es 2, dos R son opcionalmente diferentes entre sí;

U¹, U² y U³ son cada uno independientemente un enlace simple, carbonilo o un metileno que puede tener cualquier grupo seleccionado del grupo sustituyente α;

cuando el anillo A es un grupo representado por el (a) anterior, uno de U¹ o U² es carbonilo; el grupo sustituyente

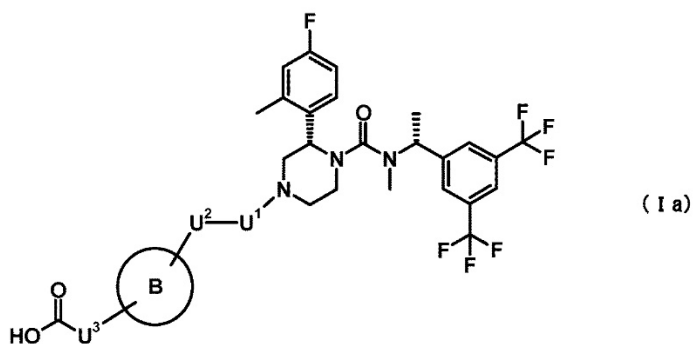
α es un grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxi, un alquilo C₁₋₆ y un alcoxi C₁₋₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[3] El compuesto según [1] o [2] o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde W es un átomo de flúor.

[4] El compuesto representado por la fórmula (Ia) según el [3] anterior:

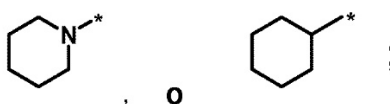
[Fórmula 3]



donde

el anillo B es un grupo representado por la siguiente fórmula:

[Fórmula 4]



donde

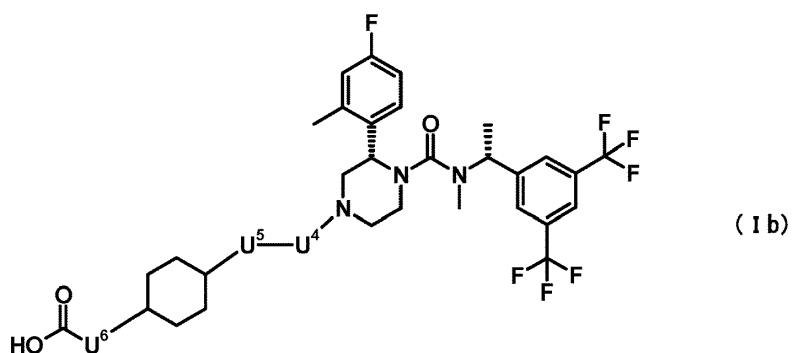
enlaces con * son sitio de unión al U²;

U¹, U² y U³ tienen el mismo significado que se describe en el [1] anterior;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[5] El compuesto representado por la fórmula (Ib) según el [4] anterior:

[Fórmula 5]



donde

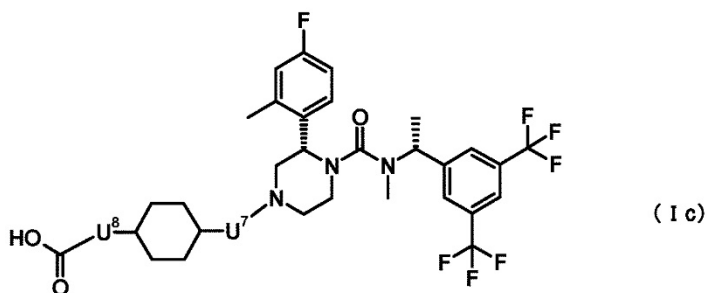
5 U⁴, U⁵ y U⁶ son cada uno independientemente un enlace simple o un metileno que puede tener cualquier sustituyente seleccionado del grupo sustituyente α;

el grupo sustituyente α tiene el mismo significado que se describe en el [1] anterior; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

[6] El compuesto representado por la fórmula (Ic) según el [5] anterior:

[Fórmula 6]



15 donde

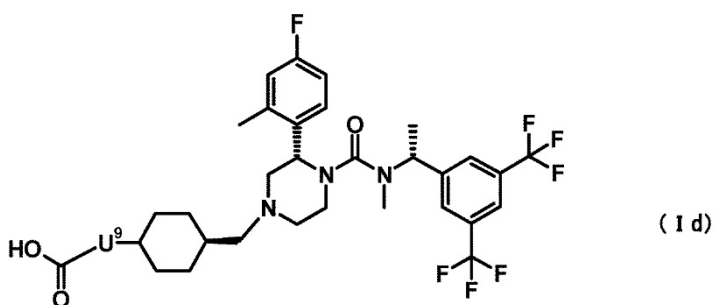
U⁷ y U⁸ son cada uno independientemente un enlace simple o un metileno que puede tener cualquier sustituyente seleccionado del grupo sustituyente β;

el grupo sustituyente β es un grupo que consiste en un átomo de flúor y metilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20

[7] El compuesto representado por la fórmula (Id) según el [6] anterior:

[Fórmula 7]



25

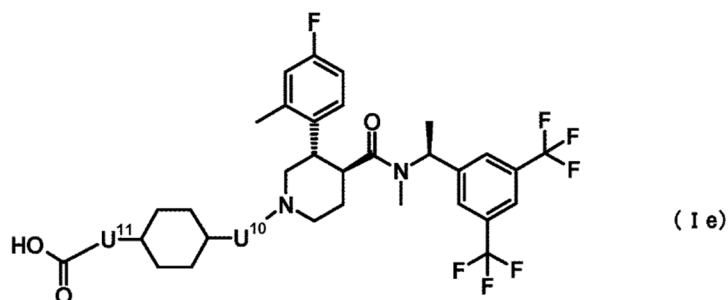
donde

U⁹ es un enlace simple o un metileno;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[8] El compuesto representado por la fórmula (Ie)

5

[Fórmula 8]



donde

10 U¹⁰ y U¹¹ son cada uno independientemente un enlace simple o un metileno;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[9] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según cualquiera de los [1] a [8] anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 [10] La composición farmacéutica según el [9] anterior, para su uso en la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia contra el cáncer.

Efecto de la invención

20 **[0015]** Los compuestos de la presente invención tienen una excelente actividad antagonista del receptor NK1. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles como agente para la prevención o el tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia contra el cáncer.

Breve descripción de los dibujos

25 **[0016]** En lo sucesivo, las realizaciones de la presente invención se describirán con más detalle.

[0017] En la presente invención, cada término tiene el siguiente significado a menos que se especifique lo contrario.

[0018] El término "alquilo C₁₋₆" significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y por ejemplo, se pueden ilustrar metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc-butilo* y similares.

35 **[0019]** El término "alcoxi C₁₋₆" significa un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y, por ejemplo, se pueden ilustrar metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y similares.

[0020] El término "metileno que puede tener cualquier grupo seleccionado del grupo sustituyente α" significa opcionalmente que tiene de 1 a 2 grupos iguales o diferentes seleccionados del grupo sustituyente α, y que no tiene ninguno o se prefiere 1 sustituyente.

[0021] El término "metileno que puede tener cualquier grupo seleccionado del grupo sustituyente β " significa opcionalmente que tiene de 1 a 2 grupos iguales o diferentes seleccionados del grupo sustituyente β , y que no tiene ninguno o se prefiere 1 sustituyente.

45 **[0022]** En el caso en que los compuestos representados por la fórmula (I) de la presente invención contengan uno o más átomos de carbono asimétricos, todos los estereoisómeros en la configuración R o S en cada uno de los carbonos asimétricos y sus mezclas se incluyen en la presente invención. En tales casos, los compuestos racémicos, mezclas racémicas, enantiómeros individuales y mezclas de diastereómeros se incluyen en el alcance de la presente
50 invención. En el caso en que los compuestos representados por la fórmula (I) de la presente invención tengan los isómeros *cis-trans*, todos los isómeros *cis-trans* están incluidos en la presente invención.

[0023] En la presente invención, las estructuras estereoquímicas también se pueden determinar según

procedimientos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, véase también "Tokuron NMR rittai kagaku", Kodansha, 2012, p. 59.

[0024] Un compuesto representado por la fórmula (I) de la presente invención se puede convertir en sales farmacéuticamente aceptables del mismo según un procedimiento convencional. Como tales sales, se pueden ilustrar sales de adición de ácido y sales con una base.

[0025] Como sal de adición de ácido, se puede ilustrar una sal de adición de ácido formada con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido hidroyódico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y una sal de adición de ácido con un ácido orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido butírico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido carbónico, ácido benzoico, ácido glutámico, ácido aspártico y similares.

[0026] Como sal con una base, una sal formada con base inorgánica tal como un litio, un sodio, un potasio, un calcio, un magnesio y similares, y una sal formada con base orgánica tal como *N*-metil-D-glucamina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, trietilamina, piperidina, morfolina, pirrolidina, arginina, lisina, colina y similares.

[0027] En la presente invención, una sal farmacéuticamente aceptable también incluye un solvato de los mismos con un solvente farmacéuticamente aceptable tal como agua, etanol o similares.

[0028] Un compuesto representado por la fórmula (I) de la presente invención también se puede preparar, por ejemplo, mediante un procedimiento descrito a continuación o un procedimiento similar al mismo, o un procedimiento descrito en bibliografías o un procedimiento similar a los mismos.

[0029] En una realización de un compuesto representado por la fórmula (I) de la presente invención, como anillo A se puede utilizar heteroarilo de 5 o 6 miembros tal como tiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, tienilo, furilo, piridilo y similares; heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros tal como piperazinilo, tetrahydrofurilo, morfolinilo y similares; compuestos heterocíclicos tales como indolilo, bencimidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo y similares.

[0030] En una realización de un compuesto representado por la fórmula (I) de la presente invención, Y es preferentemente 0.

[0031] En una realización de un compuesto representado por la fórmula (I) de la presente invención, U¹ y U² son preferentemente un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes (1) a (6):

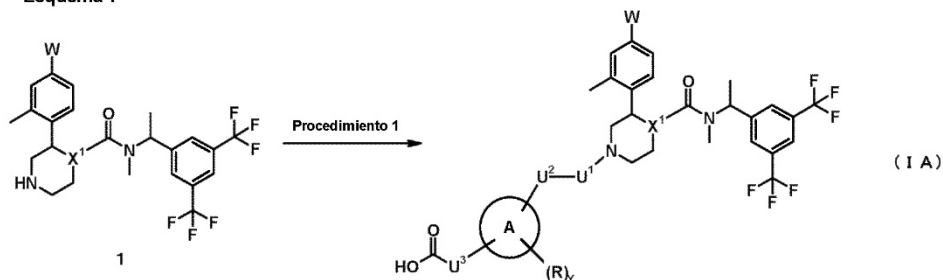
- (1) U¹ es un enlace simple y U² es un enlace simple;
- (2) U¹ es un enlace simple y U² es un metileno que puede tener cualquier grupo seleccionado del grupo sustituyente α ;
- (3) U¹ es un enlace simple y U² es un carbonilo;
- (4) U¹ es un metileno que puede tener cualquier grupo seleccionado del grupo sustituyente α y U² es un carbonilo;
- (5) U¹ es un carbonilo y U² es un metileno que puede tener cualquier grupo seleccionado del grupo sustituyente α ;
- (6) U¹ es un metileno que puede tener cualquier grupo seleccionado del grupo sustituyente α y U² es un metileno que puede tener cualquier grupo seleccionado del grupo sustituyente α .

[0032] Un compuesto representado por la fórmula (I) de la presente invención también se puede preparar como un Compuesto (IA) a (IK), por ejemplo, mediante un procedimiento descrito en el Esquema 1 al Esquema 11 o un procedimiento similar a los mismos, o un procedimiento descrito en publicaciones o un procedimiento similar a los mismos.

[0033] Un compuesto representado por la fórmula (IA) se puede preparar, por ejemplo, mediante un procedimiento descrito en el Procedimiento 1 del Esquema 1.

[Fórmula 9]

Esquema 1



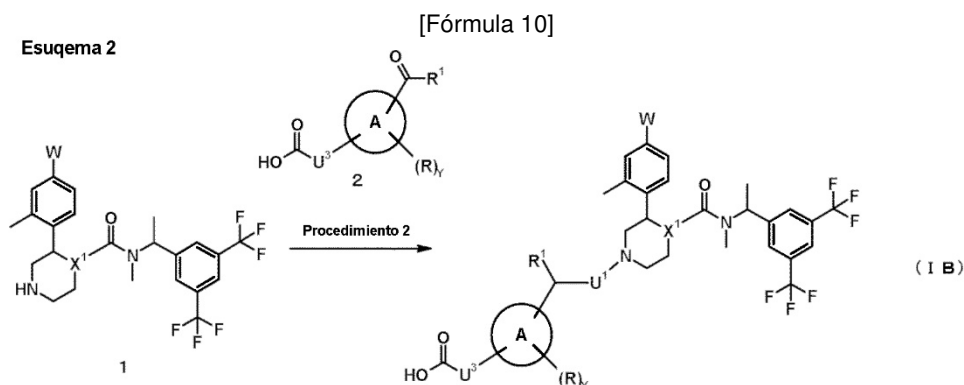
[0034] En la fórmula, W, R, Y, X¹ y U³ tienen los mismos significados que se definieron anteriormente. El anillo A es un grupo como se describe en el punto (b) anterior. U¹ es un enlace simple y U² es un enlace simple.

Procedimiento 1

[0035] El Compuesto (IA) también se puede preparar haciendo reaccionar el Compuesto (1) con un compuesto de cetona cíclico en un solvente inerte y a continuación reaccionando con un reductor en presencia o ausencia de ácido acético. Como solvente inerte, se pueden ilustrar *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, un solvente mixto de los mismos y similares. Como reductor, se pueden ilustrar borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, borano de 2-picolina o similares. La temperatura de reacción suele ser de 0°C a temperatura de reflujo. El tiempo de reacción suele ser de 10 minutos a 7 días, variando en función de un material de partida usado, solvente y temperatura de reacción o similar. Como compuestos sintetizados por el Procedimiento 1, por ejemplo, se pueden ilustrar los Ejemplos 1, 6, 12 y similares.

[0036] Un compuesto representado por la fórmula (IB) se puede preparar, por ejemplo, mediante un procedimiento descrito en el Procedimiento 2 del Esquema 2.

Esquema 2



[0037] En la fórmula, W, R, Y, X¹ y U³ tienen los mismos significados que se definieron anteriormente. El anillo A es un grupo que se selecciona del grupo que consiste en los puntos (b), (c) y (d) anteriores. U¹ es un enlace simple y R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-6.

