



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 549**

51 Int. Cl.:

C07D 207/08 (2006.01) **C07D 207/09** (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) **A61K 31/40** (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01) **A61K 31/416** (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) **A61P 25/16** (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01) **A61P 25/28** (2006.01)
C07D 207/36 (2006.01) **C07D 207/48** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07847099 .4**

96 Fecha de presentación : **02.11.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2081890**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.07.2009**

54

Título: **Arilsulfonil, pirrolidinas como inhibidores de 5-HT6.**

30

Prioridad: **09.11.2006 US 858106 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.05.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.05.2011

73

Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72

Inventor/es: **López Tapia, Francisco Javier;**
Lowrie, Jr., Lee Edwin y
Nitzan, Dov

74

Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 358 549 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

Arilsulfonil pirrolidinas como inhibidores de 5-HT6

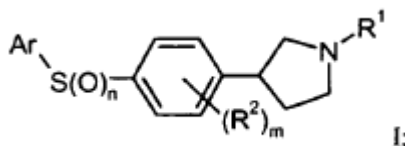
- 5 Esta invención está relacionada con compuestos de pirrolidina sustituidos, y las composiciones asociadas para utilizar como agentes terapéuticos, y con los métodos de preparación de los mismos.

Las acciones de la 5-hidroxitriptamina (5-HT) como principal neurotransmisor modulador en el cerebro están mediadas a través de una serie de familias de receptores denominadas 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5, 5-HT6, y 5-HT7. Basándose en un nivel alto de mRNA del receptor 5-HT6 en el cerebro, se ha establecido que el receptor 5-HT6 puede ser importante en la patología y tratamiento de trastornos del sistema nervioso central. En particular, los ligandos selectivos de 5-HT2 y de 5-HT6 se han identificado como potencialmente útiles en el tratamiento de ciertos trastornos del SNC como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ansiedad, depresión, depresión maníaca, psicosis, epilepsia, trastornos obsesivo compulsivos, trastornos de humor, migraña, enfermedad de Alzheimer (aumento de la memoria cognitiva), trastornos del sueño, trastornos alimentarios como anorexia, bulimia y obesidad, ataques de pánico, acatisia, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA), trastorno por déficit de atención (TDA), abandono del consumo de sustancias de abuso como cocaína, etanol, nicotina y benzodiazepinas, esquizofrenia, y también trastornos asociados con lesiones medulares y/o daños en la cabeza como hidrocefalia. Se espera también que dichos compuestos sean útiles en el tratamiento de ciertos trastornos gastrointestinales (GI) como trastorno del intestino funcional. Véase por ejemplo, B.L. Roth et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1994, 268, páginas 1403-14120, D. R. Sibley et al., Mol. Pharmacol., 1993, 43, 320-327, A.J. Sleight et al., Neurotransmission, 1995, 11, 1-5, y A. J. Sleight et al., Serotonin ID Research Alert, 1997, 2(3), 115-8.

La patente WO 2004/035047 está relacionada con derivados de 4-piperazinilo indol con afinidad por el receptor 5-HT6, WO 2005/014578 está relacionada con derivados de fenilsulfonilo útiles como antipsicóticos y la patente US 2002/037892 está relacionada con bis-arilsulfonas útiles para el tratamiento de enfermedades o trastornos del sistema nervioso central.

Mientras que se han descrito algunos moduladores de 5-HT6 y 5-HT2A, continua habiendo una necesidad de compuestos útiles para modular el receptor 5-HT6, el receptor 5-HT2A, o ambos.

La invención proporciona compuestos con la fórmula I:



- 35 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en el que:
 m es de 0 a 4;
 n es de 0 a 2;
 Ar es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
 R¹ es:
 40 hidrógeno;
 alquilo-C₁₋₆;
 hetero-alquilo-C₁₋₆; o
 -(CH₂)_p-X-(CH₂)_q-R^a;
 en el que:
 45 X es -C(O)- o -SO₂-;
 p y q cada uno independientemente es 0 o 1; y
 R^a es:
 alquilo-C₁₋₆;
 alcoxi-C₁₋₆;
 50 halo-alquilo-C₁₋₆;
 halo-alcoxi-C₁₋₆;
 hidroxilo;
 amino;
 N-alquilamino-C₁₋₆; o
 55 N,N-di-alquilamino-C₁₋₆; y
 cada R² es independientemente:
 halo;
 alquilo-C₁₋₆;
 halo-alquilo-C₁₋₆;
 60 halo-alcoxi-C₁₋₆;

- alcoxi-C₁₋₆;
 hidroxi;
 hetero-alquilo-C₁₋₆;
 ciano;
 5 nitro;
 amino;
 N-alquilamino-C₁₋₆;
 N, N-di-alquilamino-C₁₋₆;
 hidroxi-alcoxi-C₁₋₆;
 10 -O-C(O)-CH(NH₂)alquilo-C₁₋₆; o
 -(CH₂)₄-Y-(CH₂)_s-Z-(CH₂)_t-Q-(CH₂)_u-R^b;
 en el que
- r, s, t y u cada uno independientemente es 0 o 1;
 Y y Q cada uno independientemente es -O-, -NR^c- o un enlace;
 15 Z es -C(O)- o -SO₂-;
 R^b es:
 hidrógeno;
 alquilo-C₁₋₆;
 halo-alquilo-C₁₋₆;
 20 halo-alcoxi-C₁₋₆;
 alcoxi-C₁₋₆;
 hidroxi;
 hetero-alquilo-C₁₋₆;
 ciano;
 25 amino;
 alquilamino-C₁₋₆; o
 N, N-di-alquilamino-C₁₋₆; y
- R^c es:
 30 hidrógeno; o
 alquilo-C₁₋₆.

La invención proporciona además composiciones que comprenden, métodos para fabricar y métodos para utilizar los compuestos en cuestión.

- 35 La invención proporciona compuestos arilsulfonil pirrolidina sustituidos, composiciones asociadas, métodos de preparación, y su uso para la fabricación de medicamentos para la prevención y tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central (SNC) y trastornos del tracto gastrointestinal.

Definiciones

- 40 A no ser que se indique de otra manera, los siguientes términos utilizados en esta solicitud, incluyendo la especificación y reivindicaciones, poseen las definiciones dadas a continuación. Deberá apreciarse que, tal como se utiliza en la especificación y las reivindicaciones anexadas, las formas singulares "un/uno/una," y "el/la" incluye las formas plurales a menos que el contexto claramente lo indique de otra manera.

- 45 "Agonista" se refiere a un compuesto que aumenta la actividad de otro compuesto o lugar de receptor.

- 50 "Alquilo" significa la porción de hidrocarburo monovalente recto o ramificado saturado, que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que posee de uno a doce átomos de carbono. "Alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo o porción de uno a seis átomos de carbono, es decir, alquilo C₁-C₆. Ejemplos de grupos alquilo incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, dodecilo, y similares.

- 55 "Alquilenilo" significa un radical hidrocarburo recto saturado divalente de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo ramificado saturado divalente de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno, y similares.

- 60 "Alquenileno" significa un radical hidrocarburo recto no saturado divalente de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo ramificado saturado divalente de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, etenileno (-CH=CH-), 2,2-dimetiletetileno, propenileno, 2-metilpropenileno, butenileno, pentenileno, y similares.

"Alcoxi" significa una porción con la fórmula -OR, en el que R es una porción alquilo tal como se ha definido aquí. Ejemplos de alcoxi porciones incluye, pero no se limita a, metoxi, etoxi, isopropoxi, y similares.

- 65 "Alcoxialquilo" significa una porción con la fórmula -R'-R", en el que R' es alquilenilo y R" es alcoxi tal como se ha definido aquí. Ejemplos de grupos alcoxialquilo incluye, a modo de ejemplo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 1-metil-2-

metoxietilo, 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo, y 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo.

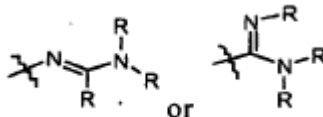
“Alquilcarbonilo” significa una porción con la fórmula $-C(O)-R^*$, en el que R^* es alquilo tal como se ha definido aquí.

- 5 “Alquilsulfonilo” significa una porción con la fórmula $-R^*R^*$, en el que R^* es $-SO_2-$ y R^* es alquilo tal como se ha definido aquí.

- 10 “Alquilsulfonilalquilo” significa una porción con la fórmula $R^a-SO_2-R^b$, en el que R^a es alquilo y R^b es alquileo tal como se ha definido aquí. Ejemplos de grupos alquilsulfonilalquilo incluye, a modo de ejemplo, 3-metanosulfonilpropilo, 2-metanosulfonietilo, 2-metanosulfonilpropilo, y similares.

- 15 “Aminoalquilo” indica un grupo $-R-R^*$ en el que R^* es amino y R es alquileo tal como se ha definido aquí. “Aminoalquilo” incluye aminometilo, aminoetilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo, y similares. La porción amino de “aminoalquilo” puede estar sustituida una o dos veces con alquilo para proporcionar “alquilaminoalquilo” y “dialquilaminoalquilo” respectivamente. “Alquilaminoalquilo” incluye metilaminometilo, metilaminoetilo, metilaminopropilo, etilaminoetilo y similares. “Dialquilaminoalquilo” incluye dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo, N-metil-N-etilaminoetilo, y similares.

“Amidinilo” indica un grupo con la fórmula:



- 20 en el que cada R independientemente es hidrógeno o alquilo tal como se ha definido aquí.

- 25 “Amidinilalquilo” indica un grupo $-R-R^*$ en el que R^* es amidinilo tal como se ha definido aquí y R es alquileo.

“Amido” indica un grupo $-C(O)-NRR^*$ en el que R y R^* cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo.

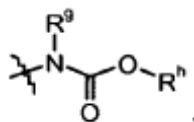
“Antagonista” se refiere a un compuesto que disminuye o previene la acción de otro compuesto o sitio de receptor.

- 30 “Ariilo” significa una porción de hidrocarburo monovalente cíclico aromático que consiste en un anillo aromático mono-, bi- o tricíclico. El grupo ariilo puede estar opcionalmente sustituido tal como se ha definido aquí. Ejemplos de porciones ariilo incluye, pero no se limita a, fenilo, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azuleno, oxidifenilo, bifenilo, metilendifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopirano, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo opcionalmente sustituido, y similares, incluyendo derivados parcialmente hidrogenados de los mismos. Ariilo preferibles son fenilo y naftilo, más preferible es fenilo, cada uno de ellos puede estar opcionalmente sustituido tal como se ha definido aquí.

- 40 “Ariiloxi” significa una porción con la fórmula $-OR$, en el que R es una porción ariilo tal como se ha definido aquí.

“Ariilalquilo” y “Aralquilo”, que puede utilizarse de forma intercambiable, significa un radical $-R^aR^b$ en el que R^a es un grupo alquileo y R^b es un grupo ariilo tal como se ha definido aquí; por ejemplo, fenilalquilo como bencilo, feniletilo, 3-(3-clorofenil)-2- metilpentilo, y similares son ejemplos de ariilalquilo.