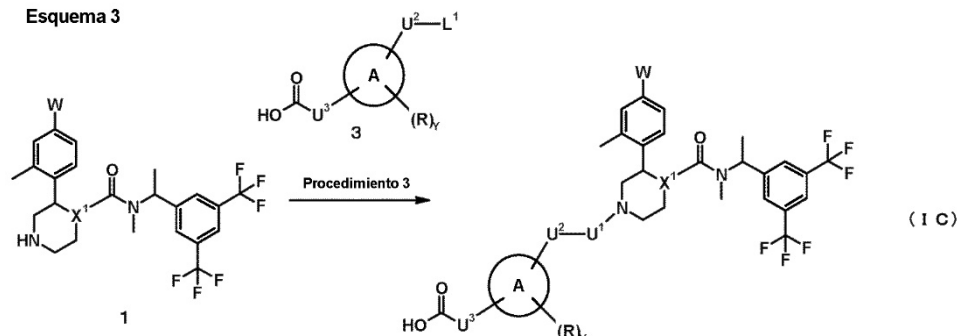
Procedimiento 2

[0038] El Compuesto (IB) también se puede preparar haciendo reaccionar el Compuesto (1) con el Compuesto (2) en un solvente inerte y a continuación reaccionando con un reductor en presencia o ausencia de ácido acético. Como solvente inerte, se pueden ilustrar *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, un solvente mixto de los mismos y similares. Como reductor, se pueden ilustrar borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, borano de 2-picolina o similares. La temperatura de reacción suele ser de 0°C a temperatura de reflujo. El tiempo de reacción suele ser de 10 minutos a 7 días, variando en función de un material de partida usado, solvente y temperatura de reacción o similar. Como compuestos sintetizados por el Procedimiento 2, por ejemplo, se pueden ilustrar los Ejemplos 4, 5, 7, 8, 11, 13, 14 y similares.

[0039] Un compuesto representado por la fórmula (IC) se puede preparar, por ejemplo, mediante un procedimiento descrito en el Procedimiento 3 del Esquema 3.

[Fórmula 11]

Esquema 3



[0040] En la fórmula, W, R, Y, X¹ y U³ tienen los mismos significados que se definieron anteriormente. El anillo A es un grupo que se selecciona del grupo que consiste en los puntos (b), (c) y (d) anteriores. U¹ es un enlace simple y U² es un metileno que puede tener cualquier sustituyente seleccionado del grupo sustituyente α . L¹ representa un grupo saliente tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo y similares.

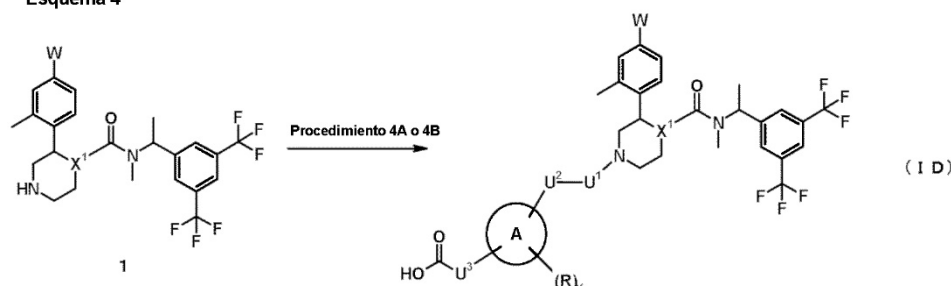
Procedimiento 3

[0041] El Compuesto (IC) también puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto (1) con el Compuesto (3) en un solvente inerte en presencia o ausencia de una base. Como solvente inerte, se pueden ilustrar *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, un solvente mixto de los mismos y similares. Como base, se pueden ilustrar carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, trietilamina, piridina, *N,N*-diisopropiletilamina, 2,6-lutidina y 1,8-diazabicyclo [5.4.0]-7-undeceno y similares. La temperatura de reacción suele ser de 0°C a temperatura de reflujo. El tiempo de reacción suele ser de 30 minutos a 7 días, variando en función de un material de partida usado, solvente y temperatura de reacción o similar. Como compuestos sintetizados por el Procedimiento 3, por ejemplo, se pueden ilustrar el Ejemplo 9 y similares.

[0042] Un compuesto representado por la fórmula (ID) se puede preparar, por ejemplo, mediante un procedimiento descrito en el Procedimiento 4A o 4B del Esquema 4.

[Fórmula 12]

Esquema 4



25

[0043] En la fórmula, W, R, Y, X¹ y U³ tienen los mismos significados que se definieron anteriormente. El anillo A es un grupo que se selecciona del grupo que consiste en los puntos (b), (c) y (d) anteriores. U¹ es un enlace simple y U² es un carbonilo.

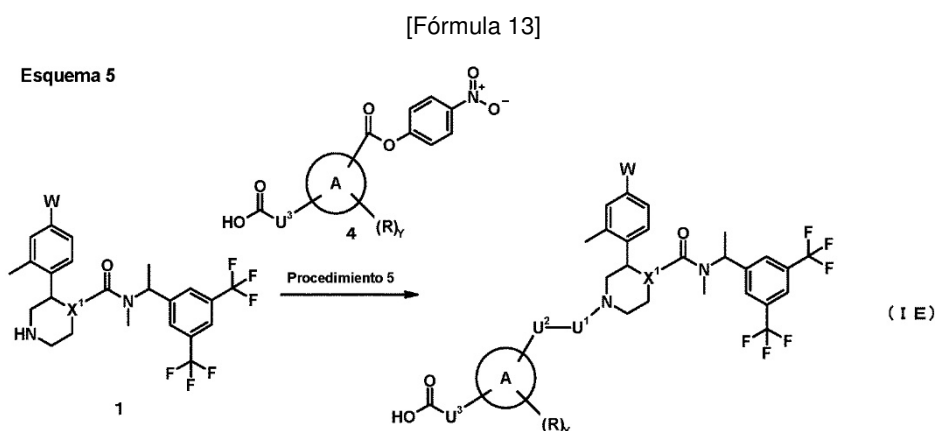
30 Procedimiento 4A

[0044] El Compuesto (ID) también se puede preparar mediante la realización de una reacción de condensación del Compuesto (1) con un compuesto de ácido carboxílico usando reactivo de condensación en un solvente inerte en presencia o ausencia de una base. Como solvente inerte, se pueden ilustrar *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, un solvente mixto de los mismos y similares. Como base, se pueden ilustrar carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, trietilamina, piridina, *N,N*-diisopropiletilamina, 2,6-lutidina y 1,8-diazabicyclo [5.4.0]-7-undeceno y similares. Como reactivo de condensación se pueden ilustrar, 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (clorhidrato de carbodiimida soluble en agua (WSCD • HCl)), PyBOP(marca registrada), PyBroP(marca registrada), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU) y similares. La temperatura de

reacción suele ser de 0°C a temperatura de reflujo. El tiempo de reacción suele ser de 30 minutos a 7 días, variando en función de un material de partida usado, solvente y temperatura de reacción o similar. Como compuestos sintetizados por el Procedimiento 4A, por ejemplo, se pueden ilustrar los Ejemplos 2, 3 y similares.

5 Procedimiento 4B

- [0045]** El Compuesto (ID) también puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto (1) con un compuesto de cloruro ácido en un solvente inerte en presencia o ausencia de una base. Como solvente inerte, se pueden ilustrar *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, un solvente mixto de los mismos y similares. Como base, se pueden ilustrar carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, trietilamina, piridina, *N,N*-diisopropiletilamina, 2,6-lutidina y 1,8-diazabicyclo [5.4.0]-7-undeceno y similares. La temperatura de reacción suele ser de 0°C a temperatura de reflujo. El tiempo de reacción suele ser de 10 minutos a 7 días, variando en función de un material de partida usado, solvente y temperatura de reacción o similar.
- [0046]** Un compuesto representado por la fórmula (IE) se puede preparar, por ejemplo, mediante un procedimiento descrito en el Procedimiento 5 del Esquema 5.



- [0047]** En la fórmula, W, R, Y, X¹ y U³ tienen los mismos significados que se definieron anteriormente. El anillo A es un grupo que se selecciona del grupo que consiste en los puntos (a), (b), (c) y (d) anteriores. U¹ es un enlace simple y U² es un carbonilo.

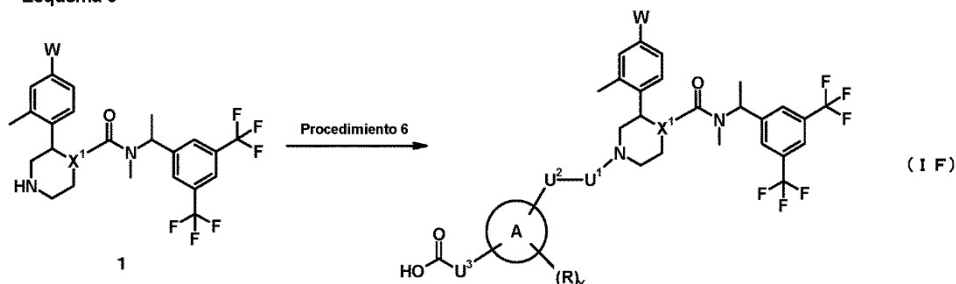
25 Procedimiento 5

- [0048]** El Compuesto (IE) también se puede preparar haciendo reaccionar el Compuesto (1) con un compuesto de éster activo tal como el Compuesto (4) en un solvente inerte en presencia o ausencia de una base. Como solvente inerte, se pueden ilustrar *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, un solvente mixto de los mismos y similares. Como base, se pueden ilustrar carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, trietilamina, piridina, *N,N*-diisopropiletilamina, 2,6-lutidina y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno. La temperatura de reacción suele ser de 0°C a temperatura de reflujo. El tiempo de reacción suele ser de 30 minutos a 7 días, variando en función de un material de partida usado, solvente y temperatura de reacción o similar. Como compuestos sintetizados por el Procedimiento 5, por ejemplo, se pueden ilustrar el Ejemplo 10 y similares.

[0049] Un compuesto representado por la fórmula (IF) se puede preparar, por ejemplo, mediante un procedimiento descrito en el Procedimiento 6 del Esquema 6.

[Fórmula 14]

Esquema 6



[0050] En la fórmula, W, R, Y, X¹ y U³ tienen los mismos significados que se definieron anteriormente. El anillo 5 A es un grupo descrito anteriormente (a). U¹ es un enlace simple y U² es un carbonilo.

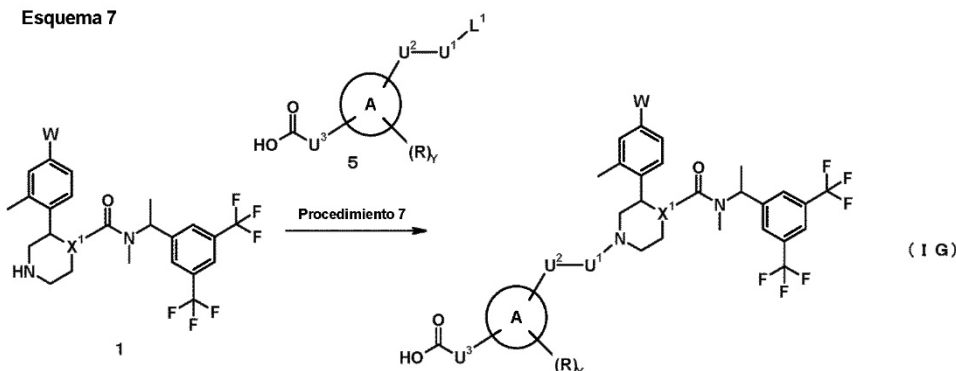
Procedimiento 6

[0051] El Compuesto (IF) también se puede preparar haciendo reaccionar el Compuesto (1) con un compuesto de ácido carboxílico cíclico mediante el uso de un reactivo de condensación en un solvente inerte en presencia o ausencia de una base. Como solvente inerte, se pueden ilustrar *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, un solvente mixto de los mismos y similares. Como base, se pueden ilustrar carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, trietilamina, piridina, *N,N*-diisopropiletilamina, 2,6-lutidina y similares. La temperatura de reacción suele ser de 0°C a temperatura de reflujo. El tiempo de reacción suele ser de 30 minutos a 7 días, variando en función de un material de partida usado, solvente y temperatura de reacción o similar.

[0052] Un compuesto representado por la fórmula (IG) se puede preparar, por ejemplo, mediante un procedimiento descrito en el Procedimiento 7 del Esquema 7.

[Fórmula 15]

Esquema 7



[0053] En la fórmula, W, R, Y, X¹ y U³ tienen los mismos significados que se definieron anteriormente. El anillo A es un grupo que se selecciona del grupo que consiste en los puntos (a), (b), (c) y (d) anteriores. U¹ es un metileno que puede tener cualquier sustituyente seleccionado del grupo sustituyente a y U² es un carbonilo. L¹ representa un grupo saliente tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo y similares.

Procedimiento 7

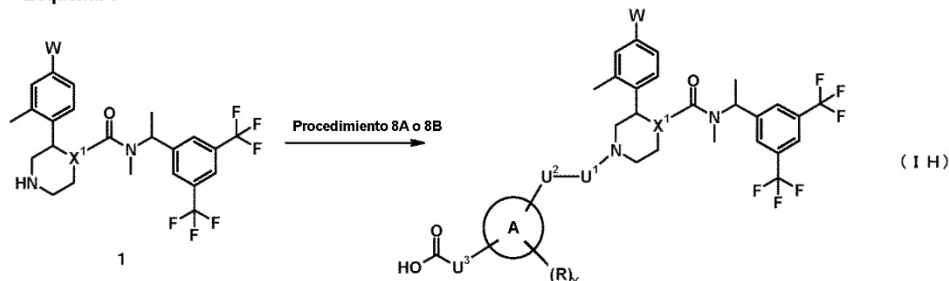
[0054] El Compuesto (IG) también puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto (1) con el Compuesto (5) en un solvente inerte en presencia o ausencia de una base. Como solvente inerte, se pueden ilustrar *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, un solvente mixto de los mismos y similares. Como base, se pueden ilustrar carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, trietilamina, piridina, *N,N*-diisopropiletilamina, 2,6-lutidina y 1,8-diazabicyclo [5.4.0]-7-undeceno y similares. La temperatura de reacción suele ser de 0°C a temperatura de reflujo. El tiempo de reacción suele ser de 30 minutos a 7 días, variando en función de un material de partida usado, solvente y temperatura de reacción o similar.

[0055] Un compuesto representado por la fórmula (IH) se puede preparar, por ejemplo, mediante un

procedimiento descrito en el Procedimiento 8A u 8B del Esquema 8.

[Fórmula 16]

Esquema 8



5

[0056] En la fórmula, W, R, Y, X¹ y U³ tienen los mismos significados que se definieron anteriormente. El anillo A es un grupo que se selecciona del grupo que consiste en los puntos (a), (b), (c) y (d) anteriores. U¹ es un carbonilo y U² es un metileno que puede tener cualquier sustituyente seleccionado del grupo sustituyente α .

10 Procedimiento 8A

[0057] El Compuesto (I H) también se puede preparar mediante la realización de una reacción de condensación del Compuesto (1) con un compuesto de ácido carboxílico mediante el uso de un reactivo de condensación en un solvente inerte en presencia o ausencia de una base. Como solvente inerte, se pueden ilustrar *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, un solvente mixto de los mismos y similares. Como base, se pueden ilustrar para carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, trietilamina, piridina, *N,N*-diisopropiletilamina, 2,6-lutidina y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno y similares. Como reactivo de condensación, se pueden ilustrar CDI, HOBt, DCC, WSCD•HCl, PyBOP (marca registrada), PyBroP (marca registrada), HATU, HBTU y similares. La temperatura de reacción suele ser de 0°C a temperatura de reflujo. El tiempo de reacción suele ser de 30 minutos a 7 días, variando en función de un material de partida usado, solvente y temperatura de reacción o similar.

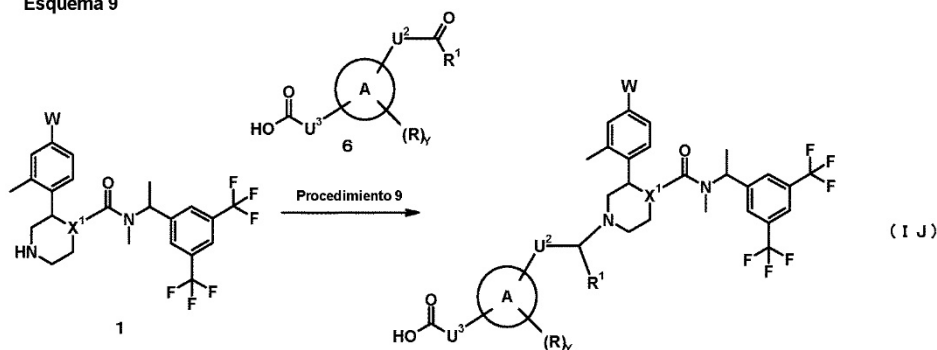
Procedimiento 8B

[0058] El Compuesto (I H) también puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto (1) con un compuesto de cloruro ácido en un solvente inerte en presencia o ausencia de una base. Como solvente inerte, se pueden ilustrar *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, un solvente mixto de los mismos y similares. Como base, se pueden ilustrar carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, trietilamina, piridina, *N,N*-diisopropiletilamina, 2,6-lutidina y 1,8-diazabicyclo [5.4.0]-7-undeceno y similares. La temperatura de reacción suele ser de 0°C a temperatura de reflujo. El tiempo de reacción suele ser de 10 minutos a 7 días, variando en función de un material de partida usado, solvente y temperatura de reacción o similar.

[0059] Un compuesto representado por la fórmula (I J) se puede preparar, por ejemplo, mediante un procedimiento descrito en el Procedimiento 9 del Esquema 9.

[Fórmula 17]

Esquema 9



[0060] En la fórmula, W, R, Y, X¹ y U³ tienen los mismos significados que se definieron anteriormente. El anillo

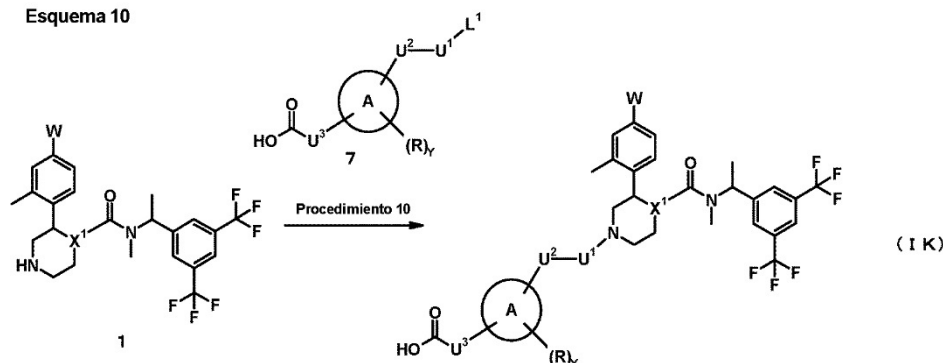
A es un grupo que se selecciona del grupo que consiste en los puntos (a), (b), (c) y (d) anteriores. U^2 es un metileno que puede tener cualquier sustituyente seleccionado del grupo sustituyente α . R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} .

5 Procedimiento 9

- [0061]** El Compuesto (IJ) también se puede preparar haciendo reaccionar el Compuesto (1) con el Compuesto (6) en un solvente inerte y a continuación reaccionando con un reductor en presencia o ausencia de ácido acético. Como solvente inerte, se pueden ilustrar *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, un solvente mixto de los mismos y similares. Como reductor, se pueden ilustrar borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, borano de 2-picolina o similares. La temperatura de reacción suele ser de 0°C a temperatura de reflujo. El tiempo de reacción suele ser de 10 minutos a 7 días, variando en función de un material de partida usado, solvente y temperatura de reacción o similar.
- [0062]** Un compuesto representado por la fórmula (IK) se puede preparar, por ejemplo, mediante un procedimiento descrito en el Procedimiento 10 del Esquema 10.

[Fórmula 18]

Esquema 10



20

- [0063]** En la fórmula, W, R, Y, X^1 y U^3 tienen los mismos significados que se definieron anteriormente. El anillo A es un grupo que se selecciona del grupo que consiste en los puntos (a), (b), (c) y (d) anteriores. U^1 es un metileno que puede tener cualquier sustituyente seleccionado del grupo sustituyente α y U^2 es un metileno que puede tener cualquier sustituyente seleccionado del grupo sustituyente α . L^1 representa un grupo saliente tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo y similares.

Procedimiento 10

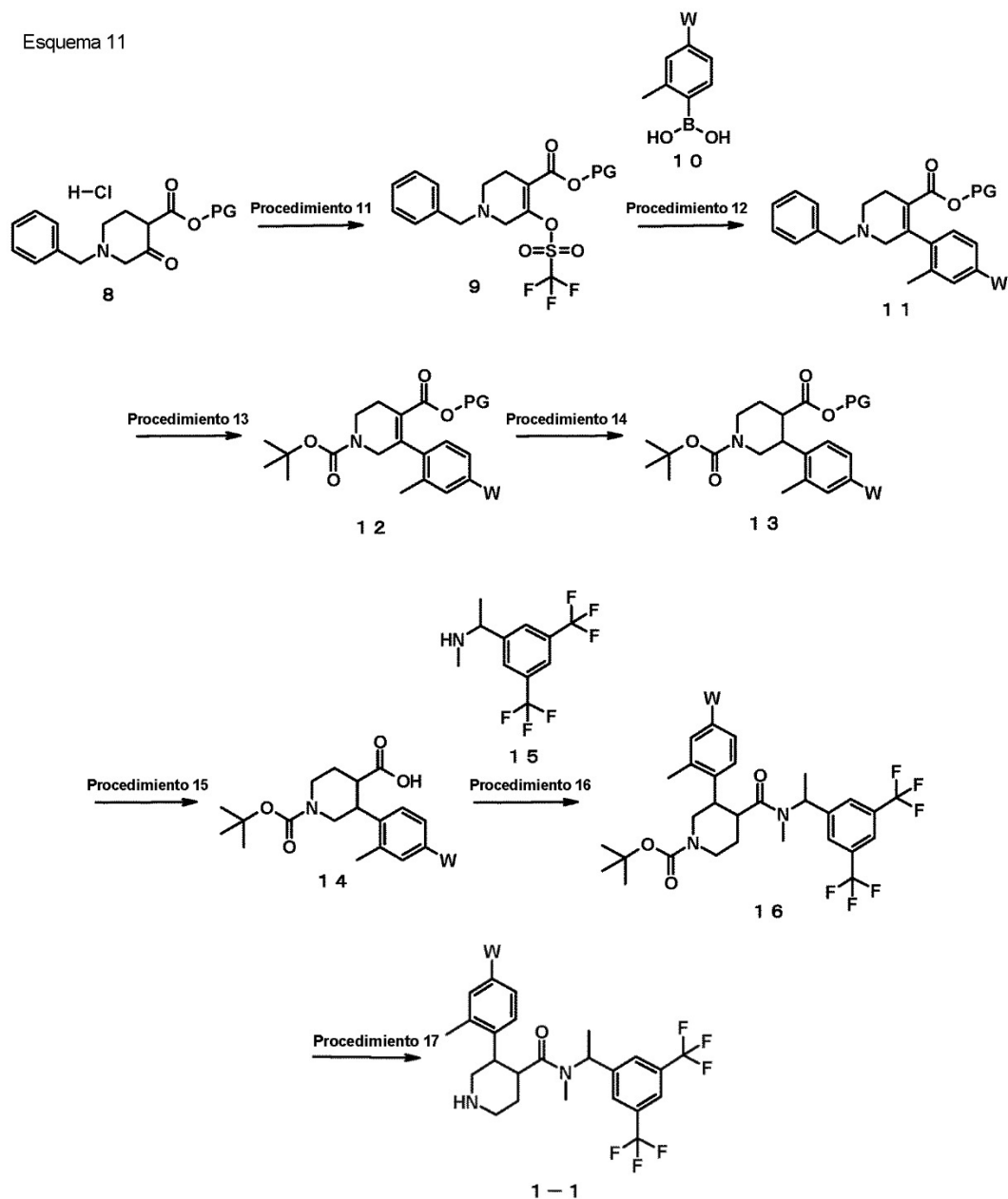
- [0064]** El Compuesto (IK) también puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto (1) con el Compuesto (7) en un solvente inerte en presencia o ausencia de una base. Como solvente inerte, se pueden ilustrar *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, un solvente mixto de los mismos y similares. Como base, se pueden ilustrar carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, trietilamina, piridina, *N,N*-diisopropilamina, 2,6-lutidina y 1,8-diazabicyclo [5.4.0]-7-undeceno y similares. La temperatura de reacción suele ser de 0°C a temperatura de reflujo. El tiempo de reacción suele ser de 30 minutos a 7 días, variando en función de un material de partida usado, solvente y temperatura de reacción o similar.

- [0065]** En el Compuesto (1), el Compuesto (1-1), donde X^1 es un átomo de carbono, se puede preparar, por ejemplo, mediante un procedimiento descrito en los Procedimientos 11 a 17 del Esquema 11.

40

[Fórmula 19]

Esquema 11



[0066] En la fórmula, W tiene los mismos significados que se definieron anteriormente. PG representa un grupo protector.

Procedimiento 11

[0067] El Compuesto (9) también se puede preparar haciendo reaccionar el Compuesto (8) con una base en un solvente inerte y a continuación haciendo reaccionar con un reactivo trifluorometanosulfonylo. Como solvente inerte, se pueden ilustrar *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, un solvente mixto de los mismos y similares. Como base, se pueden ilustrar trietilamina, piridina, *N,N*-diisopropiletilamina, 2,6-lutidina, 2,6-di-*tert*-butilpiridina, hidróxido de sodio, diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de potasio y similares. Como reactivo trifluorometanosulfonylo, se pueden ilustrar anhídrido trifluorometanosulfónico, *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonylimida), *N*-(5-cloro-2-piridil)triflimida y similares. La temperatura de reacción suele ser de -78°C a temperatura de reflujo. El tiempo de reacción suele ser de 10 minutos a 7 días, variando en función de un material de partida usado, solvente y temperatura de reacción o similar.

20 Procedimiento 12

[0068] El Compuesto (11) también se puede preparar llevando a cabo la reacción de acoplamiento del Compuesto (9) con el Compuesto (10) en un solvente inerte en presencia de una base y un catalizador de paladio. Como solvente inerte, por ejemplo, se pueden ilustrar *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, dimetil sulfóxido, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, etanol, agua y un solvente mixto de los mismos. Como base, por ejemplo, se pueden ilustrar carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, trietilamina, piridina, *N,N*-diisopropiletilamina, 2,6-lutidina y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno y similares. Como catalizador de paladio, se pueden ilustrar complejo 1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno-paladio (II) dicloruro-diclorometano (1:1), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y similares. La temperatura de reacción suele ser de 0°C a temperatura de reflujo. El tiempo de reacción suele ser de 30 minutos a 7 días, variando en función de un material de partida usado, solvente y temperatura de reacción o similar. La reacción de acoplamiento anterior también puede llevarse a cabo utilizando un reactor de microondas (Biotage). Cuando se utiliza un reactor de microondas, la reacción se lleva a cabo en el intervalo de presión: 1 a 30 bar, intervalo de potencia: 1 a 400 W, temperatura de reacción: temperatura ambiente a 300°C, y tiempo de reacción: un minuto a 1 día, que varía en función de un material de partida usado, disolvente y modelo o similar.

Procedimiento 13

[0069] El Compuesto (12) también se puede preparar desprotegiendo un grupo bencilo del Compuesto (11) y a continuación protegiéndolo con un grupo *terc-butoxicarbonilo*.

Procedimiento 14

[0070] El Compuesto (13) también se puede preparar mediante la reducción de olefinas del Compuesto (12) mediante un procedimiento de reducción catalítica o similar. El procedimiento de reducción catalítica se puede llevar a cabo, por ejemplo, permitiendo que el Compuesto (12) reaccione mediante el uso de un catalizador en una atmósfera de gas hidrógeno en un solvente inerte. Como solvente inerte, por ejemplo, se pueden ilustrar metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, ácido acético. Como catalizador, por ejemplo, se pueden ilustrar polvo de paladio y carbono, polvo de rodio y carbono, polvo de platino y carbono, óxido de platino (IV), polvo de platino y carbono dopado con vanadio. La temperatura de reacción suele estar a temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción suele ser de 30 minutos a 7 días, variando en función de un material de partida usado, solvente y temperatura de reacción o similar.

Procedimiento 15

[0071] El Compuesto (14) también se puede preparar mediante la realización de hidrólisis alcalina del Compuesto (13) en un solvente inerte. Como solvente inerte, se pueden ilustrar metanol, etanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, agua, un solvente mixto de los mismos y similares. Como base, se pueden utilizar hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, metóxido de sodio, etóxido de sodio y similares. La temperatura de reacción es, por lo general, de 0°C a temperatura de reflujo. El tiempo de reacción suele ser de 30 minutos a 7 días, variando en función de un material de partida usado, solvente y temperatura de reacción o similar. Alternativamente a la hidrólisis alcalina, el Compuesto (14) también se puede preparar llevando a cabo hidrólisis ácida o hidrógenolisis.

Procedimiento 16

[0072] El Compuesto (16) también se puede preparar haciendo reaccionar el Compuesto (14) con el Compuesto (15) mediante el uso de un reactivo de condensación en un solvente inerte. Como solvente inerte, se pueden ilustrar *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, un solvente mixto de los mismos y similares. Como base, se pueden ilustrar carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, trietilamina, piridina, *N,N*-diisopropiletilamina, 2,6-lutidina y 1,8-diazabicyclo [5.4.0]-7-undeceno y similares. Como reactivo de condensación, se pueden ilustrar CDI, HOBt, DCC, WSCD·HCl, PyBOP (marca registrada), PyBroP (marca registrada), HATU, HBTU y similares. La temperatura de reacción suele ser de 0°C a temperatura de reflujo. El tiempo de reacción suele ser de 30 minutos a 7 días, variando en función de un material de partida usado, solvente y temperatura de reacción o similar.