- 45 “Aralcoxi” significa una porción con la fórmula $-OR$, en el que R es una porción aralquilo tal como se ha definido aquí. “Carbamilo” indica un grupo con la fórmula:



en el que R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo.

- 50 “Cianoalquilo” significa una porción con la fórmula $-R^*R^*$, en el que R^* es alquileo tal como se ha definido aquí y R^* es ciano o nitrilo.

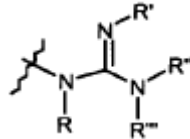
- 55 “Cicloalquilo” significa una porción carbocíclica monovalente saturada que consiste en anillos mono- o bicíclicos. Cicloalquilo puede opcionalmente estar sustituido con uno o más sustituyentes, en el que cada sustituyente es independientemente hidroxilo, alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino, o dialquilamino, a no ser que se indique específicamente de otra manera. Ejemplos de porciones cicloalquilo incluye, pero no se limita a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares, incluyendo derivados parcialmente no

saturados de los mismos.

“Cicloalquilalquilo” significa una porción con la fórmula $-R^I-R^II$, en el que R^I es alquileo y R^II es cicloalquilo tal como se ha definido aquí.

5

“Guanidinilo” tal como se utiliza aquí indica un grupo con la fórmula:



en el que R , R^I , R'' y R''' cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo.

- 10 “Heteroalquilo” significa un radical alquilo tal como se ha definido aquí en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno se han sustituido con un sustituyente independientemente seleccionado de entre el grupo que consiste en $-OR^I$, $-NR^II R^III$, y $-S(O)_z R^IV$ (en el que n es un número entero entre 0 y 2), con el entendimiento que el punto de unión del radical heteroalquilo es a través de un átomo de carbono, en el que R^I es hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; R^II y R^III son independientemente el uno del otro hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; y cuando z es 0, R^IV es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo, y cuando z es 1 o 2, R^IV es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino, monoalquilamino, o dialquilamino. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxi-1-hidroxi-metiletilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-hidroximetiletilo, 3-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-hidroxi-1-metil-propilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfonil-etilo, aminosulfonilmetilo, aminosulfoniletilo, aminosulfo-nilpropilo, metilaminosulfonilmetilo, metilaminosulfoniletilo, metilaminosulfonilpropilo, y similares. Un heteroalquilo preferible es hidroxialquilo- C_{1-6} .

- 25 “Heteroarilo” significa un radical monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo con al menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O, o S, siendo el resto de átomos en el anillo C, con el entendimiento que el punto de unión del radical heteroarilo será sobre un anillo aromático. El anillo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido tal como se ha definido aquí. Ejemplos de porciones heteroarilo incluye, pero no se limita a, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, benzotienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotiofuranilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopiranilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo, acridinilo opcionalmente sustituido y similares, incluyendo derivados parcialmente hidrogenados de los mismos. Residuos preferibles de heteroarilo son indolilo, indazolilo, quinolinilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, dihidroindolonilo, o bencimidazolilo, cada uno opcionalmente sustituido como se ha descrito aquí.

35

“Heteroariloxi” significa una porción con la fórmula $-OR$, en el que R es una porción heteroarilo tal como se ha definido aquí.

- 40 “Heteroarilalquilo” y “Heteroalquilo”, que puede utilizarse de forma intercambiable, significa un radical $-R^a R^b$ en el que R^a es un grupo alquileo y R^b es un grupo heteroarilo tal como se ha definido aquí.

“Heteroalcoxilo” significa una porción con la fórmula $-OR$, en el que R es una porción heteroalquilo tal como se ha definido aquí.

- 45 Los términos “halo” y “halógeno”, que pueden utilizarse de forma intercambiable, se refieren a un sustituyente flúor, cloro, bromo, o yodo.

- 50 “Haloalquilo” significa alquilo tal como se ha definido aquí en que uno o más hidrógenos se han sustituido con el mismo halógeno o uno diferente. Ejemplos de haloalquilo incluye $-CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$, perfluoroalquilo (por ejemplo, $-CF_3$), y similares.

“Haloalcoxilo” significa una porción con la fórmula $-OR$, en el que R es una porción haloalquilo tal como se ha definido aquí. Ejemplos de porciones alcoxilo incluye, pero no se limita a, metoxi, etoxi, isopropoxi, y similares.

- 55 “Hidroxialquilo” se refiere a un subgrupo de heteroalquilo y se refiere en particular a una porción alquilo tal como se ha definido aquí que está sustituida con uno o más, preferiblemente uno, dos o tres grupos hidroxilo, a no ser que el mismo átomo de carbono no lleve más de un grupo hidroxilo. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo.

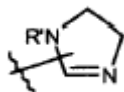
60

“Heterocicloamino” significa un anillo saturado en el que al menos un átomo del anillo es N,NH o N-alquilo y el resto de átomos en el anillo forman un grupo alquileo.

5 “Heterociclilo” significa una porción saturada monovalente, que consiste en uno a tres anillos, que incorporan uno, dos, o tres o cuatro heteroátomos (elegido entre nitrógeno, oxígeno o azufre). El anillo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido tal como se ha definido aquí. Ejemplos de porciones heterociclilo incluye, pero no se limita a, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, tiadiazolidinilo, benzotiazolidinilo, benzoazolidinilo, dihidrofutilo, tetrahydrofurilo, dihidropirano, tetrahidropirano, tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, 10 dihidroquinolinilo, dihidrisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahidrisoquinolinilo opcionalmente sustituido, y similares.

“Heterocicliloalquilo” indica un grupo -R-R’ en el que R’ es heterociclilo tal como se ha definido aquí y R es alquileo.

15 “Imidazolinilo” tal como se utiliza aquí indica un grupo con la fórmula:



en el que R’ es hidrógeno o alquilo. Los grupos imidazolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos tal como se ha definido aquí.

20 “Imidazolinilalquilo” indica un grupo -R-R’ en el que R’ es imidazolinilo tal como se ha definido aquí y R es alquileo.

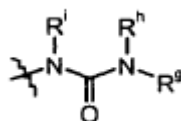
25 “Imidazolinilaminoalquilo” indica un grupo -R-R’-R” en el que R” es imidazolinilo tal como se ha definido aquí, R’ es amino, y R es alquileo. La porción amino de “imidazolinilaminoalquilo” puede estar opcionalmente sustituida con alquilo.

30 “Pirimidinilaminoalquilo” indica un grupo -R-R’-R” en el que R” es pirimidinilo (preferiblemente pirimidin-2-ilo), R’ es amino, y R es alquileo. La porción pirimidinilo de “pirimidinilaminoalquilo” puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha definido aquí, y la porción amino de “pirimidinilaminoalquilo” puede estar opcionalmente sustituida con alquilo.

35 “Tetrahidropirimidinilo” indica 1,4,5,6-tetrahidro-pirimidinilo, preferiblemente 1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilo, y puede estar opcionalmente sustituido tal como se ha definido aquí. “Tetrahidropirimidinilo” incluye 5,5-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilo.

“Tetrahidropirimidinilaminoalquilo” indica un grupo -R-R’-R” en el que R” es tetrahidropirimidinilo, R’ es amino, y R es alquileo. La porción amino de “tetrahidropirimidinilaminoalquilo” puede estar opcionalmente sustituida con alquilo.

“Urea” indica un grupo con la fórmula:



40 en el que R^g, R^h y Rⁱ cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo.

“Urealquilo” indica un grupo R-R’ en el que R’ es urea y R es alquileo.

45 “Opcionalmente sustituido”, cuando se utiliza en asociación con “arilo”, fenilo”, “heteroarilo” o “heterociclilo”, indica un arilo, fenilo, heteroarilo o heterociclilo que está opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes, preferiblemente uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxialquilo, halo, nitro, ciano, hidroxí, alcoxi, amino, acilamino, mono-alquilamino, di-alquilamino, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, -COR (en el que R es hidrógeno, alquilo, fenilo o fenilalquilo), -(CR^vR^{vi})_y-COOR^{vii} (en el que y es un número entero de 0 a 5, R^v y R^{vi} son independientemente hidrógeno o alquilo, y R^{vii} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo), o -(CR^vR^{vi})_y-CONR^{viii}R^{ix} (en el que y es un número entero de 0 a 5, R^v y R^{vi} son independientemente hidrógeno o alquilo, y R^{viii} y R^{ix} son independientemente el uno del otro, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo). Otros sustituyentes opcionales son -(CH₂)_w-S(O)_x-R^d, en el que w es 0 o 1, x es de 0 a 2 y R^d es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, heteroalquilo, amino, mono-alquilamino o di-alquilamino. Sustituyentes opcionales preferibles son halo, alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆, halo-alcoxi-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, hidroxilo, hetero-alquilo-C₁₋₆, ciano, nitro, amino, N-alquilamino-C₁₋₆, N,N-di-alquilamino-C₁₋₆, -C(O)-alquilo-C₁₋₆, o -(CH₂)₂-S(O)_x-R^d, en el que w es 0 o 1, x es de 0 a 2, R^d es hidrógeno,

alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆, hidroxilo, hetero-alquilo-C₁₋₆, amino, alquilamino-C₁₋₆, o N,N-di-alquilamino-C₁₋₆. Sustituyentes opcionales aún más preferibles son halo, alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, hidroxilo, ciano, nitro, amino, N-alquilamino-C₁₋₆, N,N-di-alquilamino-C₁₋₆, -C(O)-alquilo-C₁₋₆, o -(CH₂)_w-S(O)_x-R^d, en el que w es 0 o 1, x es de 0 a 2, R^d es alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆, amino, alquilamino-C₁₋₆, o N,N-di-alquilamino-C₁₋₆.

5 “Grupo saliente” significa un grupo con el significado convencionalmente asociado con este en la química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable bajo condiciones de reacción de sustitución. Ejemplos de grupos salientes incluye, pero no se limita a, halógeno, alcano- o arilenosulfonilo, como metanosulfonilo, etanosulfonilo, tiometilo, bencenosulfonilo, tosililo, y tienilo, dihalofosfinito, bencilo, isopropilo, acilo opcionalmente
10 sustituido, y similares.

“Modulador” significa una molécula que interacciona con una diana. Las interacciones incluyen, pero no se limitan a, agonista, antagonista, y similares, tal como se ha definido aquí.

15 “Opcional” u “opcionalmente” significa que el evento o circunstancia descrito a continuación puede ocurrir pero no de forma necesaria, y que la descripción incluye ejemplos en el que el evento o circunstancia ocurre y ejemplos en los que no.

20 “Enfermedad” y “estado de la enfermedad” significa cualquier enfermedad, condición, síntoma, trastorno o indicación.

25 “Solvente orgánico inerte” o “solvente inerte” significa que el solvente es inerte bajo las condiciones de la reacción que están siendo descritas junto con ellas, incluyendo por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno o diclorometano, dicloroetano, dietil éter, acetato de etilo, acetona, metil etil cetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, *tert*-butanol, dioxano, piridina, y similares. A menos que se especifique lo contrario, los solventes utilizados en las reacciones de la presente invención son solventes inertes.

30 “Farmacéuticamente aceptable” significa aquello que es útil para la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica, ni biológicamente ni de otro modo indeseable y que incluye aquello que es aceptable para su uso farmacéutico veterinario así como humano.

35 “Sales farmacéuticamente aceptables” de un compuesto significa las sales que son farmacéuticamente aceptables, tal como se ha definido aquí, y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Tales sales incluyen: las sales de adición ácida formadas con ácidos inorgánicos como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos como el ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido camforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-
40 hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftaleno-sulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético y similares; o sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental está sustituido por un ion metálico, por ejemplo, un ion alcalino metálico, un ion alcalinotérreo, o un ion de aluminio; o coordina con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables incluye dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina, y similares. Las bases
45 inorgánicas aceptables incluye hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio e hidróxido de sodio.

Las sales farmacéuticamente aceptables preferibles son las sales formadas a partir de ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido
50 sódico, potásico, cálcico, de zinc, y magnésico.

Deberá entenderse que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluye formas de adición a solvente (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) tal como se ha definido aquí, de la misma sal de adición ácida.

55 Los términos “pro-fármaco” y “profármaco”, que pueden utilizarse de forma intercambiable aquí, se refieren a cualquier compuesto que libera un fármaco parental activo de acuerdo con la fórmula I *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un mamífero. Los profármacos de un compuesto de fórmula I se preparan modificando uno o más grupos funcionales presentes en el compuesto de fórmula I de forma que la modificación puede estar escindida *in vivo* para liberar el compuesto parental. Los profármacos incluyen compuestos de fórmula I en el que un grupo hidroxilo, amino, o sulfhidrilo en un compuesto de fórmula I está unido a cualquier grupo que puede estar
60 escindido *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino, o sulfhidrilo libre, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluye, pero no se limita a, ésteres (por ejemplo, derivados de acetato, formato, y benzoato), carbamatos (por ejemplo, N,N-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxilo en compuestos de fórmula I, derivados de N-acilo (por ejemplo N-acetilo) bases de N-Mannich, bases de Schiff y enamionas de grupos amino funcionales, oximas, acetales, cetales y enol ésteres de cetona y grupos funcionales aldehído en compuestos de
65 fórmula I, y similares, véase Bundegaard, H. “Design of Prodrugs” p1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985), y similares.

“Grupo protector” o “grupo protector” significa un grupo que bloquea de forma selectiva un sitio reactivo en un compuesto multifuncional de forma que una reacción química puede llevarse a cabo de forma selectiva a otro lugar reactivo no protegido en el sentido asociado de forma convencional con este en química sintética. Ciertos procesos de esta invención recaen en los grupos protectores para bloquear los átomos reactivos de nitrógeno y/o oxígeno presentes en los reactivos. Por ejemplo, los términos “grupo amino-protector” y “grupo protector de nitrógeno” se utilizan de forma intercambiable aquí y se refieren a aquellos grupos orgánicos que pretenden proteger el átomo de nitrógeno frente a reacciones indeseables durante los procedimientos sintéticos. Ejemplos de grupos protectores de nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, trifluoroacetilo, acetamido, bencilo (Bn), benciloxicarbonilo (carbobenciloxi, CBZ), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxi-carbonilo, *tert*-butoxicarbonilo (BOC), y similares. Los expertos en la materia conocen como escoger un grupo para facilitar la eliminación y su capacidad para resistir las siguientes reacciones.

“Solvatos” indica adiciones de formas de solvente que contienen cantidades estequiométricas como no estequiométricas de solvente. Algunos compuestos tienen la tendencia de atrapar una proporción molar fija de moléculas de solvente en el estado sólido cristalino, formando así un solvato. Si el solvente es agua el solvato formado es un hidrato, cuando el solvente es un alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman mediante la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en la que el agua retiene su estado molecular como H₂O, dicha combinación es capaz de formar uno o más hidratos.

“Sujeto” significa mamíferos y no mamíferos. Mamíferos significa cualquier miembro de la clase mammalia incluyendo, pero sin limitarse a, humanos; primates no humanos como los chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de granja como las vacas, caballos, ovejas, cabras, y cerdos; animales domésticos como conejos, perros, y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores, como ratas, ratones, y cobayas; y similares. Ejemplos de no mamíferos incluye, pero no se limita a, pájaros, y similares. El término “sujeto” no denota una edad o sexo particular.

“Tratando” o “tratamiento” de una enfermedad incluye:

(i) prevenir la enfermedad, es decir, evitar el desarrollo de los síntomas clínicos de la enfermedad en un sujeto que puede estar expuesto a o predispuesto a la enfermedad, pero no ha experimentado o mostrado los síntomas de la enfermedad.

(ii) inhibir la enfermedad, es decir, detener el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos, o

(iii) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión temporal o permanente de la enfermedad o sus síntomas clínicos.

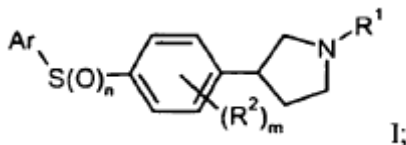
Los términos “tratando”, “contactando” y “reaccionando” cuando se refieren a una reacción química significa añadir o mezclar dos o más reactivos bajo condiciones apropiadas para producir el producto indicado y/o deseado. Se apreciará que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede que no resulte necesariamente de forma directa de la combinación de los dos reactivos que se han añadido al principio, es decir, puede haber uno o más intermediarios que se producen en la mezcla que conducen al final a la formación del producto indicado y/o deseado.

Nomenclatura y estructuras

En general, la nomenclatura utilizada en esta solicitud está basada en AUTONOM™ v. 4,0, un programa del Beilstein Institute para la generación de la nomenclatura sistemática IUPAC. Las estructuras químicas mostradas aquí se prepararon utilizando ISIS® versión 2,2. Cualquier valencia abierta que aparezca sobre un átomo de carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno en las estructuras de este documento, indica la presencia de un átomo de hidrógeno.

Compuestos

Una realización de la invención está relacionada con compuestos con la fórmula I:



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

m es de 0 a 4;

n es de 0 a 2,

Ar es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R¹ es:

hidrógeno;

60 alquilo-C₁₋₆;

hetero-alquilo-C₁₋₆; o
 -(CH₂)_p-X-(CH₂)_q-R¹;

en el que:

X es -C(O)- o -SO₂-;

5 p y q cada uno independientemente es 0 o 1; y

R^a es:

alquilo-C₁₋₆;

alcoxi-C₁₋₆;

halo-alquilo-C₁₋₆;

10 halo-alcoxi-C₁₋₆;

hidroxi;

amino;

N-alquilamino-C₁₋₆; o

N, N-di-alquilamino-C₁₋₆; y

15 cada R² es independientemente:

halo;

alquilo-C₁₋₆;

halo-alquilo-C₁₋₆;

halo-alcoxi-C₁₋₆;

20 alcoxi-C₁₋₆;

hidroxi;

hetero-alquilo-C₁₋₆;

ciano;

nitro;

25 amino;

N-alquilamino-C₁₋₆;

N, N-di-alquilamino-C₁₋₆; o

-(CH₂)_r-Y-(CH₂)_s-Z-(CH₂)_t-Q-(CH₂)_u-R^b;

en el que

30 r, s, t y u cada uno independientemente es 0 o 1;

Z es -C(O)- o -SO₂-;

X y Y cada uno independientemente es -O-, -NRc- o un enlace;

R^b es:

hidrógeno;

35 alquilo-C₁₋₆;

halo-alquilo-C₁₋₆;

halo-alcoxi-C₁₋₆;

alcoxi-C₁₋₆;

hidroxi;

40 hetero-alquilo-C₁₋₆;

ciano;

amino;

alquilamino-C₁₋₆; o

N,N-di-alquilamino-C₁₋₆; y

45 R^c es:

hidrógeno; o

alquilo-C₁₋₆.

50 Deberá entenderse que el alcance de la invención también comprende solvatos y sales de los compuestos en estudio.

En ciertas realizaciones de fórmula I, n es 0.

55 En ciertas realizaciones de fórmula I, n es 1.

En ciertas realizaciones de fórmula I, n es 2.

60 En ciertas realizaciones de fórmula I, Ar es fenilo, indolilo, indazolilo, quinolinilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, dihidroindolonilo, o bencimidazolilo, cada uno opcionalmente sustituido como se ha descrito en general y específicamente en este documento.

65 En ciertas realizaciones de fórmula I, Ar es fenilo, indolilo, indazolilo, quinolinilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, dihidroindolonilo, o bencimidazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆, halo-alcoxi-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, hidroxilo, hetero-alquilo-C₁₋₆, ciano, nitro, amino, N-alquilamino-C₁₋₆, N,N-di-alquilamino-C₁₋₆, -C(O)-alquilo-C₁₋₆, o -(CH₂)_w-S(O)_x-R^d, en el que w es 0 o 1, x es de 0 a 2, R^d es hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆, hidroxilo, hetero-alquilo-C₁₋₆, amino, alquilamino-

C₁₋₆, o N,N-di-alquilamino-C₁₋₆. Los sustituyentes preferibles opcionales son halo, alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, hidroxilo, ciano, nitro, amino, N-alquilamino-C₁₋₆, N,N-di-alquilamino-C₁₋₆, -C(O)-alquilo-C₁₋₆, o -(CH₂)_w-S(O)_x-R^d, en el que w es 0 o 1, x es de 0 a 2, R^d es alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆, amino, alquilamino-C₁₋₆, o N,N-di-alquilamino-C₁₋₆.