Procedimiento 17

[0073] El Compuesto (1-1) también se puede preparar desprotegiendo un grupo *terc-butoxicarbonilo* del Compuesto (16).

[0074] Los esquemas mencionados anteriormente son ejemplares para preparar compuestos representados por la fórmula (I) de la presente invención y intermedios sintéticos de los mismos. Los esquemas anteriores se pueden cambiar o modificar en esquemas que un experto en la materia puede comprender fácilmente.

[0075] En los esquemas anteriores, una sal del Compuesto (1) también puede usarse como material de partida en lugar del Compuesto (1). Cuando se utiliza la sal del Compuesto (1), la reacción también puede llevarse a cabo mediante la adición de una base y similares para su uso como una forma libre.

5 **[0076]** En los esquemas anteriores, cuando es necesario un grupo protector basado en la variación del grupo funcional, las operaciones de introducción y eliminación también pueden llevarse a cabo opcionalmente en combinación según un procedimiento general.

10 **[0077]** Los compuestos representados por la fórmula (I) de la presente invención y sus intermedios también se pueden aislar y purificar, si es necesario, según técnicas convencionales de aislamiento y purificación bien conocidas por un experto en la materia en el campo pertinente, tales como extracción de solventes, cristalización, recristalización, cromatografía, cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa o similares.

15 **[0078]** Los compuestos de la presente invención tienen una excelente actividad antagonista del receptor NK₁ y, por lo tanto, también se pueden utilizar como un agente para la prevención o tratamiento de diversas enfermedades mediadas por el receptor NK₁. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son útiles como agente antiemético, especialmente útiles como agente preventivo de síntoma gastrointestinal inducido por quimioterapia contra el cáncer (por ejemplo, cisplatino) (por ejemplo, náuseas y vómitos). Los compuestos preferibles de la presente invención no solo son útiles para náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia oncológica aguda, sino también
20 náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia oncológica retardada.

25 **[0079]** En una realización, los compuestos de la presente invención tienen una excelente actividad antagonista del receptor NK₁ y, por lo tanto, también se pueden utilizar como agente para la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios (PONV), náuseas y vómitos asociados con radioterapia, vómitos inducidos por morfina o mareo por movimiento, y el tratamiento de esquizofrenia, fobia social, ansiedad y depresión, alcoholismo, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, tos, asma, dermatitis atópica, psoriasis, prurito, dolor, migraña, tinnitus, hiperplasia prostática benigna, vejiga hiperactiva o incontinencia urinaria.

30 **[0080]** Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar en diversas formas de dosificación dependiendo de sus usos. Como tales formas de dosificación, por ejemplo, se pueden ilustrar polvos, gránulos, gránulos finos, jarabes secos, comprimidos, cápsulas, inyecciones, líquidos, ungüentos, supositorios y emplastos, que se administran por vía oral o parenteral.

35 **[0081]** Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar mediante el uso de un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos uno de un aditivo farmacéutico. Estas composiciones farmacéuticas se pueden formular mezclando, diluyendo o disolviendo con aditivos farmacéuticos adecuados tales como excipientes, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, diluyentes, tampones, agentes de tonicidad, conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes y similares, según un procedimiento de formulación convencional que
40 depende de sus formas de dosificación.

[0082] Cuando se utiliza una composición farmacéutica de la presente invención en la prevención o tratamiento, se decide apropiadamente que la dosificación de un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo depende de la edad, sexo, peso corporal, grado de
45 trastornos y tratamiento de cada paciente y similares. La dosis para un adulto puede decidirse dentro del intervalo de, por ejemplo, 0,1 a 1000 mg por día, 0,1 a 500 mg por día, 0,1 a 100 mg por día o 0,1 a 50 mg por día en el caso de la administración oral, y la dosis diaria puede dividirse en una, dos, tres o cuatro veces por día y administrarse. Y, la dosis para un adulto puede decidirse dentro del intervalo de, por ejemplo, 0,1 a 1000 mg por día, 0,1 a 500 mg por día, 0,1 a 100 mg por día o 0,1 a 50 mg por día en el caso de la administración parenteral, y la dosis diaria puede
50 dividirse en una, dos, tres o cuatro veces por día y administrarse.

[0083] Cuando se utiliza una composición farmacéutica de la presente invención en la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia contra el cáncer, este fármaco también se puede administrar antes de la administración de agentes antineoplásicos. Por ejemplo, el producto farmacéutico se puede administrar
55 inmediatamente antes de la administración hasta antes de una hora y media de la administración en quimioterapia, y después del segundo día, el producto farmacéutico también se puede administrar por la mañana.

[0084] En una realización, un compuesto representado por la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también se puede utilizar en combinación con cualquier otro medicamento
60 que no sea antagonista del receptor NK₁. Como tales, se pueden ilustrar otros medicamentos utilizados en combinación, por ejemplo, corticosteroide y agente antiemético antagonista del receptor 5-HT₃.

[0085] Cuando un compuesto representado por la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se utiliza en combinación con el otro medicamento, se puede administrar
65 como una formulación que comprende junto con estos ingredientes activos o como formulaciones cada una de las

cuales se formula por separado de cada ingrediente activo. Cuando se formulan por separado, estas formulaciones se pueden administrar por separado o simultáneamente.

- [0086]** Además, la dosificación del compuesto representado por la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede reducir dependiendo de la dosificación de los otros medicamentos utilizados en combinación.

EJEMPLOS

- [0087]** La presente invención se ilustra adicionalmente con más detalle a través de los siguientes Ejemplos de Referencia, Ejemplos y Ejemplos de Prueba. Sin embargo, la presente invención no está limitada a los mismos.

Ejemplo de Referencia 1

- 15** Ácido $\{4-[(S)-4-[(R)-1-(3,5\text{-Bistrifluorometilfenil})\text{etil}]\text{metilcarbamoil}]-3-(4\text{-fluoro-2-metilfenil})\text{piperazina-1-il}]\text{ciclohexil}\}\text{acético metil éster}$

- [0088]** Se agitó una solución de ácido (S)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)piperazina-1-carboxílico [(R)-1-(3,5-bistrifluorometilfenil)etil]metilamida metanosulfonato (1:1) (0,059 g), ácido 4-oxo-ciclohexil)acético metil éster (0,026 g) **20** y trietilamina (0,020 g) en tetrahidrofurano (3 mL) a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (0,042 g) y ácido acético (0,012 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se retiró a presión reducida. El producto bruto obtenido se **25** purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (0,050 g).

Ejemplos de Referencia 2 y 3

- 30** Ácido *cis*-4-Etoxicarbonilmetilciclohexanocarboxílico bencil éster (Ejemplo de Referencia 2) y ácido *trans*-4-etoxicarbonilmetilciclohexanocarboxílico bencil éster (Ejemplo de Referencia 3)

- [0089]** A una solución de ácido 4-etoxicarbonilmetilciclohexanocarboxílico (8,96 g) en diclorometano (50 mL) se agregó *N,N*-dimetilformamida (0,010 mL) y cloruro de oxalilo (10,62 g) gota a gota a la mezcla resultante a **35** temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se le añadió diclorometano y a continuación se concentró nuevamente. Este paso se repitió 3 veces. Al residuo obtenido se agregó diclorometano (50 mL) y trietilamina (6,35 g), y a la mezcla resultante se agregó alcohol bencílico gota a gota (5,43 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de **40** bicarbonato de sodio, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se retiró a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo) para proporcionar tanto el Ejemplo de Referencia 2 (2,51 g) como el Ejemplo de Referencia 3 (3,43 g). En la cromatografía anterior, el compuesto del Ejemplo de Referencia 2 se encontraba en el lado de baja polaridad, y el compuesto del Ejemplo de **45** Referencia 3 se encontraba en el lado de alta polaridad.

Ejemplo de Referencia 4

Ácido *cis*-4-etoxicarbonilmetilciclohexanocarboxílico

- 50** **[0090]** En una atmósfera de gas hidrógeno, se agitó una suspensión de ácido *cis*-4-etoxicarbonilmetilciclohexanocarboxílico bencil éster (2,51 g) y paladio sobre carbono al 10% (0,30 g, húmedo) en etanol (20 mL) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla Celite (marca registrada) y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,81 **55** g).

Ejemplo de Referencia 5

- [0091]** El compuesto del Ejemplo de Referencia 5 se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo **60** de Referencia 4 usando el material de partida correspondiente.

Ejemplo de Referencia 6

- 65** Ácido *cis*-{4-[(S)-4-[(R)-1-(3,5-bistrifluorometilfenil)etil]metilcarbamoil}-3-(4-fluoro-2-metilfenil)piperazina-1-carbonil]ciclohexil}acético etil éster

[0092] A una solución de ácido (S)-2-(4-fluoro-2-metilfenil) piperazina-1-carboxílico [(R)-1-(3,5-bistrifluorometilfenil)etil]metilamida metanosulfonato (0,059 g), ácido *cis*-4-etoxicarbonilmetilciclohexanocarboxílico (0,032 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,039 g) en *N,N*-dimetilformamida se le agregó O-(7-aza-benzotriazol-1-il) -
 5 *N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato (0,076 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó dos veces con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se retiró a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo =80/20-0/100) para proporcionar el compuesto del título (0,070 g).

10 Ejemplo de Referencia 7

[0093] El compuesto del Ejemplo de Referencia 7 se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 6 usando el material de partida correspondiente.

15 Ejemplo de Referencia 8

Ácido *cis*-(4-hidroximetilciclohexil)acético etil éster

20 **[0094]** En una atmósfera de gas argón, a una solución de ácido *cis*-4-etoxicarbonilmetilciclohexanocarboxílico (0,43 g) en tetrahidrofurano (10 mL) se agregó gota a gota complejo borano-tetrahidrofurano (1,0 mol/L en solución de tetrahidrofurano, 3,0 mL). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, se añadió agua a la mezcla a la misma temperatura. A la mezcla se le añadió salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se retiró a presión reducida. El
 25 producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo =60/40-0/100) para proporcionar el compuesto del título (0,33 g).

Ejemplo de Referencia 9

30 **[0095]** El compuesto del Ejemplo de Referencia 9 se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 8 usando el material de partida correspondiente.

Ejemplo de Referencia 10

35 Ácido *cis*-(4-formilciclohexil)acético etil éster

[0096] A una solución de ácido *cis*-(4-hidroximetilciclohexil)acético etil éster (0,33 g) en diclorometano (10 mL) se agregó periodinano Dess-Martin (0,85 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la mezcla resultante se lavó con solución
 40 acuosa de hidróxido de sodio 1,0 mol/L y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se retiró a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo =85/15-0/100) para proporcionar el compuesto del título (0,20 g).

Ejemplo de Referencia 11

45 **[0097]** El compuesto del Ejemplo de Referencia 11 se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 10 usando el material de partida correspondiente.

Ejemplo de Referencia 12 a 14

50 **[0098]** Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 12 a 14 se prepararon de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 1 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 15

55 Ácido *cis*-4-hidroximetilciclohexanocarboxílico metil éster

[0099] A una solución de ácido *cis*-ciclohexano-1,4-dicarboxílico monometil éster (1,0 g) en tetrahidrofurano (50 mL) se agregó complejo de borano-dimetilsulfuro (0,61 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la
 60 misma temperatura durante 15 minutos y a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadió metanol (0,17 g) a temperatura ambiente, y se agitó durante 20 minutos, y la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió metil *terc*-butil éter (30 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante un tiempo, y el material insoluble se retiró mediante filtración a través de una almohadilla Celite (marca registrada), y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió 1,0 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio,
 65 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó

sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se retiró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,87 g).

Ejemplo de Referencia 16

5

[0100] El compuesto del Ejemplo de Referencia 16 se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 15 usando el material de partida correspondiente.

Ejemplo de Referencia 17

10

Ácido *cis*-4-formilciclohexanocarboxílico metil éster

[0101] En una atmósfera de gas argón, a una solución de dimetilsulfóxido (0,90 g) en diclorometano (40 mL) se agregó cloruro de oxalilo (0,73 g) a -78°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se agregó gota a gota una solución de ácido *cis*-4-hidroxi**metilciclohexanocarboxílico** metil éster (0,83 g) en diclorometano (10 mL) a -78°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió trietilamina (2,43 g) a -78°C y se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1,0 mol/L (15 mL) bajo enfriamiento con hielo y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se retiró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,78 g).

Ejemplo de Referencia 18

[0102] El compuesto del Ejemplo de Referencia 18 se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 17 usando el material de partida correspondiente.

Ejemplos de Referencia 19 y 20

[0103] Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 19 y 20 se prepararon de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 1 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 21

Ácido {4-[(S)-4-[(R)-1-(3,5-bistrifluorometilfenil)etil]metilcarbamoil}-3-(4-fluoro-2-metilfenil)piperazina-1-ilmetil]fenil}acético metil éster

[0104] A una solución de ácido (S)-2-(4-fluoro-2-metilfenil) piperazina-1-carboxílico [(R)-1-(3,5-bistrifluorometilfenil)etil]metilamida metanosulfonato (0,080 g) en *N,N*-dimetilformamida (0,32 mL) se le agregó *N,N*-diisopropiletetilamina (0,039 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó una solución de ácido (4-bromometilfenil)acético metil éster (0,036 g) en *N,N*-dimetilformamida (0,15 mL) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice aminopropilado (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (0,086 g).

Ejemplo de Referencia 22

Ácido 4-etoxicarbonilmetilpiperidina-1-carboxílico 4-nitrofenil éster

50

[0105] A una solución de ácido piperidin-4-ilacético etil éster (0,20 g) en tetrahidrofurano (18 mL) se agregó cloroformiato de 4-nitrofenilo (0,26 g) y trietilamina (0,36 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (0,33 g).

Ejemplo de Referencia 23

Ácido {1-[(S)-4-[(R)-1-(3,5-bistrifluorometilfenil)etil]metilcarbamoil}-3-(4-fluoro-2-metilfenil)piperazina-1-carbonil]piperidin-4-il}acético etil éster

60

[0106] A una solución de ácido (S)-2-(4-fluoro-2-metilfenil) piperazina-1-carboxílico [(R)-1-(3,5-bistrifluorometilfenil)etil]metilamida metanosulfonato (0,051 g) en *N,N*-dimetilformamida (0,50 mL) se le agregó trietilamina (0,017 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió ácido 4-etoxicarbonilmetilpiperizina-1-carboxílico 4-nitrofenil éster (0,043 g) a

temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 120°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice aminopropilado (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo de Referencia 24

Ácido 3-[(S)-4-[[[(R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil]metilcarbamoil]-3-(4-fluoro-2-metilfenil)piperazina-1-il metil]bíciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico metil éster

[0107] A una solución de ácido (S)-2-(4-fluoro-2-metilfenil) piperazina-1-carboxílico [(R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil]metilamida metanosulfonato (0,12 g) y ácido 3-formilbíciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico metil éster (0,049 g) en tetrahidrofurano (5,3 mL) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,055 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,090 g) y ácido acético (0,026 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice aminopropilado (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (0,048 g).