- 5 En ciertas realizaciones de fórmula I, Ar es arilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, Ar es fenilo opcionalmente sustituido.
- 10 En ciertas realizaciones de fórmula I, Ar es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆, halo-alcoxi-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, hidroxilo, hetero-alquilo-C₁₋₆, ciano, nitro, amino, N-alquilamino-C₁₋₆, N,N-di-alquilamino-C₁₋₆, -C(O)-alquilo-C₁₋₆, o -(CH₂)_w-S(O)_x-R^d, en el que w es 0 o 1, x es de 0 a 2, R^d es hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆, hidroxilo, hetero-alquilo-C₁₋₆, amino, alquilamino-C₁₋₆, o N,N-di-alquilamino-C₁₋₆. Sustituyentes opcionales preferibles son halo, alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, hidroxilo, ciano, nitro, amino, N-alquilamino-C₁₋₆, N,N-di-alquilamino-C₁₋₆, -C(O)-alquilo-C₁₋₆, o -(CH₂)_w-S(O)_x-R^d, en el que w es 0 o 1, x es de 0 a 2, R^d es alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆, amino, alquilamino-C₁₋₆, o N,N-di-alquilamino-C₁₋₆.
- 20 En ciertas realizaciones de fórmula I, Ar es fenilo opcionalmente sustituido una o dos veces con cualquiera de halo, alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆, halo-alcoxi-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, hidroxilo, hetero-alquilo-C₁₋₆, ciano, nitro, amino, N-alquilamino-C₁₋₆, N,N-di-alquilamino-C₁₋₆, o -(CH₂)_w-S(O)_x-R^d, en el que w es 0 o 1, x es de 0 a 2, y R^d es hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆, hidroxilo, hetero-alquilo-C₁₋₆, amino, alquilamino-C₁₋₆, o N,N-di-alquilamino-C₁₋₆.
- 25 En ciertas realizaciones de fórmula I, Ar es fenilo opcionalmente sustituido una, dos o tres veces con halo, alcoxi-C₁₋₆, alquilsulfonilo-C₁₋₆, alquilsulfanilo-C₁₋₆, ciano, hidroxilo, nitro, amino, o alquilo-C₁₋₆, alquilsulfonilo-C₁₋₆, -C(O)-alquilo-C₁₋₆, N-alquilamino-C₁₋₆, o halo-alquilo-C₁₋₆.
- 30 En ciertas realizaciones de fórmula I, Ar es fenilo opcionalmente sustituido una o dos veces con halo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, ciano o hidroxilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, Ar es fenilo sustituido con halo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, ciano o hidroxilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, Ar es heteroarilo.
- 35 En ciertas realizaciones de fórmula I, Ar es heteroarilo seleccionados entre indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, piridilo, pirimidinilo, dihidroindolonilo, quinolinilo y pirrolilo, cada uno opcionalmente sustituido.
- 40 En ciertas realizaciones de fórmula I, Ar es indolilo, indazolilo, quinolinilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, dihidroindolonilo, o bencimidazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres, preferiblemente uno o dos sustituyentes opcionales seleccionados entre halo, alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆, halo-alcoxi-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, hidroxilo, hetero-alquilo-C₁₋₆, ciano, nitro, amino, N-alquilamino-C₁₋₆, N,N-di-alquilamino-C₁₋₆, -C(O)-alquilo-C₁₋₆, o -(CH₂)_w-S(O)_x-R^d, en el que w es 0 o 1, x es de 0 a 2, R^d es hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆, hidroxilo, hetero-alquilo-C₁₋₆, amino, alquilamino-C₁₋₆, o N,N-di-alquilamino-C₁₋₆. Sustituyentes opcionales preferibles son halo, alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, hidroxilo, ciano, nitro, amino, N-alquilamino-C₁₋₆, N,N-di-alquilamino-C₁₋₆, -C(O)-alquilo-C₁₋₆, o -(CH₂)_w-S(O)_x-R^d, en el que w es 0 o 1, x es de 0 a 2, R^d es alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆, amino, alquilamino-C₁₋₆, o N,N-di-alquilamino-C₁₋₆. Sustituyentes opcionales aún más preferibles son halo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, ciano o hidroxilo.
- 45 En ciertas realizaciones de fórmula I, Ar es heteroarilo seleccionado entre indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, piridilo, pirimidinilo, dihidroindolonilo, quinolinilo y pirrolilo, cada uno opcionalmente sustituido una o dos veces con cualquiera de halo, alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆, halo-alcoxi-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, hidroxilo, hetero-alquilo-C₁₋₆, ciano, nitro, amino, N-alquilamino-C₁₋₆, N,N-di-alquilamino-C₁₋₆, o -(CH₂)_w-S(O)_x-R^d, en el que w es 0 o 1, x es de 0 a 2, y R^d es hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆, hidroxilo, hetero-alquilo-C₁₋₆, amino, alquilamino-C₁₋₆, o N,N-di-alquilamino-C₁₋₆.
- 50 En ciertas realizaciones de fórmula I, Ar es indolilo, indazolilo, quinolinilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo y dihidroindolonilo, cada uno opcionalmente sustituido una o dos veces con cualquiera de halo, alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆, halo-alcoxi-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, hidroxilo, hetero-alquilo-C₁₋₆, ciano o hidroxilo.
- 55 En ciertas realizaciones de fórmula I, Ar es indolilo, indazolilo, quinolinilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo y dihidroindolonilo, cada uno opcionalmente sustituido una o dos veces con cualquiera de halo, alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆, halo-alcoxi-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, hidroxilo, hetero-alquilo-C₁₋₆, ciano o hidroxilo.
- 60 En ciertas realizaciones de fórmula I, Ar es indolilo o indazolilo, cada uno opcionalmente sustituido una vez con hidroxilo, halo o alquilo-C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, Ar es indolilo opcionalmente sustituido.
- 65 En ciertas realizaciones de fórmula I, Ar es indazolilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de fórmula I, Ar es indol-3-ilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de fórmula I, Ar es indol-5-ilo opcionalmente sustituido.

5 En ciertas realizaciones de fórmula I, Ar es indazol-3-ilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de fórmula I, Ar es indazol-5-ilo opcionalmente sustituido.

10 En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es hidrógeno, alquilo- C_{1-6} , hetero-alquilo- C_{1-6} , o $-(CH_2)_p-X-(CH_2)_q-R^a$, en el que X es $-C(O)-$ o $-SO_2-$, p y q cada uno independientemente es 0 o 1, y R^a es alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} , halo-alquilo- C_{1-6} , halo-alcoxi- C_{1-6} , hidroxilo, amino, N-alquilamino- C_{1-6} , o N,N-di-alquilamino- C_{1-6} .

15 En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es hidrógeno, alquilo- C_{1-6} , hidroxi-alquilo- C_{1-6} , o $-(CH_2)_p-X-(CH_2)_q-R^a$, en el que X es $-C(O)-$ o $-SO_2-$, p y q cada uno independientemente es 0 o 1, y R^a es alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} , halo-alquilo- C_{1-6} , halo-alcoxi- C_{1-6} , hidroxilo, amino, N-alquilamino- C_{1-6} , o N,N-di-alquilamino- C_{1-6} .

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es hidrógeno o alquilo- C_{1-6} .

20 En ciertas realizaciones de fórmula I, m es 0 o 1.

25 En ciertas realizaciones de fórmula I, R^2 es halo, alquilo- C_{1-6} , halo-alquilo- C_{1-6} , halo-alcoxi- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} , hidroxi; hetero-alquilo- C_{1-6} , ciano, nitro, amino, N-alquilamino- C_{1-6} , N,N-di-alquilamino- C_{1-6} , hidroxi-alcoxi- C_{1-6} , $-O-C(O)-CH(NH_2)$ alquilo- C_{1-6} , o $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_s-Z-(CH_2)_t-Q-(CH_2)_u-R^b$; en el que r, s, t y u cada uno independientemente es 0 o 1, Y y Q cada uno independientemente es $-O-$, $-NR^c$ o un enlace, Z es $-C(O)-$ o $-SO_2-$, R^b es hidrógeno, alquilo- C_{1-6} , halo-alquilo- C_{1-6} , halo-alcoxi- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} , hidroxi, hetero-alquilo- C_{1-6} , ciano, amino, alquilamino- C_{1-6} , o N,N-di-alquilamino- C_{1-6} , y R^c es hidrógeno o alquilo- C_{1-6} .

30 En ciertas realizaciones de fórmula I, R^2 es halo, alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} , hidroxi; hidroxi-alquilo- C_{1-6} , ciano, hidroxi-alcoxi- C_{1-6} , $-O-C(O)-CH(NH_2)$ alquilo- C_{1-6} , o $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_s-Z-(CH_2)_t-Q-(CH_2)_u-R^b$; en el que r, s, t y u cada uno independientemente es 0 o 1, Y y Q cada uno independientemente es $-O-$, $-NR^c$ o un enlace, Z es $-C(O)-$ o $-SO_2-$, R^b es hidrógeno, alquilo- C_{1-6} , halo-alquilo- C_{1-6} , hidroxi, amino, alquilamino- C_{1-6} , o N,N-di-alquilamino- C_{1-6} , y R^c es hidrógeno o alquilo- C_{1-6} .

35 En ciertas realizaciones de fórmula I, R^2 es alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} , hidroxi, halo o ciano.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^2 es halo, alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} , hidroxi, hidroxi-alcoxi- C_{1-6} , hidroxi-alquilo- C_{1-6} , ciano, $-O-C(O)-R^b$, $-O-CH_2-C(O)-R^b$, $-C(O)-R^b$ o $-CH_2-C(O)-R^b$, $-O-C(O)-CH(NH_2)$ alquilo- C_{1-6} , $-CH_2-OC(O)-R^b$, o $-O-S(O)_2-R^b$.

40 En cierta realización de fórmula I, R^b es hidrógeno, alquilo- C_{1-6} , halo-alquilo- C_{1-6} , halo-alcoxi- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} , hidroxi, hetero-alquilo- C_{1-6} , ciano, amino, alquilamino- C_{1-6} , o N,N-di-alquilamino- C_{1-6} .

En cierta realización de fórmula I, R^b es hidrógeno, alquilo- C_{1-6} , halo-alquilo- C_{1-6} , hidroxi, amino, alquilamino- C_{1-6} , o N,N-di-alquilamino- C_{1-6} , y R^c es hidrógeno o alquilo- C_{1-6} .

45 En ciertas realizaciones de fórmula I, R^2 es halo, alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} , hidroxi, hidroxi-alcoxi- C_{1-6} , hidroxi-alquilo- C_{1-6} , ciano, $-O-C(O)-R^b$, $-O-CH_2-C(O)-R^b$, $-C(O)-R^b$ o $-CH_2-C(O)-R^b$.

50 En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es $-(CH_2)_p-X-(CH_2)_q-R^a$.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es $-CH_2-C(O)-R^a$.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es $-C(O)-R^a$.

55 En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es $-SO_2-R^a$.

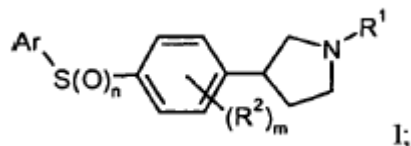
En ciertas realizaciones de fórmula I, n es 2 y Ar es fenilo opcionalmente sustituido.

60 En ciertas realizaciones de fórmula I, n es 2, Ar es fenilo opcionalmente sustituido, y m es 0 o 1.

En ciertas realizaciones de fórmula I, n es 2, Ar es fenilo opcionalmente sustituido, m es 0 o 1, y R^2 es alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} , hidroxi, halo o ciano.

65 En ciertas realizaciones de fórmula I, n es 2, Ar es fenilo opcionalmente sustituido, m es 0 o 1, R^2 es alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} , hidroxi, halo o ciano, y R^1 es hidrógeno o alquilo- C_{1-6} .