Ejemplo de Referencia 25

Ácido 1-bencil-5-(4-fluoro-2-metilfenil) -1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-carboxílico etil éster

[0108] A una suspensión de hidruro de sodio (60%, 0,67 g) en *N,N*-dimetilformamida (15 mL) se agregó ácido 1-bencil-3-oxopiperizina-4-carboxílico etil éster clorhidrato (2,0 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió *N-fenilbis* (trifluorometanosulfonimida) (2,64 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se retiró a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo =91/9-50/50) para proporcionar ácido 1-bencil-5-trifluorometanosulfonilo-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-carboxílico etil éster (2,82 g). En una atmósfera de gas argón, a una mezcla de ácido 1-bencil-5-trifluorometanosulfonilo-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-carboxílico etil éster (2,82 g), ácido 4-fluoro-2-metilfenilborónico (1,55 g), tolueno (20 mL) y agua (2 mL) se le agregaron tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,39 g) y carbonato de potasio (0,93 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se retiró a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo =91/9-50/50) para proporcionar el compuesto del título (2,29 g).

Ejemplo de Referencia 26

Ácido 5-(4-fluoro-2-metilfenil) -1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-carboxílico etil éster clorhidrato

[0109] A una solución de ácido 1-bencil-5-(4-fluoro-2-metilfenil) -1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-carboxílico etil éster (2,29 g) en acetato de etilo (20 mL) se le agregó una solución de cloruro de hidrógeno (solución de acetato de etilo 4,0 mol/L, 1,78 mL) a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió *n*-hexano (20 mL) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se secaron a presión reducida para proporcionar el producto bruto. A la mezcla del producto bruto, se agregó etanol (75 mL) y metanol (15 mL) paladio al 10% sobre carbono (0,8 g, húmedo) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de gas hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla Celite (marca registrada) y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,98 g).

Ejemplo de Referencia 27

Ácido 5-(4-fluoro-2-metilfenil)-3,6-dihidro-2*H*-piridina-1,4-dicarboxílico 1-*terc*-butil 4-etil éster

[0110] A una solución de ácido 5-(4-fluoro-2-metilfenil) -1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-carboxílico etil éster clorhidrato (1,94 g) y trietilamina (1,44 g) en acetonitrilo (50 mL) se le agregó *di-terc*-butil dicarbonato (2,12 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró

a presión reducida. Al residuo se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se retiró a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo =95/5-50/50) para proporcionar el compuesto del título (1,70 g).

5

Ejemplo de Referencia 28

Ácido 3-(4-fluoro-2-metilfenil) piperidina-1,4-dicarboxílico *1-terc-butil 4-etil éster*

- 10 **[0111]** En una atmósfera de gas hidrógeno, se agitó una suspensión de ácido 5-(4-fluoro-2-metilfenil) -3,6-dihidro-2*H*-piridin-1,4-dicarboxílico *1-terc-butil-4-etil éster* (1,69 g) y óxido de platino (IV) (0,21 g) en ácido acético (8 mL) a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla Celite (marca registrada) y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió tolueno y a continuación el solvente se retiró azeotrópicamente dos veces. Al residuo se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se retiró a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo =95/5-50/50) para proporcionar el compuesto del título (0,62 g).

20 Ejemplo de Referencia 29

Ácido 3-(4-Fluoro-2-metilfenil)piperidina-1,4-dicarboxílico *1-terc-butil éster*

- [0112]** A una solución de ácido 3-(4-fluoro-2-metilfenil)piperizina-1,4-dicarboxílico *1-terc-butil 4-etil éster* (0,62 g) en metanol (8 mL) se le agregó metóxido de sodio (solución de metanol al 28%, 0,66 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron 1,0 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio (5,1 mL) y tetrahidrofurano (20 mL), y la mezcla se agitó a 60°C durante la noche. A la mezcla de reacción se añadieron 1,0 mol/L de ácido clorhídrico (10 mL) y salmuera, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó dos veces con agua y salmuera dos veces, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se retiró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,59 g).

Ejemplo de Referencia 30

35 [(S)-1-(3,5-Bistrifluorometilfenil)etil]metilamina D-(+)-malato

- [0113]** En una atmósfera de gas argón, a una solución de 1-(3,5-bistrifluorometilfenil)etanona (10,25 g) en metanol (15 mL) se agregó metilamina (9,8 mol/L de solución de metanol, 10,2 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A la mezcla de reacción se le añadió borohidruro de sodio (0,95 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió borohidruro de sodio (0,58 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se retiró a presión reducida para proporcionar el residuo. Al residuo obtenido se agregó acetato de etilo (90 mL) para disolver, y a la mezcla se agregó ácido L-(-)-malico (4,83 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche. La suspensión obtenida se agitó bajo enfriamiento por hielo durante 3 horas. Después de que los cristales se recogieron mediante filtración, se agregó una solución acuosa saturada de carbonato de sodio al filtrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se retiró a presión reducida para proporcionar el residuo. A una solución del residuo en acetato de etilo (55 mL) se agregó ácido D-(+)-malico (3,21 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se secaron a presión reducida. Los cristales brutos obtenidos se disolvieron calentando en acetato de etilo (65 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se enfrió con hielo durante 1,5 horas. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se secaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (4,76 g).

Ejemplo de Referencia 31

60 Ácido (3*S*,4*S*)-4-[[[(S)-1-(3,5-bistrifluorometilfenil)etil]metilcarbamoil]-3-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidin-1-carboxílico *terc-butil éster*

- [0114]** A [(S)-1-(3,5-bistrifluorometilfenil)etil]metilamina D-(+)-malato (1,03 g) se le agregó una solución de carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el

solvente se retiró a presión reducida. Después de disolver el residuo en *N,N*-dimetilformamida, se agregaron ácido 3-(4-fluoro-2-metilfenil) piperizina-1,4-dicarboxílico 1-*tert*-butil éster (0,57 g), *N,N*-diisopropiletilamina (0,66 g) y O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato (1,29 g) a la mezcla a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se retiró a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo =95/5-50/50) para proporcionar el compuesto del título (0,39 g).

10 Ejemplo de Referencia 32

Ácido (3*S*,4*S*)-3-(4-fluoro-2-metilfenil) piperidina-4-carboxílico [(*S*)-1-(3,5-bis(trifluorometilfenil)etil) metilamida clorhidrato

- 15 **[0115]** A una solución de ácido (3*S*, 4*S*) -4-{ [(*S*)-1-(3,5-bis(trifluorometilfenil) etil) metilcarbamoil]-3-(4-fluoro-2-metilfenil) piperizina-1-carboxílico *tert*-butil éster (0,39 g) en etanol (5 mL) se agregó una solución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (0,66 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50°C durante 5 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el solvente se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron acetato de etilo y éter dietílico, y a continuación los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se secaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,23 g).

Ejemplos de Referencia 33 a 35

- 25 **[0116]** Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 33 a 35 se prepararon de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 1 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 1

- 30 Ácido {4-[(*S*)-4-[(*R*)-1-(3,5-Bis(trifluorometilfenil)etil)metilcarbamoil]-3-(4-fluoro-2-metilfenil)piperazina-1-il]ciclohexil} acético

- 35 **[0117]** A una mezcla de ácido {4-[(*S*)-4-[(*R*)-1-(3,5-bis(trifluorometilfenil)etil)metilcarbamoil]-3-(4-fluoro-2-metilfenil)piperazina-1-il]ciclohexil}acético metil éster (0,043 g), tetrahidrofurano (1 mL), metanol (1 mL) y agua (0,3 mL) se agregó hidróxido de litio monohidratado (0,014 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1,0 mol/L (0,33 mL) y agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,03 g).

Ejemplo 2

- 40 Ácido *cis*-{4-[(*S*)-4-[(*R*)-1-(3,5-Bis(trifluorometilfenil)etil)metilcarbamoil]-3-(4-fluoro-2-metilfenil)piperazina-1-carbonil]ciclohexil}acético

- 45 **[0118]** A una mezcla de ácido *cis*-{4-[(*S*)-4-[(*R*)-1-(3,5-bis(trifluorometilfenil)etil)metilcarbamoil]-3-(4-fluoro-2-metilfenil)piperazina-1-carbonil]ciclohexil}acético etil éster (0,066 g), tetrahidrofurano (1 mL), metanol (1 mL) y agua (0,3 mL) se le agregó hidróxido de litio monohidratado (0,048 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1,0 mol/L (1,15 mL) y agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,06 g).

50 Ejemplo 3

- 55 Ácido *trans*-{4-[(*S*)-4-[(*R*)-1-(3,5-Bis(trifluorometilfenil)etil)metilcarbamoil]-3-(4-fluoro-2-metilfenil)piperazina-1-carbonil]ciclohexil}acético

- 60 **[0119]** A una mezcla de ácido *trans*-{4-[(*S*)-4-[(*R*)-1-(3,5-bis(trifluorometilfenil)etil)metilcarbamoil]-3-(4-fluoro-2-metilfenil)piperazina-1-carbonil]ciclohexil}acético etil éster (0,062 g), tetrahidrofurano (1 mL), metanol (1 mL) y agua (0,3 mL) se le agregó hidróxido de litio monohidratado (0,019 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1,0 mol/L (0,45 mL) y agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,04 g).

Ejemplo 4

- 65 Ácido *cis*-{4-[(*S*)-4-[(*R*)-1-(3,5-Bis(trifluorometilfenil)etil)metilcarbamoil]-3-(4-fluoro-2-metil fenil)piperazina-1-

ilmetil]ciclohexil} acético

- [0120]** A una mezcla de ácido *cis*-{4-[(S)-4-[(R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil]metilcarbamoil}-3-(4-fluoro-2-metilfenil) piperazina-1-ilmetil]ciclohexil}acético etil éster (0,062 g), tetrahidrofurano (1 mL), metanol (1 mL) y agua (0,3 mL) se le agregó hidróxido de litio monohidratado (0,019 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1,0 mol/L (0,46 mL) y agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,06 g).

10 Ejemplo 5

Ácido *trans*-{4-[(S)-4-[(R)-1-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etil]metilcarbamoil}-3-(4-fluoro-2-metilfenil)piperazina-1-ilmetil]ciclohexil} acético

- [0121]** A una mezcla de ácido *trans*-{4-[(S)-4-[(R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil]metilcarbamoil}-3-(4-fluoro-2-metilfenil) piperazina-1-ilmetil]ciclohexil}acético etil éster (0,065 g), tetrahidrofurano (1 mL), metanol (1 mL) y agua (0,3 mL) se le agregó hidróxido de litio monohidratado (0,020 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1,0 mol/L (0,45 mL) y agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,06 g).

Ejemplo 6

- Ácido 4-[(S)-4-[(R)-1-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etil]metilcarbamoil}-3-(4-fluoro-2-metilfenil)piperazina-1-il]ciclohexanocarboxílico

- [0122]** A una mezcla de ácido 4-[(S)-4-[(R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil]metilcarbamoil}-3-(4-fluoro-2-metilfenil)piperazina-1-il]ciclohexanocarboxílico etil éster (0,040 g), tetrahidrofurano (1 mL), metanol (1 mL) y agua (0,3 mL) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (0,026 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 días. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2,0 mol/L (0,50 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,036 g).

Ejemplo 7

- Ácido *cis*-4-[(S)-4-[(R)-1-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etil]metilcarbamoil}-3-(4-fluoro-2-metilfenil)piperazina-1-ilmetil]ciclohexanocarboxílico

- [0123]** A una mezcla de ácido *cis*-4-[(S)-4-[(R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil]metilcarbamoil}-3-(4-fluoro-2-metilfenil) piperazina-1-ilmetil]ciclohexanocarboxílico metil éster (0,053 g), tetrahidrofurano (1 mL), metanol (1 mL) y agua (0,3 mL) se agregó hidróxido de litio monohidratado (0,035 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 días. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2,0 mol/L (0,50 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,040 g).

45 Ejemplo 8

Ácido *trans*-4-[(S)-4-[(R)-1-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etil]metilcarbamoil}-3-(4-fluoro-2-metilfenil)piperazina-1-ilmetil]ciclohexanocarboxílico

- [0124]** A una mezcla de ácido *trans*-4-[(S)-4-[(R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil]metilcarbamoil}-3-(4-fluoro-2-metilfenil) piperazina-1-ilmetil]ciclohexanocarboxílico metil éster (0,058 g), tetrahidrofurano (1 mL), metanol (1 mL) y agua (0,3 mL) se agregó hidróxido de litio monohidratado (0,038 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 días. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2,0 mol/L (0,50 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,052 g).

Ejemplo 9

- Ácido {4-[(S)-4-[(R)-1-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etil]metilcarbamoil}-3-(4-fluoro-2-metilfenil)piperazina-1-ilmetil]fenil} acético

- [0125]** A una mezcla de ácido {4-[(S)-4-[(R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil]metilcarbamoil}-3-(4-fluoro-2-metilfenil)piperazina-1-ilmetil]fenil} acético metil éster (0,084 g), tetrahidrofurano (1 mL), metanol (0,5 mL) y agua (0,5 mL) se agregó hidróxido de litio monohidratado (0,016 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 11 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2,0 mol/L (0,19 mL) y agua, y la

mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,081 g).

Ejemplo 10

5

Ácido $\{1-[(S)-4-[(R)-1-(3,5\text{-Bistrifluorometilfenil})\text{etil}]\text{metilcarbamoil}]-3-(4\text{-fluoro-2-metilfenil})\text{piperazina-1-carbonil}]\text{piperidin-4-il}\}\text{acético}$

[0126] A una mezcla de ácido $\{1-[(S)-4-[(R)-1-(3,5\text{-bistrifluorometilfenil})\text{etil}]\text{metilcarbamoil}]-3-(4\text{-fluoro-2-metilfenil})\text{piperazina-1-carbonil}]\text{piperizin-4-il}\}$ acético etil éster (0,11 g), tetrahidrofurano (1,6 mL), metanol (0,8 mL) y agua (0,8 mL) se agregó hidróxido de litio monohidratado (0,021 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2,0 mol/L (0,25 mL) y agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,10 g).

15

Ejemplo 11

Ácido $3-[(S)-4-[(R)-1-(3,5\text{-Bistrifluorometilfenil})\text{etil}]\text{metilcarbamoil}]-3-(4\text{-fluoro-2-metilfenil})\text{piperazina-1-ilmetil}]\text{biciclo}[1.1.1]\text{pentano-1-carboxílico}$

20

[0127] A una mezcla de ácido $3-[(S)-4-[(R)-1-(3,5\text{-bistrifluorometilfenil})\text{etil}]\text{metilcarbamoil}]-3-(4\text{-fluoro-2-metilfenil})\text{piperazina-1-ilmetil}]\text{biciclo}[1.1.1]\text{pentano-1-carboxílico}$ metil éster (0,048 g), tetrahidrofurano (1 mL), metanol (0,5 mL) y agua (0,5 mL) se le agregó hidróxido de litio monohidratado (0,010 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2,0 mol/L (0,12 mL) y agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,050 g).

25

Ejemplo 12

Ácido $\{4-[(3S,4S)-4-[(S)-1-(3,5\text{-Bistrifluorometilfenil})\text{etil}]\text{metilcarbamoil}]-3-(4\text{-fluoro-2-metilfenil})\text{piperidin-1-il}]\text{ciclohexil}\}\text{acético}$

30

[0128] A una mezcla de ácido $\{4-[(3S,4S)-4-[(S)-1-(3,5\text{-bistrifluorometilfenil})\text{etil}]\text{metilcarbamoil}]-3-(4\text{-fluoro-2-metilfenil})\text{piperidin-1-il}]\text{ciclohexil}\}$ acético metil éster (0,042 g), tetrahidrofurano (1 mL), metanol (1 mL) y agua (0,3 mL) se agregó hidróxido de litio monohidratado (0,020 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1,0 mol/L (0,47 mL) y agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,030 g).

35

Ejemplo 13

Ácido $cis-4-[(3S,4S)-4-[(S)-1-(3,5\text{-Bistrifluorometilfenil})\text{etil}]\text{metilcarbamoil}]-3-(4\text{-fluoro-2-metilfenil})\text{piperidin-1-ilmetil}]\text{ciclohexil}\}\text{acético}$

40

[0129] A una mezcla de ácido $cis-4-[(3S,4S)-4-[(S)-1-(3,5\text{-bistrifluorometilfenil})\text{etil}]\text{metilcarbamoil}]-3-(4\text{-fluoro-2-metilfenil})\text{piperidin-1-ilmetil}]\text{ciclohexil}\}$ acético etil éster (0,035 g), tetrahidrofurano (1 mL), metanol (1 mL) y agua (0,3 mL) se le agregó hidróxido de litio monohidratado (0,011 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1,0 mol/L (0,26 mL) y agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,020 g).

45

Ejemplo 14

Ácido $trans-4-[(3S,4S)-4-[(S)-1-(3,5\text{-Bistrifluorometilfenil})\text{etil}]\text{metilcarbamoil}]-3-(4\text{-fluoro-2-metilfenil})\text{piperidin-1-ilmetil}]\text{ciclohexil}\}\text{acético}$

50

[0130] A una mezcla de ácido $trans-4-[(3S,4S)-4-[(S)-1-(3,5\text{-bistrifluorometilfenil})\text{etil}]\text{metilcarbamoil}]-3-(4\text{-fluoro-2-metilfenil})\text{piperidin-1-ilmetil}]\text{ciclohexil}\}$ acético etil éster (0,039 g), tetrahidrofurano (1 mL), metanol (1 mL) y agua (0,3 mL) se le agregó hidróxido de litio monohidratado (0,012 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1,0 mol/L (0,29 mL) y agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,030 g).

55

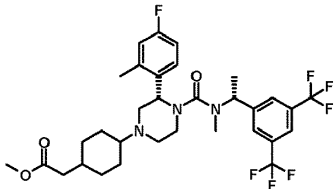
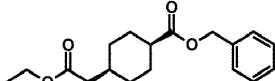
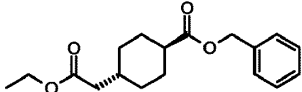
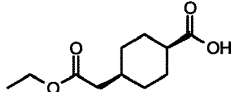
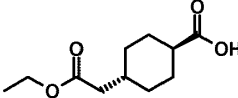
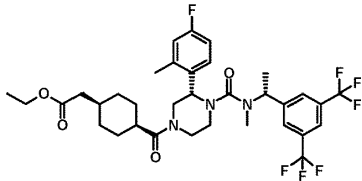
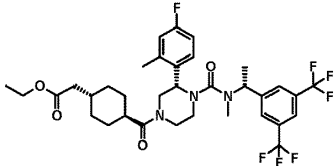
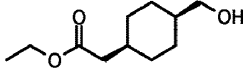
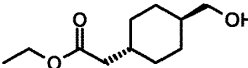
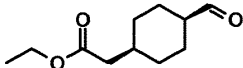
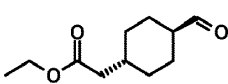
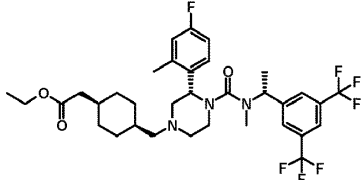
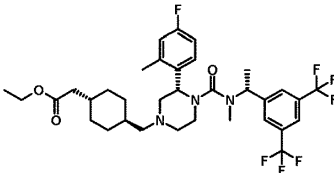
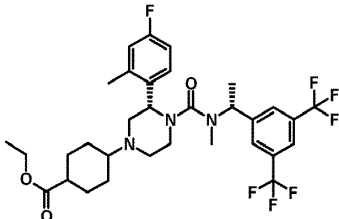
[0131] Las Tablas 1 a 6 muestran las estructuras químicas de los compuestos anteriores de los Ejemplos de Referencia 1 a 35, y las estructuras químicas y las propiedades físicas de los compuestos anteriores de los Ejemplos 1 a 14. Las abreviaturas en estas Tablas: "Ref No.", "Ex No.", "Str.", "Datos físicos", "¹H-RMN" y "CDCl₃" representan

60

el número de ejemplo de referencia, el número de ejemplo, la estructura química, la propiedad física, el espectro de resonancia magnética nuclear de protones y el cloroformo-dl, respectivamente. Y, "MS" representa espectrometría de masas y "ESI_APCI" indica que se midió mediante el procedimiento de ionización múltiple del procedimiento de ionización por electropulverización, procedimiento de ionización química a presión atmosférica, respectivamente.

5

[Tabla 1]

Ej. No.	Str.	Ej. No.	Str.
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	

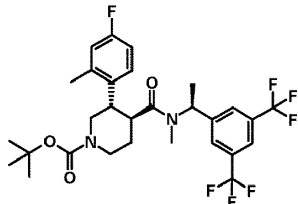
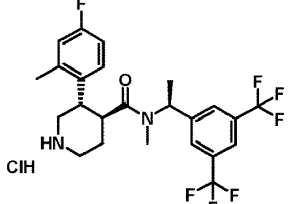
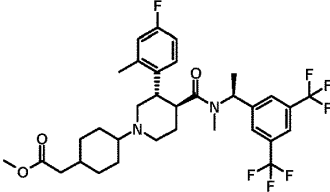
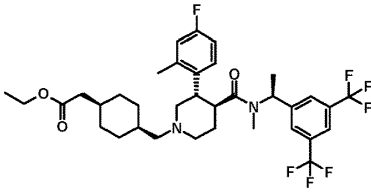
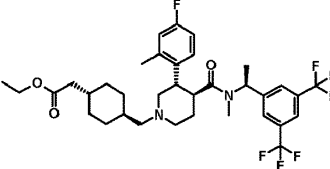
[Tabla 2]

Ej. No.	Str.	Ej. No.	Str.
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	

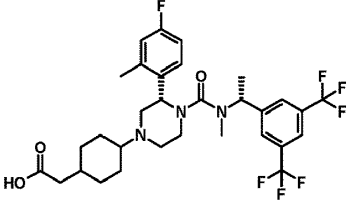
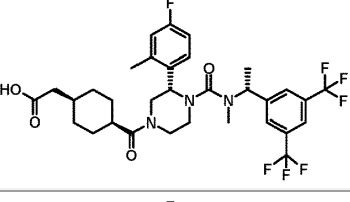
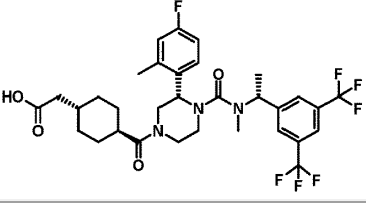
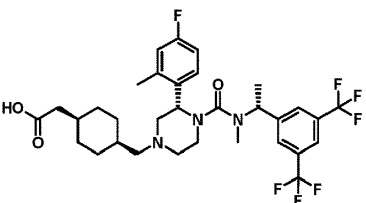
[Tabla 3]

Ej. No.	Str.	Ej. No.	Str.
27		28	
29		30	

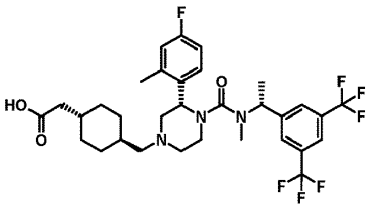
(continuación)

Ej. No.	Str.	Ej. No.	Str.
31		32	
33		34	
35			

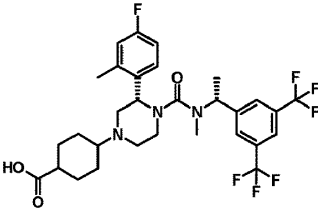
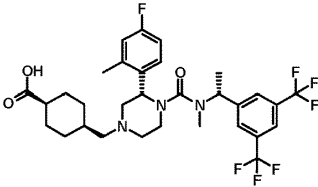
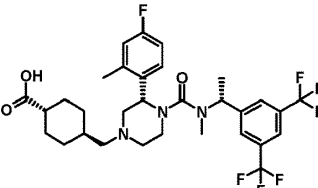
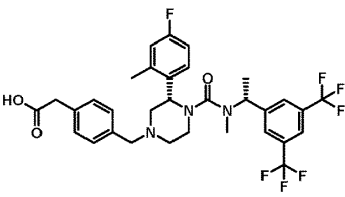
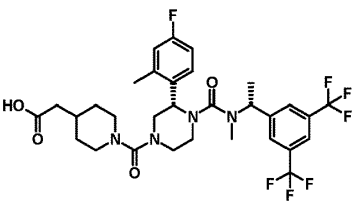
[Tabla 4]

Ej. No.	Str.	Datos físicos
1		MS (ESI_APCI, m/z): 632(M+H) ⁺
2		MS (ESI_APCI, m/z): 660(M+H) ⁺
3		MS (ESI_APCI, m/z): 660(M+H) ⁺
4		MS (ESI_APCI, m/z): 646(M+H) ⁺

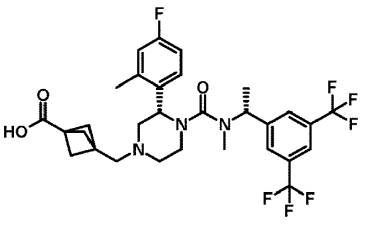
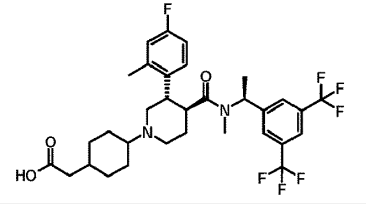
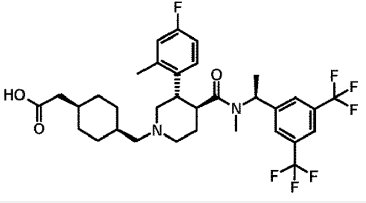
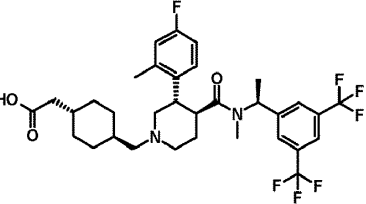
(continuación)

Ej. No.	Str.	Datos físicos
5		MS (ESI_APCI, m/z): 646(M+H) ⁺

[Tabla 5]

Ej. No.	Str.	Datos físicos
6		MS (ESI_APCI, m/z): 618(M+H) ⁺
7		MS (ESI_APCI, m/z): 632 (M+H) ⁺
8		MS (ESI_APCI, m/z): 632(M+H) ⁺
9		¹ H-RMN δ ppm (CDCl ₃): 1,48 (3 H, d, J=7.0 Hz), 2,20-3,80 (16 H, m), 4,60-4,80 (1H, m), 5,4 0-5,55 (1H, m), 6,70-6,90 (2 H, m), 7,15-7,45 (5H, m), 7,6 0 (2H, s), 7,77 (1H, s) MS (ESI_APCI, m/z): 640(M+H) ⁺
10		MS (ESI_APCI, m/z): 661 (M+H) ⁺

[Tabla 6]

Ej. No.	Str.	Datos físicos
11		$^1\text{H-RMN } \delta \text{ ppm (CDCl}_3\text{): 1,49 (3 H, d, J=6,8 Hz), 1,95-3,35 (20 H, m), 4,60-4,80 (1H, m), 5,4 0-5,60 (1H, m), 6,70-6,95 (2 H, m), 7,25-7,40 (1H, m), 7,6 1 (2H, s), 7,79 (1H, s) MS (ESI_APCI, m/z): 616(M+H)^+$
12		MS (ESI_APCI, m/z): 631(M+H) ⁺
13		MS (ESI_APCI, m/z): 645 (M+H) ⁺
14		MS (ESI_APCI, m/z): 645(M+H) ⁺

Ejemplo de Prueba 1

5 Afinidad para el receptor NK₁ humano(1) Preparación del vector de expresión del receptor NK₁ humano

- [0132]** La PCR se realizó usando ADNc cerebral derivado de tejido normal adulto humano (BioChain) como
- 10 plantilla, con el cebador directo de SEQ ID NO:1 y el cebador inverso de SEQ ID NO:2, usando una enzima PCR, PrimeSTAR Max DNA Polymerase o PrimeSTAR GXL DNA Polymerase (marca registrada, Takara Bio). El producto amplificado se insertó en un plásmido (pCR-BluntII-TOPO (marca registrada), Life Technologies) utilizando Zero Blunt PCR Cloning Kit (marca registrada, Life Technologies). Por un procedimiento general, *Escherichia coli* One Shot TOP10 células competentes, Life Technologies) se transformó por el plásmido en el que se había insertado el producto
- 15 amplificado. Las células de *Escherichia coli* se cultivaron en un medio de agar LB que contenía 50 µg/mL de kanamicina durante un día. Después del cultivo, se seleccionó una colonia y se cultivó en un medio LB que contenía 50 µg/mL de kanamicina. Después del cultivo, el plásmido se purificó usando el kit de minipreparación de plásmido Quantum Prep (Bio-Rad). El plásmido se digirió dos veces durante aproximadamente 2 horas usando enzimas de restricción, *Xho*I y *Hind*III (New England Biolabs). A continuación, se realizó electroforesis usando gel de agarosa al
- 20 1%, y el fragmento que se escindió se recogió y purificó usando TaKaRa RICOCHIP (Takara Bio). Por separado, también se purificó un plásmido de *Escherichia coli* que había sido transformado por un vector (pcDNA3.1(-) (marca registrada), Life Technologies), y el plásmido se digirió dos veces durante alrededor de 2 horas usando enzimas de restricción, *Xho*I e *Hind*III (New England Biolabs). A continuación, se realizó electroforesis usando gel de agarosa al 1%, y el vector que se escindió se recogió y purificó usando TaKaRa RICOCHIP (Takara Bio). El fragmento cortado
- 25 de pCR-Blunt-II y el vector pcDNA3.1(-) tratado con las enzimas de restricción se ligaron usando el kit de ligadura de ADN <Mighty Mix> (Takara Bio). Por un procedimiento general, *Escherichia coli* (células competentes One Shot TOP10, Life Technologies) se transformó por el plásmido obtenido por la ligadura. Las células de *Escherichia coli* se cultivaron en un medio de agar LB que contenía 50 µg/mL de ampicilina durante un día. Después del cultivo, se seleccionó una colonia y se cultivó en un medio LB que contenía 50 µg/mL de ampicilina, y a continuación se purificó
- 30 el plásmido usando el kit de minipreparación de plásmido Quantum Prep (Bio-Rad). La secuencia de nucleótidos que

codifica proteínas (SEQ ID NO: 3) del plásmido obtenido fue completamente idéntica a la secuencia de nucleótidos (NM_001058.3) del receptor de taquiquinina humano 1 (TACR1, NK1R) registrada en una base de datos conocida (NCBI). Por lo tanto, se confirmó que la secuencia génica clonada era la secuencia de nucleótidos del receptor NK₁ humano y que la secuencia de aminoácidos que se traduciría era el receptor NK₁ humano. El pcDNA3.1(-) (marca registrada) en el que se insertó la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 3 se utilizó como plásmido de expresión del receptor NK₁ humano.