En ciertas realizaciones de la invención, los compuestos en estudio son de fórmula I



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

5 m es de 0 a 4, preferiblemente 0, 1, 2;

n es de 0 a 2;

Ar es fenilo, indolilo, indazolilo, quinolinilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, dihidroindolonilo o bencimidazolilo,
opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre

10 halo;
alquilo-C₁₋₆;
halo-alquilo-C₁₋₆;
alcoxi-C₁₋₆;

15 hidroxilo;
ciano;

15 nitro;
amino;
N-alquilamino-C₁₋₆;
N, N-di-alquilamino-C₁₋₆;

20 -C(O)-alquilo-C₁₋₆; o

-(CH₂)_w-S(O)_x-R^d;

en el que:

w es 0 o 1;

x es de 0 a 2;

R^d es:

25 alquilo-C₁₋₆;
halo-alquilo-C₁₋₆;
amino;

alquilamino-C₁₋₆; o
N,N-di-alquilamino-C₁₋₆; y

30 R¹ es:

hidrógeno;

alquilo-C₁₋₆;

hidroxialquilo;

-(CH₂)_p-X-(CH₂)_q-R^a;

35 en el que:

X es -C(O)- o -SO₂-;

p y q cada uno independientemente es 0 o 1; y

R^a es:

40 alquilo-C₁₋₆;
alcoxi-C₁₋₆;

hidroxilo;

amino;

N-alquilamino-C₁₋₆; o

N,N-di-alquilamino-C₁₋₆; y

45 cada R² es independientemente:

halo;

alquilo-C₁₋₆;

alcoxi-C₁₋₆;

hidroxilo;

50 hidroxialquilo;

ciano;

hidroxilo-alcoxi-C₁₋₆;

-O-C(O)-CH(NH₂)alquilo-C₁₋₆; o

-(CH₂)_r-Y-(CH₂)_s-Z-(CH₂)_t-Q-(CH₂)_u-R^b;

55 en el que

r, s, t y u cada uno independientemente es 0 o 1;

Y y Q cada uno independientemente es -O-, -NRC- o un enlace;

Z es -C(O)- o -SO₂-;

R^b es:

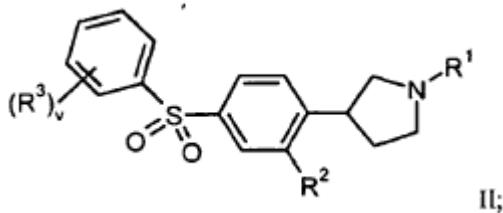
60 hidrógeno;

alquilo-C₁₋₆;
 halo-alquilo-C₁₋₆;
 hidroxilo;
 amino;
 alquilamino-C₁₋₆; o
 N,N-di-alquilamino-C₁₋₆; y

R^c es:

hidrógeno; o
 alquilo-C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de la invención los compuestos en estudio son de la fórmula II:



en el que:

v es de 0 a 4;

cada R³ es independientemente:

halo;
 alquilo-C₁₋₆;
 halo-alquilo-C₁₋₆;
 halo-alcoxi-C₁₋₆;
 alcoxi-C₁₋₆;
 hidroxilo;
 hetero-alquilo-C₁₋₆;
 ciano;
 nitro;
 amino;
 N-alquilamino-C₁₋₆;
 N, N-di-alquilamino-C₁₋₆;
 -C(O)-alquilo-C₁₋₆; o
 -(CH₂)_w-S(O)_x-R^d;

en el que:

w es 0 o 1;

x es de 0 a 2;

R^d es:

hidrógeno;
 alquilo-C₁₋₆;
 halo-alquilo-C₁₋₆;
 hidroxilo;
 hetero-alquilo-C₁₋₆;
 amino;
 alquilamino-C₁₋₆; o
 N,N-di-alquilamino-C₁₋₆; y

R¹ y R² son tal como se ha definido aquí.

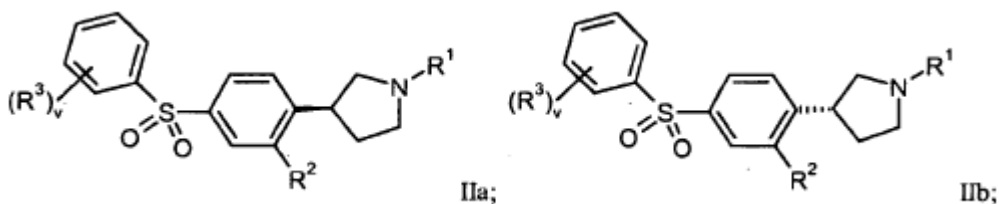
En ciertas realizaciones de fórmula II de la invención, v es de 1 a 4.

En ciertas realizaciones de fórmula II, v es 0, 1, 2, o 3.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es halo, alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆, halo-alcoxi-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, hidroxilo, hetero-alquilo-C₁₋₆, ciano, nitro, amino, N-alquilamino-C₁₋₆, N,N-di-alquilamino-C₁₋₆, o -(CH₂)_w-S(O)_x-R^d, en el que w es 0 o 1, x es de 0 a 2, R^d es hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆, hidroxilo, hetero-alquilo-C₁₋₆, amino, alquilamino-C₁₋₆, o N,N di-alquilamino-C₁₋₆.

En las realizaciones de fórmula II, R¹ y R² son como se ha definido para las realizaciones descritas para la fórmula I.

En ciertas realizaciones los compuestos pueden ser de fórmula IIa o fórmula IIb;



en los que v , R^1 , R^2 y R^3 son tal como se ha definido aquí, en particular como se ha definido para la fórmula II.

En ciertas realizaciones de fórmula II, fórmula IIa o fórmula IIb, R^1 es hidrógeno o alquilo- C_{1-6} .

5

En ciertas realizaciones de fórmula II, fórmula IIa o fórmula IIb, R^2 es alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} , hidroxilo, halo o ciano.

En ciertas realizaciones de fórmula II, fórmula IIa o fórmula IIb, R^2 es hidrógeno, alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} , alquilsulfanilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , hidroxilo, halo o ciano.

10

En ciertas realizaciones de fórmula II, fórmula IIa o fórmula IIb, R^2 es alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} , alquilsulfanilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , hidroxilo, halo o ciano.

En ciertas realizaciones de fórmula II, fórmula IIa o fórmula IIb, R^3 es alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} , alquilsulfanilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , hidroxilo, halo o ciano.

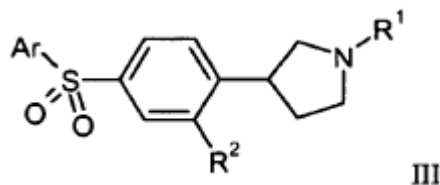
15

En ciertas realizaciones de fórmula II, fórmula IIa o fórmula IIb, R^2 es halo, alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} , hidroxilo, hidroxilo-alcoxi- C_{1-6} , hidroxilo-alquilo- C_{1-6} , ciano, $-O-C(O)-R^b$, $-O-CH_2-C(O)-R^b$, $-C(O)-R^b$ o $-CH_2-C(O)-R^b$.

En ciertas realizaciones de fórmula II, fórmula IIa o fórmula IIb, v es 0, 1 o 2, R^2 y R^3 cada uno independientemente es alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} , C_{1-6} alquilsulfanilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, hidroxilo, halo o ciano, y R^1 es hidrógeno o alquilo- C_{1-6} .

20

En ciertas realizaciones de la invención, los compuestos son de fórmula III



25

en el que

Ar es indolilo, indazolilo, quinolinilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, dihidroindolonilo, o bencimidazolilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, preferiblemente con un sustituyente opcional seleccionado entre halo, alquilo- C_{1-6} , halo-alquilo- C_{1-6} , halo-alcoxi- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} , hidroxilo, hetero-alquilo- C_{1-6} , ciano, nitro, amino, N-alquilamino- C_{1-6} , N,N-di-alquilamino- C_{1-6} , $-C(O)-alquilo-C_{1-6}$, o $-(CH_2)_w-S(O)_x-R^d$, en el que w es 0 o 1, x es de 0 a 2, R^d es hidrógeno, alquilo- C_{1-6} , halo-alquilo- C_{1-6} , hidroxilo, hetero-alquilo- C_{1-6} , amino, alquilamino- C_{1-6} , o N,N-di-alquilamino- C_{1-6} ; y R^1 y R^2 son como se ha descrito para las fórmulas I, II, IIa o IIb.

30

Los sustituyentes opcionales preferibles de Ar en la fórmula III son halo, alquilo- C_{1-6} , halo-alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} , hidroxilo, ciano, nitro, amino, N-alquilamino- C_{1-6} , N,N-di-alquilamino- C_{1-6} , $-C(O)-alquilo-C_{1-6}$, o $-(CH_2)_w-S(O)_x-R^d$, en el que w es 0 o 1, x es de 0 a 2, R^d es alquilo- C_{1-6} , halo-alquilo- C_{1-6} , amino, alquilamino- C_{1-6} , o N,N-di-alquilamino- C_{1-6} .

35

Los sustituyentes opcionales aún más preferibles de Ar en la fórmula III son halo, alquilo- C_{1-6} o hidroxilo.

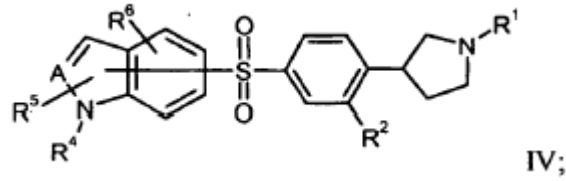
Los Ar preferibles de fórmula III son indolilo e indazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con un sustituyente como se ha descrito para la fórmula III.

40

Los Ar aún más preferibles de fórmula III son 5-indolilo, 3-indolilo o 5-indazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con un sustituyente como se ha descrito para la fórmula III.

45

En ciertas realizaciones de la invención, los compuestos pueden ser de fórmula IV:



en el que:

A es C o N;

R⁴ es:

5 hidrógeno; o

alquilo-C₁₋₆;

R⁵ y R⁶ cada uno es independientemente:

halo;

alquilo-C₁₋₆;

10 halo-alquilo-C₁₋₆;

halo-alcoxi-C₁₋₆;

alcoxi-C₁₋₆;

hidroxi;

hetero-alquilo-C₁₋₆;

15 ciano;

nitro;

amino;

alquilamino-C₁₋₆;

N,N-di-alquilamino-C₁₋₆;

20 $-(CH_2)_w-S(O)_x-R^d$; y

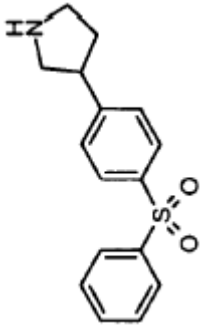
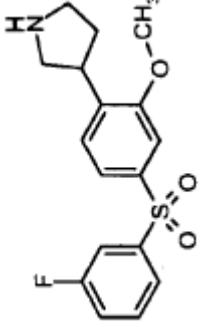
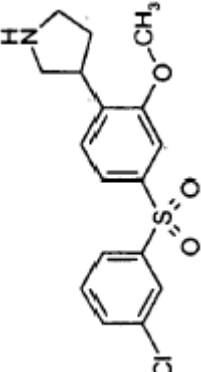
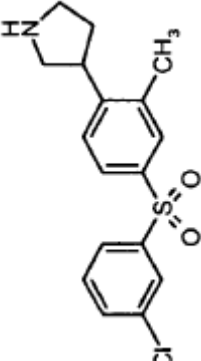
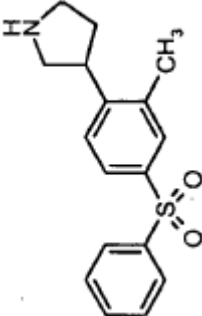
w, x, R¹, R² y R^d son tal como se ha definido aquí anteriormente.

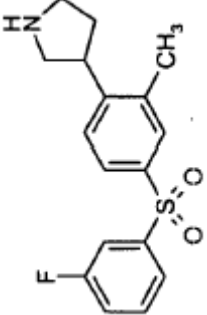
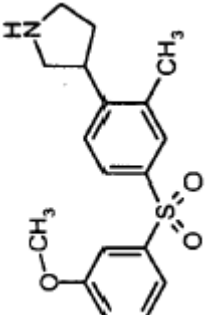
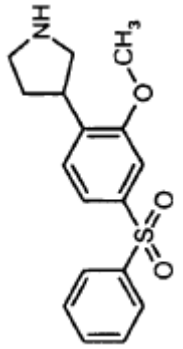
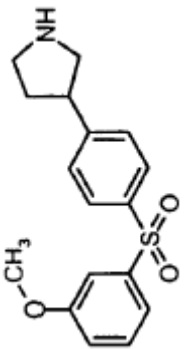
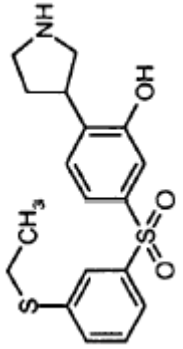
En el que cualquiera de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^a, R^b, R^c y R^d son alquilo o contiene una porción alquilo, como alquilo es preferiblemente alquilo inferior, es decir, alquilo-C₁₋₆, y más preferiblemente alquilo-C₁₋₄.

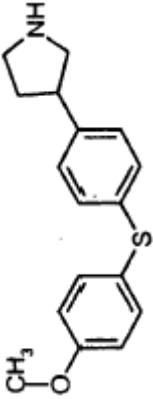
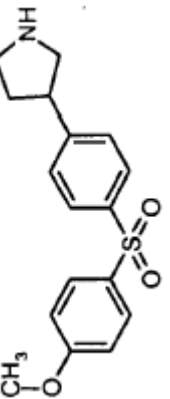
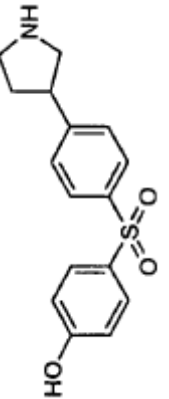
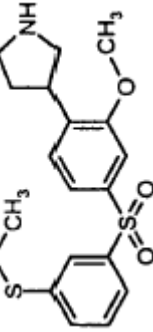
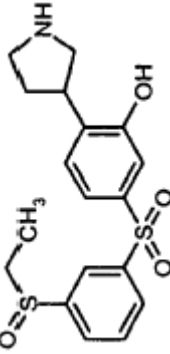
25

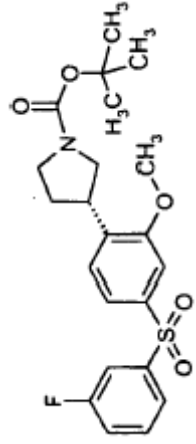
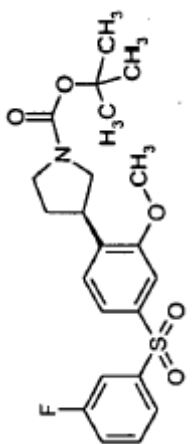
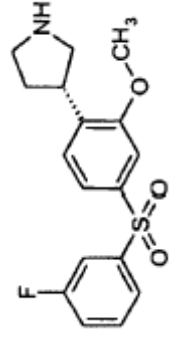
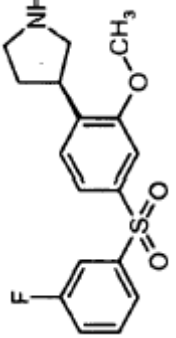
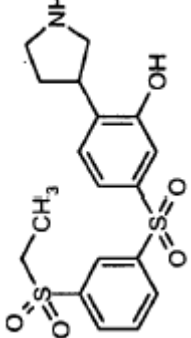
Los compuestos representativos y preferibles de acuerdo con la invención se muestran en la Tabla 1.

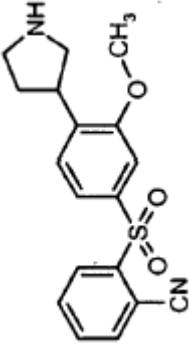
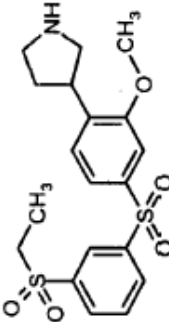
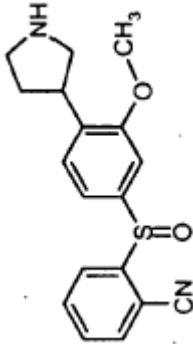
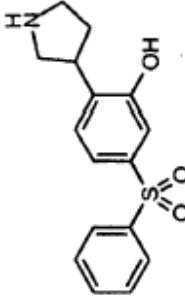
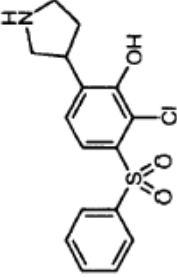
TABLA 1

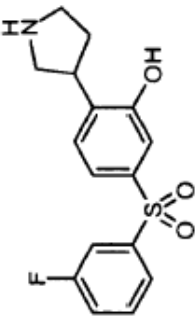
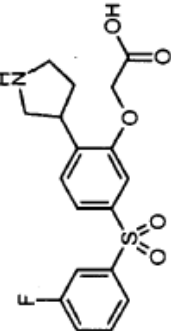
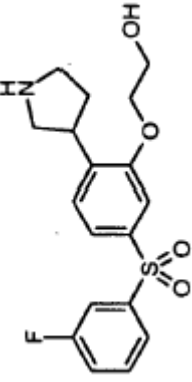
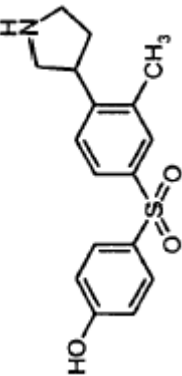
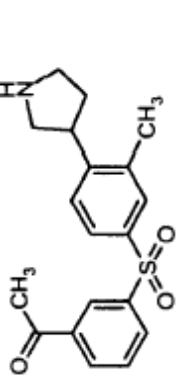
Nº	Estructura	Nombre (Autonom™)	MP/M+H
1		3-(4-Bencenosulfonil-fenil)-pirrolidina	102,4-105,2°C
2		3-[4-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-metoxi-fenil]-pirrolidina	177,3-178,2°C
3		3-[4-(3-Cloro-bencenosulfonil)-2-metoxi-fenil]-pirrolidina	157,3-157,8°C (sal de HCl)
4		3-[4-(3-Cloro-bencenosulfonil)-2-metil-fenil]-pirrolidina	336
5		3-(4-Bencenosulfonil-2-metil-fenil)-pirrolidina 3	302

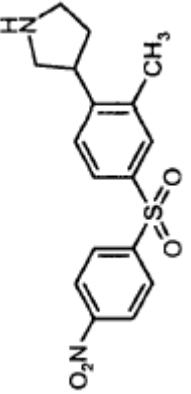
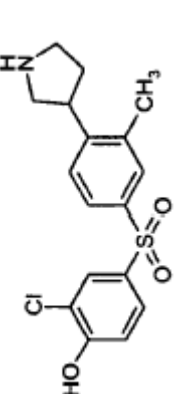
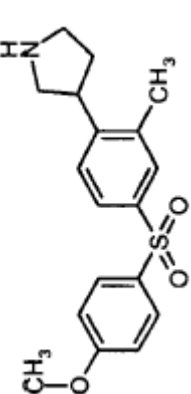
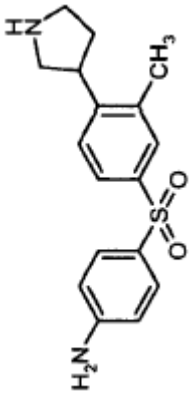
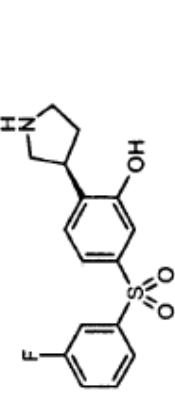
Nº	Estructura	Nombre (Autonom™)	MP/M+H
6		3-[4-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-metil-fenil]-pirrolidina	320
7		3-[4-(3-Metoxi-bencenosulfonil)-2-metil-fenil]-pirrolidina	332
8		3-(4-Bencenosulfonil-2-metoxi-fenil)-pirrolidina	68,7-70,0°C (sal de HCl)
9		3-[4-(3-Metoxi-bencenosulfonil)-fenil]-pirrolidina	318
10		5-(3-Etilsulfanil-bencenosulfonil)-2-pirrolidin-3-il-fenol	65,1-70,0°C

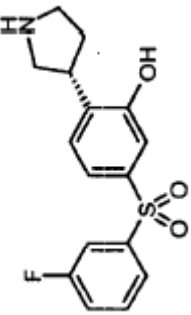
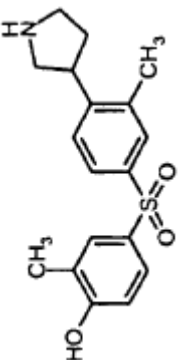
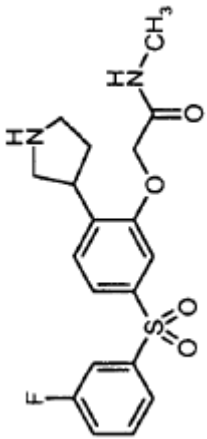
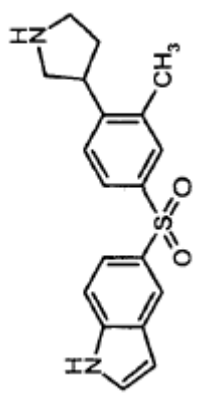
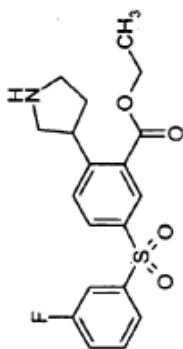
Nº	Estructura	Nombre (Autonom™)	MP/M+H
11		3-[4-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-pirrolidina	130,0-131,0°C
12		3-[4-(4-Metoxi-bencenosulfonil)-fenil]-pirrolidina	145,6-146,3°C
13		4-(4-Pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-fenol	304
14		3-[4-(3-Etilsulfanil-bencenosulfonil)-2-metoxi-fenil]-pirrolidina	378
15		5-(3-Etanosulfanil-bencenosulfonil)-2-pirrolidin-3-il-fenol	380

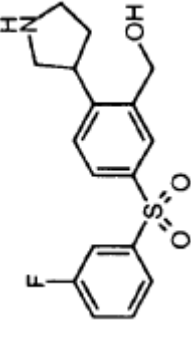
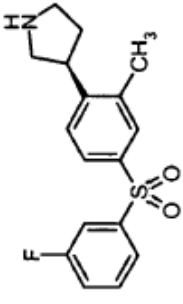
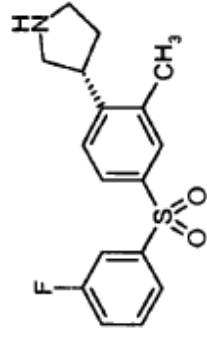
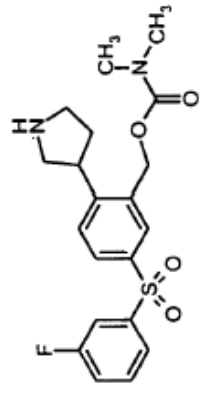
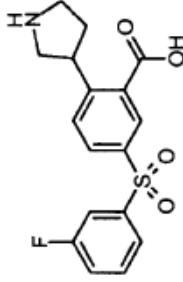
Nº	Estructura	Nombre (Autonom TM)	MP/M+H
16		3-[4-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-metoxi-fenil]-(S)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo	436
17		3-[4-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-metoxi-fenil]-(R)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo	436
18		3-[4-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-metoxi-fenil]-(S)-pirrolidina	336
19		3-[4-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-metoxi-fenil]-(R)-pirrolidina	336
20		5-(3-Etanosulfonil-bencenosulfonil)-2-pirrolidin-3-il-fenol	124,5-126,7°C (sal de HCl)