(2) Preparación de células que expresan el receptor NK₁ humano

10 (2-1) Cultivo de células 293T

[0133] Utilizando un medio D-MEM líquido (medio Eagle modificado por Dulbeccos) (glucosa baja, que contiene L-glutamina, Wako Pure Chemical Industries) complementado con una solución antibiótica de penicilina-estreptomicina (Life Technologies, concentración final de penicilina de 100 U/mL y concentración final de estreptomina de 100 µg/mL) y suero fetal bovino (concentración final de 10%), se cultivaron células 293T (RIKEN) en una incubadora en la condición de gas CO₂ al 5% a 37°C.

(2-2) Subcultivo de células 293T

[0134] Se lavaron células casi confluentes con PBS (solución salina tamponada con fosfato, Wako Pure Chemical Industries), se separaron usando tripsina-EDTA al 0,05% (Life Technologies) y se suspendieron en el medio líquido. La suspensión celular se diluyó con el medio líquido anterior de tal manera que la relación de propagación se convirtió en 1:10, y a continuación las células se cultivaron.

(2-3) Preparación para células que expresan el receptor NK₁ humano

25

[0135] Las células confluentes se lavaron con PBS, se separaron usando tripsina-EDTA al 0,05% (Life Technologies) y se suspendieron en un medio D-MEM líquido (glucosa baja, que contiene L-glutamina, Wako Pure Chemical Industries) complementado con suero fetal bovino (concentración final de 10%). La suspensión celular se diluyó con el medio líquido y las células se sembraron en los pocillos de una microplaca de 96 pocillos recubierta con poli-D-lisina (BD Biocoat (marca registrada), Nippon Becton Dickinson) a una densidad de 5×10^4 células/pocillo y un volumen de medio líquido de 100 µL/pocillo. Después de la siembra, las células se cultivaron en una incubadora bajo la condición de gas CO₂ al 5% a 37°C durante alrededor de 4 a 5 horas, y las células a transfectar con el plásmido de expresión del receptor NK₁ humano se prepararon de este modo.

35 (2-4) Transfección del plásmido de expresión del receptor NK₁ humano en células 293T

[0136] Para la transfección del plásmido de expresión del receptor NK₁ humano, se utilizó Lipofectamine 2000 (marca registrada, Life Technologies). El plásmido de expresión del receptor NK₁ humano se diluyó con Medio de Suero Reducido I Opti-MEM (marca registrada) (Life Technologies) a una concentración que dio como resultado 0,2 µg/25 µL/pocillo. Al mismo tiempo, Lipofectamine 2000 (marca registrada, Life Technologies) se diluyó con Medio de Suero Reducido I Opti-MEM (marca registrada) (Life Technologies) a una concentración que dio como resultado 0,4 µL/25 µL/pocillo y se incubó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después de 5 minutos, para formar un complejo de plásmido de expresión del receptor NK₁ humano/Lipofectamine 2000, el plásmido de expresión del receptor NK₁ humano diluido y la Lipofectamine 2000 diluida se mezclaron y se incubaron a temperatura ambiente durante 20 a 25 minutos. Después de la incubación, se agregaron 50 µL/pocillo de la solución compleja a las células a transfectar con el plásmido de expresión del receptor NK₁ humano, y las células se cultivaron en una incubadora bajo la condición de gas CO₂ al 5% a 37°C durante alrededor de 48 horas. Las células que se cultivaron durante 48 horas se utilizaron para los ensayos como células que expresan el receptor NK₁ humano.

50 (3) Medición de la afinidad de unión al receptor NK₁ humano

(3-1) Preparación de la fracción de membrana a partir de células que expresan el receptor NK₁ humano

[0137] Se prepararon células que expresan el receptor NK₁ humano en un matraz de cultivo de 175 cm² (Nippon Becton Dickinson). La formación de un complejo del plásmido de expresión del receptor NK₁ humano y Lipofectamine 2000 se realizó mediante el cálculo de la relación de área de cultivo y el aumento de la escala del procedimiento descrito en el 2-4 anterior mediante la relación. Las células que expresan el receptor NK₁ humano se recogieron en una solución tampón para la preparación de la fracción de membrana (Tris 50 mM (Wako Pure Chemical), cloruro de sodio 120 mM (Wako Pure Chemical Industries), cloruro de potasio 5 mM (Wako Pure Chemical Industries), ácido etilendiaminotetraacético 1 mM (Sigma), 0,002 mg/mL de quimostatina (Peptide Institute), 0,04 mg/bacitracina (Wako Pure Chemical Industries), 0,005 mg/mL de fosforamidón (Peptide Institute) y fluoruro de fenilmetilsulfonilo 0,5 mM (Wako Pure Chemical Industries), pH 7,4) y se centrifugó a 1.880 g durante 10 minutos, y el sedimento celular se suspendió en la solución tampón para la preparación de la fracción de membrana. Después de congelar y descongelar las células una vez, las células se homogeneizaron usando un homogeneizador tipo Dounce (enfriado en hielo, 1000 rpm, 20 veces). La suspensión celular homogeneizada se centrifugó a 20.000 rpm durante 10 minutos, y el

sobrenadante se retiró para obtener sedimento celular. El sedimento celular se suspendió nuevamente en la solución tampón para la preparación de la fracción de membrana y se homogeneizó usando un homogeneizador tipo Dounce (enfriado en hielo, 1000 rpm, 30 veces). La suspensión celular se centrifugó a 20.000 rpm durante 10 minutos, y el sobrenadante se retiró para obtener sedimento celular. La misma homogeneización y centrifugación se repitieron 5 nuevamente, y se obtuvo el sedimento celular final. El sedimento celular final se suspendió en una solución tampón para la prueba de unión al receptor (Tris 50 mM (Wako Pure Chemical Industries), cloruro de manganeso 3 mM (Wako Pure Chemical Industries), 0,002 mg/mL de quimostatina (Peptide Institute), 0,04 mg/bacitracina (Wako Pure Chemical Industries) y albúmina de suero bovino al 0,02% (Sigma), pH 7,4), y la concentración de proteína se midió usando el Kit de Ensayo de Proteínas BCA (Pierce).

10

(3-2) Prueba de unión al receptor

[0138] La solución tampón para la prueba de unión al receptor se dispensó a los pocillos de una placa de ensayo de 96 pocillos (Greiner) a 22,5 µL/pocillo. Las soluciones de DMSO de un compuesto de prueba, que se prepararon a una concentración 80 veces mayor usando sulfóxido de dimetilo al 100% (DMSO), se agregaron a los 15 pocillos a 2,5 µL/pocillo (concentraciones finales de 1 nM a 100 nM), y las soluciones se mezclaron. Como ligando radiomarcado, se utilizó ¹²⁵I-sustancia P (sustancia P, [¹²⁵I]Tyr⁸-, PerkinElmer). La ¹²⁵I-sustancia P se diluyó con la solución tampón para la prueba de unión al receptor a una concentración que dio como resultado 125 pmol/25 µL/pocillo y se agregó a la placa de ensayo de 96 pocillos, y las soluciones se mezclaron. La fracción de membrana 20 preparada a partir de las células que expresan el receptor NK₁ humano se diluyó con la solución tampón para la prueba de unión al receptor a una concentración que resultó en 8 a 10 µg/pocillo, se suspendió hasta que la suspensión se convirtió en un estado homogéneo que la suspensión podía fluir a través de una aguja de inyección 27G suavemente y a continuación se agregó a la placa de ensayo de 96 pocillos a 150 µL/pocillo. A continuación, la placa se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos mientras se agitaba la placa. Las soluciones de reacción se filtraron por 25 succión a través de una placa de filtro multitamiz de 96 pocillos (Millipore) que se había tratado previamente con polietilenimina al 0,3%, y la reacción se terminó lavando con una solución de lavado (Tris 50 mM y albúmina de suero bovino al 0,02%, pH cuatro veces. El fondo de la microplaca se secó a 60°C, y a continuación se dispensaron 100 µL/pocillo de MicroScint 20 (PerkinElmer) a los pocillos. La parte superior de la placa se selló con TopSeal A (PerkinElmer), y la placa se agitó durante 5 a 10 minutos. A continuación, las radiactividades se midieron con TopCount 30 NXT (marca registrada) (PerkinElmer). La radiactividad de cada pocillo se calculó restando la radiactividad del pocillo al que se añadió apreptant 10 µM (unión no específica). Se calculó la velocidad de unión (%) de ¹²⁵I-sustancia P = (la radiactividad del grupo al que se añadió el compuesto de prueba) / (la radiactividad del grupo al que se añadió el vehículo) x100, y a continuación se graficó la velocidad de unión (%) contra la concentración del compuesto de prueba, y se calculó el logaritmo inverso de la concentración requerida para la inhibición del 50%, pIC₅₀, mediante el uso de 35 Microsoft Excel (marca registrada, Microsoft Corporation). Los resultados se muestran en la Tabla 7. En la tabla, Ej. No. significa el número del Ejemplo, y pIC₅₀ significa logaritmo inverso de la concentración requerida para la inhibición del 50%.

(4) Resultados

40

[0139]

[Tabla 7]

Ej. No.	pIC ₅₀
1	8,65
2	8,86
3	8,85
4	9,07
5	9,07
6	8,77
7	8,69
8	8,73
9	8,81
10	8,93
11	8,72

(continuación)

Ej. No.	pIC ₅₀
12	9,55
13	9,19
14	8,87

[0140] Como se muestra en la Tabla 7, se demostró que los compuestos de la presente invención exhiben una afinidad de unión elevada para el receptor NK₁ humano.

5 Ejemplo de Prueba 2

Efecto inhibitor sobre el receptor NK₁ humano

(1) Preparación de células que expresan el receptor NK₁ humano

10

[0141] Las células que expresan el receptor NK₁ humano se prepararon mediante los mismos procedimientos que los descritos en 2-3 y 2-4 del Ejemplo de Prueba 1.

(2) Estudio sobre el efecto inhibitor en el aumento de la concentración intracelular de calcio

15

[0142] Las células que expresan el receptor NK₁ humano se lavaron con 300 µL/pocillo de una solución de lavado (solución salina equilibrada HEPES/Hanks 20 mM (HBSS) pH 7,3). Se agregó a los pocillos un indicador de calcio fluorescente (Fluo-4 Direct Calcium Assay Kit, Life Technologies, que contenía probenecid 0,42 mM y albúmina de suero bovino al 0,1%, preparado según el protocolo del producto) a 150 µL/pocillo, y la placa se incubó a 37°C durante 30 minutos en una incubadora. A continuación, las soluciones de DMSO de un compuesto de prueba, que se prepararon a una concentración 80 veces mayor usando sulfóxido de dimetilo al 100% (DMSO), se agregaron a los pocillos a 2,5 µL/pocillo (concentraciones finales de 0,1, 1 y 10 µM), y las soluciones se mezclaron. A continuación, la placa se incubó adicionalmente a 37°C durante 30 minutos en una incubadora. Después de 30 minutos, las concentraciones intracelulares de calcio se midieron inmediatamente. Las concentraciones de calcio intracelular se midieron cada una como una señal fluorescente usando FDSS (marca registrada) 7000 (Hamamatsu Photonics). Una solución de sustancia P (Peptide Institute, Inc.) que se preparó a 0,4 µM o 4 µM usando un tampón de ensayo (HEPES/Hanks Balanced Salt Solution (HBSS) 20 mM pH 7,3 que contiene 0,1% de albúmina de suero bovino) se agregó automáticamente a cada pocillo a 50 µL/pocillo (concentración final de 0,1 o 1 µM) 10 segundos después de comenzar la lectura, y la señal fluorescente se midió hasta 120 segundos.

20

[0143] La concentración de calcio intracelular (%) de las células a las que se añadió un compuesto de prueba se calculó mediante la ecuación a continuación, donde la señal fluorescente del grupo al que se añadió el vehículo (DMSO) se consideró como 100%, y la señal fluorescente antes de la adición de la sustancia P se consideró como 0%.

25

Concentración de calcio intracelular (%) = (señal fluorescente del grupo de adición del compuesto de prueba) / (Señal fluorescente del grupo de adición del vehículo) x100

[0144] La concentración intracelular de calcio (%) calculada se consideró como la actividad agonista restante de la sustancia P (Sustancia P-Respuesta Restante: SPRR). Los resultados se muestran en la Tabla 8. En la tabla, Ej. No. significa el número del Ejemplo. SPRR (%) significa el valor obtenido cuando la concentración de la sustancia P fue 0,1 µM y la concentración del compuesto fue 1 µM.

45 (3) Resultados

[0145]

[Tabla 8]

Ej. No.	SPRR (%)
1	15
2	25
3	50
4	2,1
5	8,9

(continuación)

Ej. No.	SPRR (%)
6	14
7	6,6
8	14
9	38
10	30
11	24
12	4,9
13	4,1
14	1 4

[0146] Como se muestra en la Tabla 8, se demostró que los compuestos de la presente invención exhiben una actividad antagonista del receptor NK₁ humano.

5 Ejemplo de Prueba 3

Efecto inhibitor sobre CYP3A4

[0147] Se preparó la solución de dimetilsulfóxido (DMSO) del compuesto de prueba con una concentración 1000 veces mayor que la concentración de evaluación y se preparó una solución de reacción diluyendo la solución. La reacción enzimática se realizó incubando en una solución tampón de fosfato de potasio (pH 7,4) que contenía 1 µM a 10 µM de compuesto de prueba, 3,2 mM de cloruro de magnesio, 0,2 pmol de CYP3A4 humano (BD Biosciences), 0,5 mM de fosfato de dinucleótido adenina de nicotinamida reducido (NADPH) y 3 µM de Luciferina-IPA (Promega) a 37°C durante 10 minutos. El volumen de la solución de reacción fue de 50 µL/pocillo. El grupo de preincubación de 30 minutos se incubó a 37°C durante 30 minutos antes de añadir el sustrato, la solución Luciferina-IPA (12,5 µL/pocillo). Al final de la reacción enzimática, se añadieron a los pocillos 50 µL/pocillo de un reactivo de detección de luciferina (Promega) y la placa se dejó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación, las intensidades de emisión se midieron con Infinite M1000 (TECAN) y las actividades enzimáticas (%) con respecto al valor del grupo al que no se añadió el compuesto de prueba. Como ejemplo comparativo, aprepitant, que es un antagonista del receptor NK₁, se analizó de la misma manera.