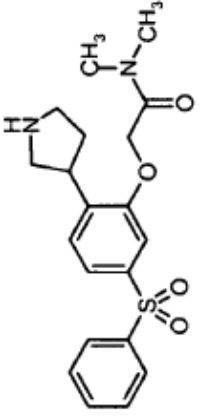
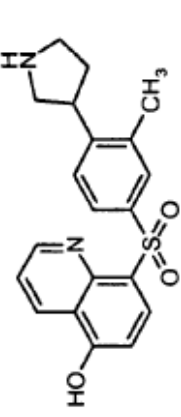
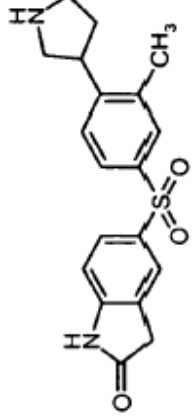
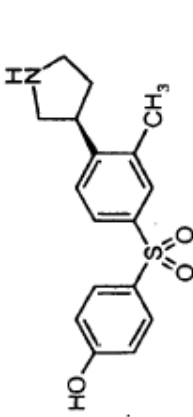
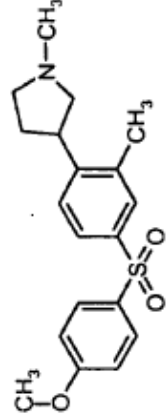
Nº	Estructura	Nombre (Autonom TM)	MP/M+H
21		2-(3-Metoxi-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfoni)-benzonitrilo	247,8-249,1 °C (sal de HCl)
22		3-[4-(3-Etanosulfonil-bencenosulfoni)-2-metoxi-fenil]-pirrolidina	98,5-100,0 °C (sal de HCl)
23		2-(3-Metoxi-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfoni)-benzonitrilo	79,9-82,0 °C (sal de HCl)
24		5-Bencenosulfoni-2-pirrolidin-3-il-fenol	304
25		3-Bencenosulfoni-2-cloro-6-pirrolidin-3-il-fenol	338

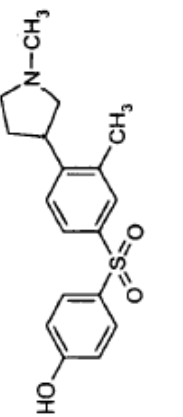
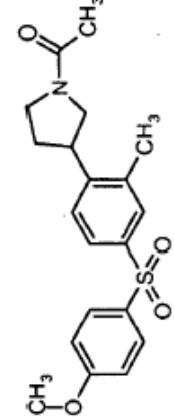
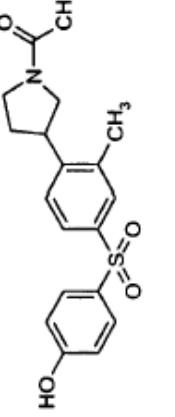
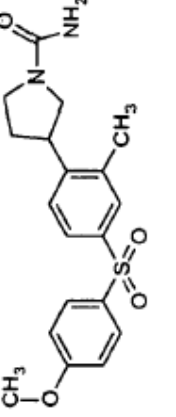
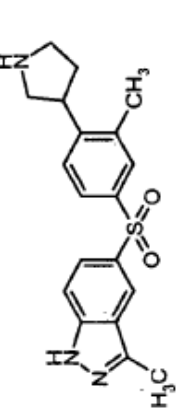
Nº	Estructura	Nombre (Autonom™)	MP/M+H
26		5-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-pirrolidin-3-il-fenol	322
27		Ácido [5-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-pirrolidin-3-il-fenoxi]-acético	380
28		2-[5-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-pirrolidin-3-il-fenoxi]-etanol	366
29		4-(3-Metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-fenol	170,1-173,5°C (sal de HCl)
30		1-[3-(3-Metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-fenil]-etanova	344

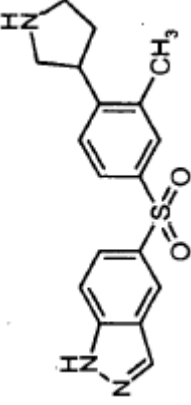
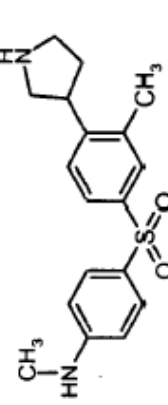
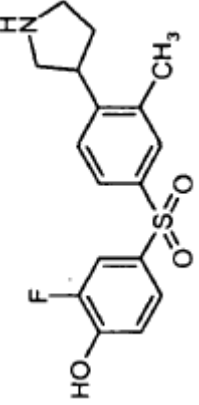
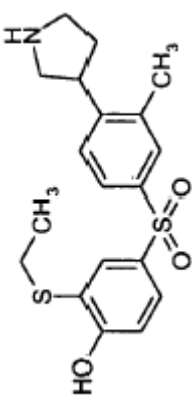
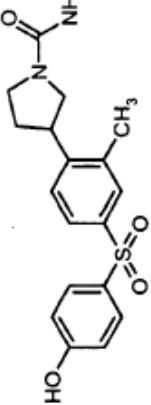
Nº	Estructura	Nombre (Autonom™)	MP/M+H
31		3-[2-Metil-4-(4-nitro-bencenosulfonil)-fenil]-pirrolidina	269,9-272,5°C (sal de HCl)
32		2-Cloro-4-(3-metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-fenol	110,0-112,9°C (sal de HCl)
33		3-[4-(4-Metoxi-bencenosulfonil)-2-metil-fenil]-pirrolidina	332
34		4-(3-Metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-fenilamina	317
35		5-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-(S)-pirrolidin-3-il-fenol	239,0-241,0°C (sal de HCl)

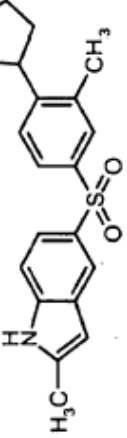
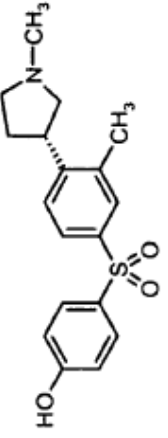
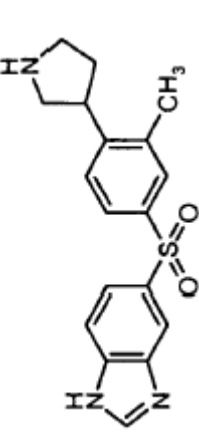
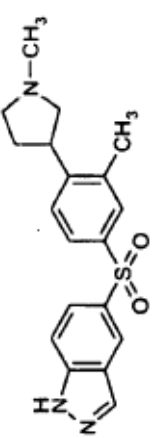
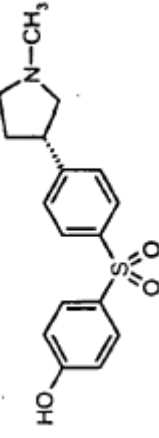
Nº	Estructura	Nombre (Autonom™)	MP/M+H
36		5-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-(R)-pirrolidin-3-il-fenol	223,0-224,1°C (sal de HCl)
37		2-Metil-4-(3-metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-fenol	332
38		2-[5-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-pirrolidin-3-il-fenoxi]-N-metilacetamida	393
39		5-(3-Metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-1H-indol	341
40		5-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-pirrolidin-3-il-benzoato de etilo	378

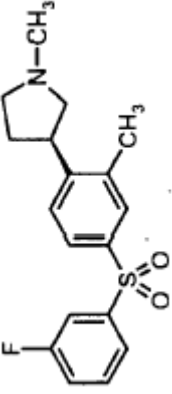
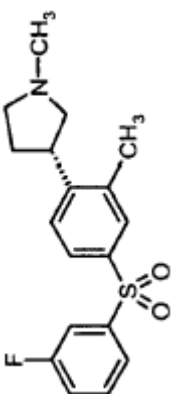
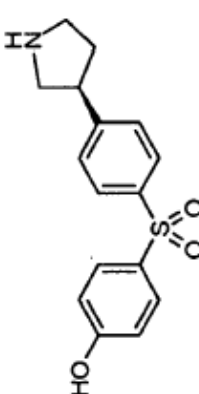
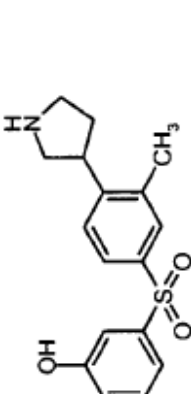
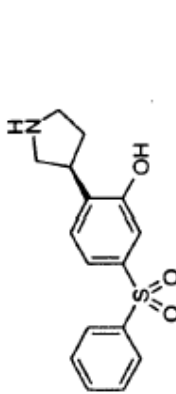
Nº	Estructura	Nombre (Autonom™)	MP/M+H
41		[5-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-pirrolidin-3-il-fenil]-metanol	336
42		3-[4-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-metil-fenil]-(S)-pirrolidina	320
43		3-[4-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-metil-fenil]-(R)-pirrolidina	320
44		Dimetil-carbamato de 5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-2-pirrolidin-3-il-bencilo	407
45		Ácido benzoico 5-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-pirrolidin-3-il-	218,1-219,7°C

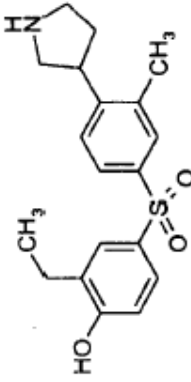
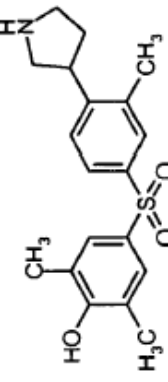
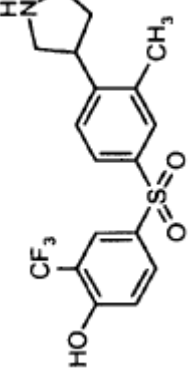
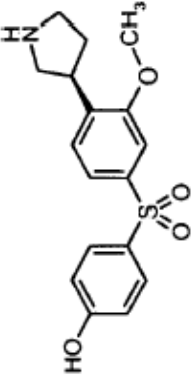
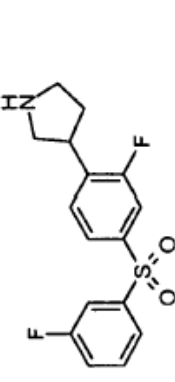
Nº	Estructura	Nombre (Autonom TM)	MP/M+H
46		2-(5-Bencenosulfonil-2-pirrolidin-3-il-fenoxi)-N,N-dimetil-acetamida	389
47		8-(3-Metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-quinolin-5-ol	223,9-225,6 °C (sal de HCl)
48		5-(3-Metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-1,3-dihidro-indol-2-ona	269,7-272,1 °C (sal de HCl)
49		4-(3-Metil-4-(S)-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-fenol	318
50		3-[4-(4-Metoxi-bencenosulfonil)-2-metil-fenil]-1-metil-pirrolidina	346