[0148] La prueba se midió mediante el procedimiento de prueba anterior y los resultados se muestran en la Tabla 9 cuando la concentración del compuesto de prueba fue de 10 µM. En la tabla, Ej. N° significa el número de Ejemplo, y Preincubación (30 min) (%) significa las actividades enzimáticas (%) de los grupos de preincubación de 30 minutos usando los compuestos de prueba.

[Tabla 9]

Ej. No.	Preincubación (30 min) (%)
4	18
5	21
13	18
14	15
Aprepitant	1,3

[0149] Como se muestra en la Tabla 9, se demostró que las actividades inhibitoras de CYP3A4 de los compuestos de la presente invención se reducen en comparación con las de aprepitant. Por lo tanto, se espera que los compuestos de la presente invención tengan menos interacciones fármaco-fármaco basadas en el efecto inhibitor sobre CYP3A4 que aprepitant.

35 Ejemplo de Prueba 4

Efecto sobre pisada

(1) Efecto sobre pisada

[0150] La solución del compuesto de prueba se preparó disolviendo el compuesto de prueba en un vehículo (una mezcla de 50% *N,N*-dimetilacetamida (Wako Pure Chemical Industries), 30% propilenglicol (Wako Pure Chemical Industries), 4% 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina (Wako Pure Chemical Industries) y 16% agua destilada).

5

[0151] Se anestesió un jerbo macho (SLC de Japón) con isoflurano y se administraron 0,3 mg/kg de un compuesto de prueba de la vena yugular. Después de 4 horas, GR73632 (5 pmol/5 μ L de solución salina), que es un agonista del receptor NK₁, se administró en el ventrículo cerebral en la parte 1 mm lateral y 4,5 mm por debajo del bregma en la cabeza, bajo anestesia con isoflurano. Después de la administración, el jerbo se trasladó a una jaula de observación, y se midió el período de pisadas durante 30 minutos después de la recuperación del reflejo de enderezamiento. Como ejemplo comparativo, aprepitant, que es un antagonista del receptor NK₁, se analizó de la misma manera. La tasa de inhibición de pisada (%) de cada compuesto de prueba se calculó mediante la siguiente ecuación.

15 Tasa de inhibición de pisada (%) = $\{1 - (\text{Periodo de pisada cuando el compuesto de prueba se administró}) / (\text{Periodo de pisada cuando se administró el solvente})\} \times 100$

(2) Medición de las concentraciones del fármaco

20 **[0152]** Después de terminar la colocación de los pies, la laparotomía se realizó inmediatamente bajo anestesia con éter, y se tomó una muestra de sangre de la vena cava abdominal. Al mismo tiempo, se extrajo el cerebro. Mediante un análisis cuantitativo utilizando cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC/MS), se midieron las concentraciones del compuesto de prueba en el plasma y el cerebro.

25 (3) Resultados

[0153] Los efectos sobre la pisada se midieron mediante el procedimiento de prueba anterior y los resultados se muestran en la Tabla 10. En la tabla, Ej. No. significa el número del Ejemplo. Inhibición (%) significa la tasa de inhibición de la pisada y Conc. (nM) significa la concentración de fármaco en el cerebro.

30

[Tabla 10]

Ej. No.	Inhibición (%)	Conc. (nM)
4	100	162
5	100	181

[0154] Como se muestra en la Tabla 10, los compuestos de la presente invención se penetraron en el sistema nervioso central y exhibieron una excelente actividad antagonista del receptor NK₁ también in vivo.

Aplicación Industrial

[0155] Los compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tienen una excelente actividad antagonista del receptor NK₁ y, por lo tanto, también son útiles como agente para la prevención o el tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia contra el cáncer.

TEXTO LIBRE DE LISTADO DE SECUENCIAS

45 <Listado de Secuencias 1>

[0156] SEQ ID NO: 1 es la secuencia de cebador directo que se utilizó para la amplificación de ADN de SEQ ID NO: 3.

50 <Listado de Secuencias 2>

[0157] SEQ ID NO: 2 es la secuencia de cebador inverso que se utilizó para la amplificación de ADN de SEQ ID NO: 3.

55 LISTADO DE SECUENCIAS

[0158]
<110> Kissei Pharmaceutical CO., Ltd.

60 <120> Antagonistas del receptor NK₁

<130> PCT-A1614-00

<150> JP2015-238122

5 <151> 2015/12/07

<160> 3

<170> Versión de PatentIn 3.5

10 <210> 1

<211> 28

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> cebador directo

<400> 1

20 tacctcgaga gatagtaggg cttaccg 28

<210> 2

<211> 28

25 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cebador inverso

30 <400> 2

gccaagcttc taggagagca cattggag 28

35 <210> 3

<211> 1224

<212> ADN

<213> Homo sapiens

40 <400> 3

atggataacg tctctcccggt ggactcagac ctctcccca acatctccac taacacctcg 60

gaacccaatc agttcgtgca accagcctgg caaattgtcc tttgggcagc tgcctacacg 120

gtcattgtgg tgacctctgt ggtgggcaac gtggtagtga tgtggatcat cttagccac 180

aaaagaatga ggacagtgac gaactatctt ctggtgaacc tggccttcgc ggaggcctcc 240

atggctgcat tcaatacagt ggtgaacttc acctatgctg tccacaacga atggtactac 300

ggcctgttct actgcaagtt ccacaacttc tttcccatcg ccgctgtctt cgccagtatc 360

tactccatga cggctgtggc ctttgatagg tacatggcca tcatacatcc cctccagccc 420

cggctgtcag ccacagccac caaagtggtc atctgtgtca tctgggtcct ggctctcctg 480

ctggccttcc ccaggggcta ctactcaacc acagagacca tgcccagcag agtcgtgtgc 540

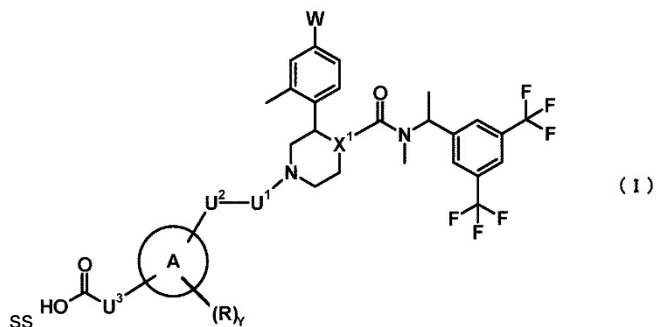
ES 2 813 596 T3

atgatcgaat ggccagagca tccgaacaag atttatgaga aagtgtacca catctgtgtg	600
actgtgctga tctacttcct cccctgctg gtgattggct atgcatacac cgtagtgga	660
atcacactat gggccagtga gatccccggg gactcctctg accgctacca cgagcaagtc	720
tctgccaagc gcaaggtggt caaaatgatg attgtcgtgg tgtgcacctt cgccatctgc	780
tggctgccct tccacatctt cttcctcctg ccctacatca acccagatct ctacctgaag	840
aagtttatcc agcaggtcta cctggccatc atgtggctgg ccatgagctc caccatgtac	900
aaccccatca tctactgctg cctcaatgac aggttccgtc tgggcttcaa gcatgccttc	960
cggtgctgcc cttcatcag cgccggcgac tatgaggggc tggaaatgaa atccaccgg	1020
tatctccaga ccagggcag tgtgtacaaa gtcagccgcc tggagaccac catctccaca	1080
gtggtggggg cccacgagga ggagccagag gacggcccca aggccacacc ctcgtcctg	1140
gacctgacct ccaactgctc ttcacgaagt gactccaaga ccatgacaga gagcttcagc	1200
ttctcctcca atgtgctctc ctag	1224

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):

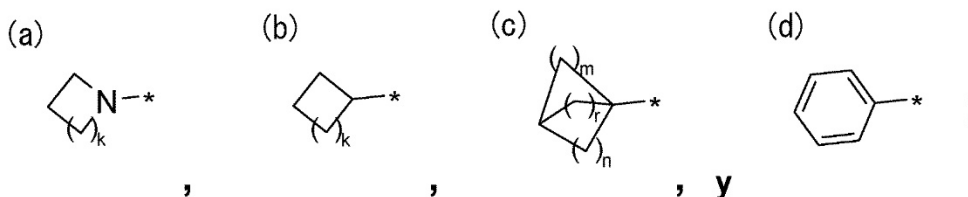
[Fórmula 1]



donde

W es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;
el anillo A es un grupo que se selecciona del grupo que consiste en los siguientes (a) a (d):

[Fórmula 2]



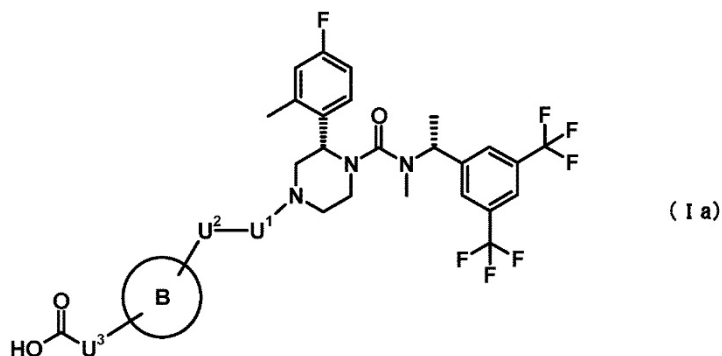
donde

enlace con * es un sitio de unión al U²;
k representa un número entero de 1 a 5;
r es 1 o 2;
m y n son independientemente 1, 2 o 3;
X¹ es N;
R es metilo, hidroxi o un átomo de halógeno;
Y es 0, 1, o 2;
cuando Y es 2, dos R son opcionalmente diferentes entre sí;
U¹, U² y U³ son cada uno independientemente un enlace simple, carbonilo o un metileno que puede tener cualquier grupo seleccionado del grupo sustituyente α;
cuando el anillo A es un grupo representado por el (a) anterior, uno de U¹ o U² es carbonilo; el grupo sustituyente α es un grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxi, un alquilo C₁₋₆ y un alcoxi C₁₋₆;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde W es un átomo de flúor.

3. El compuesto representado por la fórmula (Ia) según la reivindicación 2:

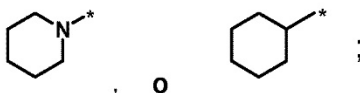
[Fórmula 3]



donde

el anillo B es un grupo representado por la siguiente fórmula:

[Fórmula 4]



donde

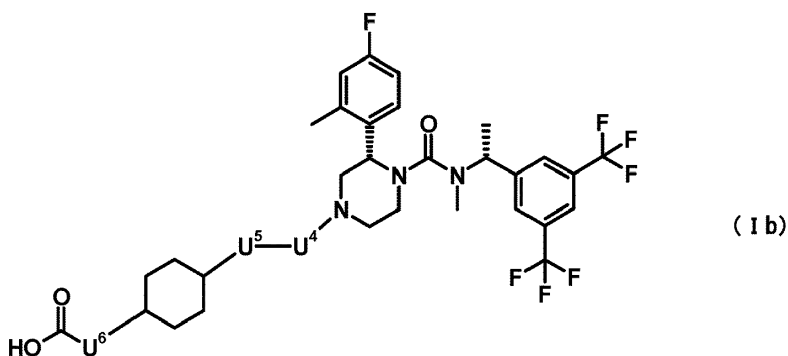
enlace con * es un sitio de unión al U²;

U¹, U² y U³ tienen el mismo significado que se describe en la reivindicación 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto representado por la fórmula (Ib) según la reivindicación 3:

[Fórmula 5]



donde

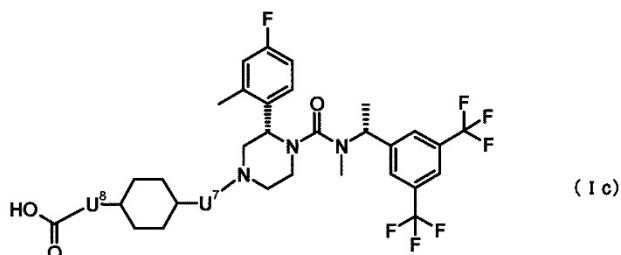
U⁴, U⁵ y U⁶ son cada uno independientemente un enlace simple o un metileno que puede tener cualquier sustituyente seleccionado del grupo sustituyente α;

el grupo sustituyente α tiene el mismo significado que se describe en la reivindicación 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto representado por la fórmula (Ic) según la reivindicación 4:

[Fórmula 6]



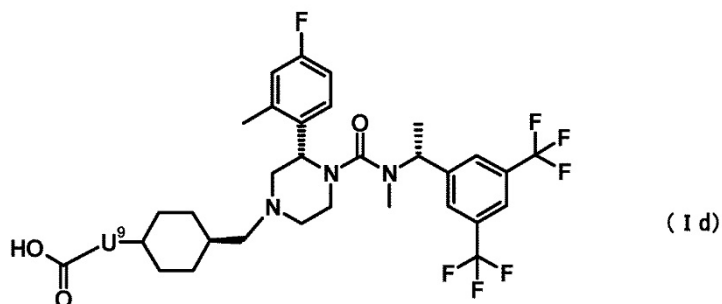
donde

U⁷ y U⁸ son cada uno independientemente un enlace simple o un metileno que puede tener cualquier sustituyente seleccionado del grupo sustituyente β;

- 5 el grupo sustituyente β es un grupo que consiste en un átomo de flúor y metilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto representado por la fórmula (Id) según la reivindicación 5:

[Fórmula 7]

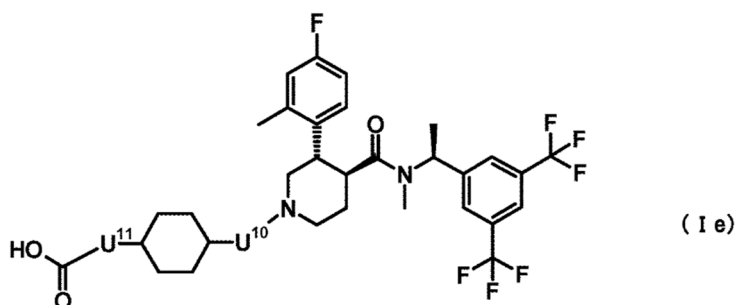


donde

U⁹ es un enlace simple o metileno;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto representado por la fórmula (Ie):

[Fórmula 8]



donde

U¹⁰ y U¹¹ son cada uno independientemente un enlace simple o metileno;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. La composición farmacéutica según la reivindicación 8, para su uso en la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia contra el cáncer.