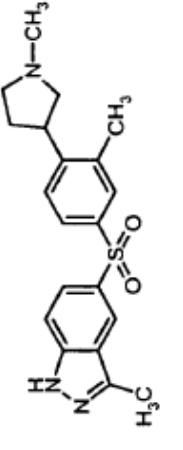
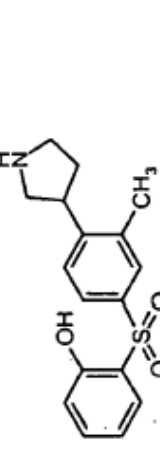
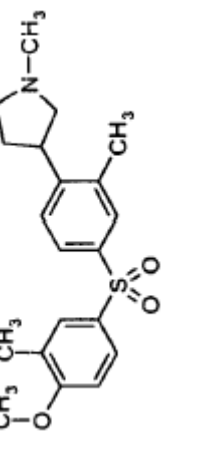
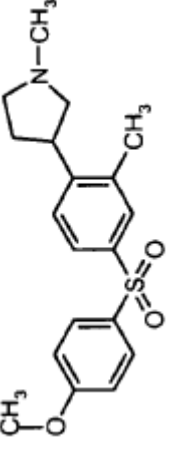
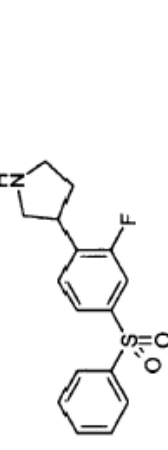
Nº	Estructura	Nombre (Autonom™)	MP/M+H
51		4-[3-Metil-4-(1-metil-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonil]-fenol	186,0-187,5 °C (sal de HCl)
52		1-{4-[4-(4-Metoxi-bencenosulfonil)-2-metil-fenil]-pirrolidin-1-il}-etanona	374
53		1-{3-[4-(4-Hidroxi-bencenosulfonil)-2-metil-fenil]-pirrolidin-1-il}-etanona	360
54		Amida del ácido 3-[4-(4-Metoxi-bencenosulfonil)-2-metil-fenil]-pirrolidina-1-carboxílico	375
55		3-Metil-5-(3-metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-1H-indazol	223,0-225,0 °C (sal de HCl)

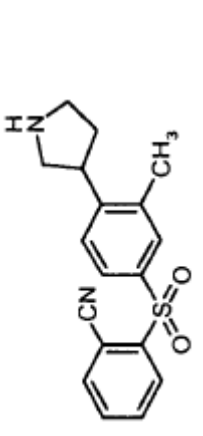
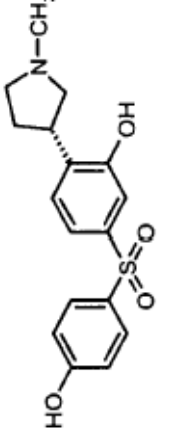
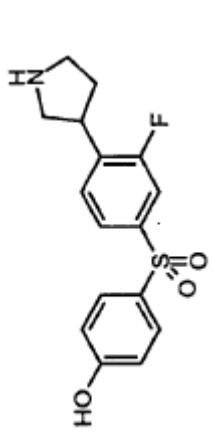
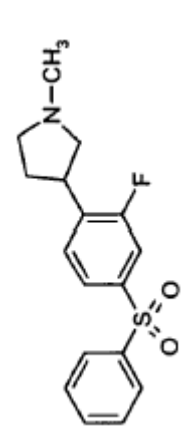
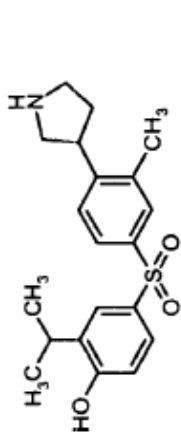
Nº	Estructura	Nombre (Autonom™)	MP/M+H
56		5-(3-Metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-1H-indazol	191,3-193,6°C (sal de HCl)
57		Metil-[4-(3-metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-fenil]-amina	179,9-182,0°C (sal de HCl)
58		2-Fluoro-4-(3-metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-fenol	198,0-199,3°C (sal de HCl)
59		2-Etilsulfanil-4-(3-metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-fenol	190,7-192,5°C (sal de HCl)
60		amida del ácido 3-[4-(4-Hidroxi-bencenosulfonil)-2-metil-fenil]-pirrolidina-1-carboxílico	146,1-148,7°C

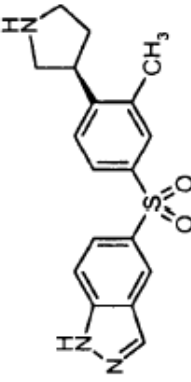
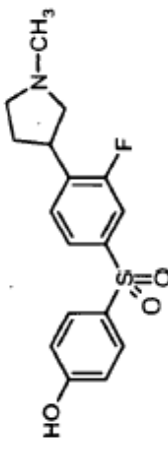
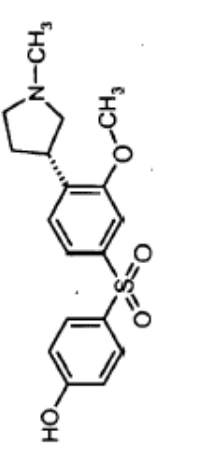
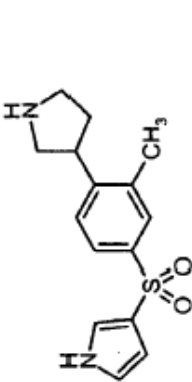
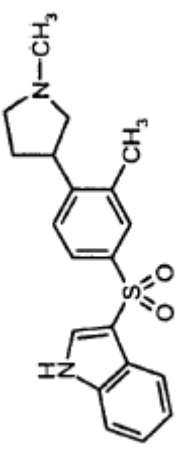
Nº	Estructura	Nombre (Autonom™)	MP/M+H
61		2-Metil-5-(3-metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-1H-indol	355
62		4-[3-Metil-4-(1-metil-(S)-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonil]-fenol	332
63		5-(3-Metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-benzoimidazol	268,0-270,9°C (sal de HCl)
64		5-[3-Metil-4-(1-metil-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonil]-1H-indazol	356
65		4-[4-(1-Metil-(S)-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonil]-fenol	197-199°C (sal de HCl)

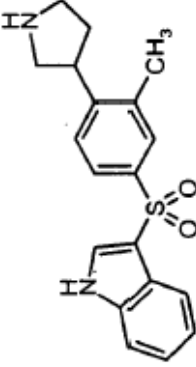
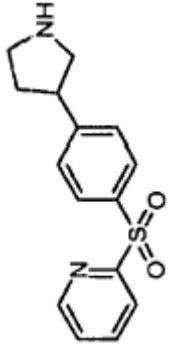
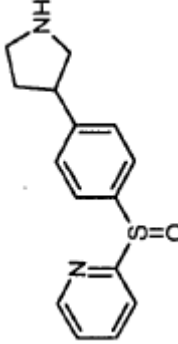
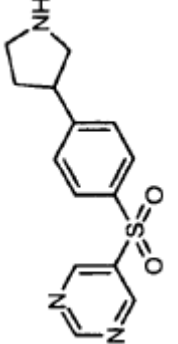
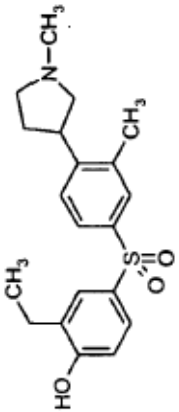
Nº	Estructura	Nombre (Autonom™)	MP/M+H
66		3-[4-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-metil-fenil]-1-metil-(R)-pirrolidina	334
67		3-[4-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-metil-fenil]-1-metil-(S)-pirrolidina	334
68		4-(4-(S)-Pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-fenol	128,9-130,9°C (sal de HCl)
69		3-(3-Metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-fenol	167,0-169,3°C (sal de HCl)
70		5-Bencenosulfonil-2-(S)-pirrolidin-3-il-fenol	205°C (sal de HCl)

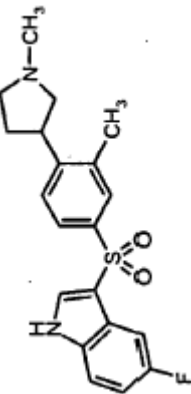
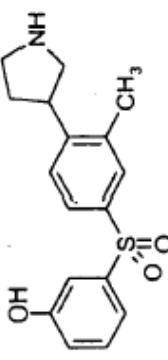
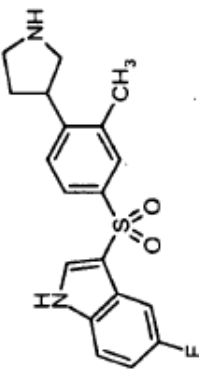
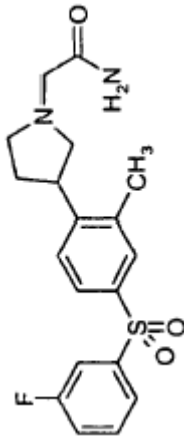
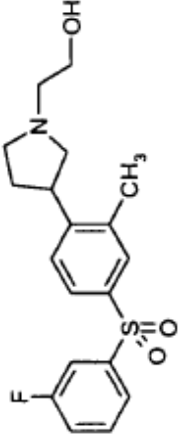
N°	Estructura	Nombre (Autonom™)	MP/M+H
71		2-Etil-4-(3-metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-fenol	103,0-104,3 °C (sal de HCl)
72		2,6-Dimetil-4-(3-metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-fenol	278,5-280,9 °C (sal de HCl)
73		4-(3-Metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-2-trifluorometil-fenol	160,9-164,5 °C (sal de HCl)
74		4-(3-Metoxi-4-(S)-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-fenol	276,9-277,5 °C (sal de HCl)
75		3-[2-Fluoro-4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-fenil]-pirrolidina	324

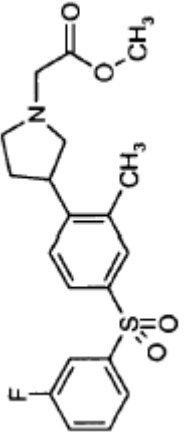
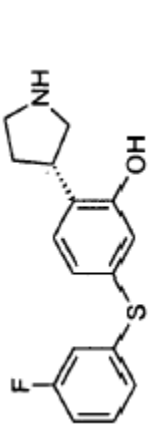
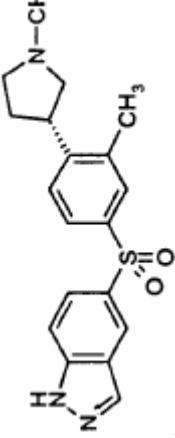
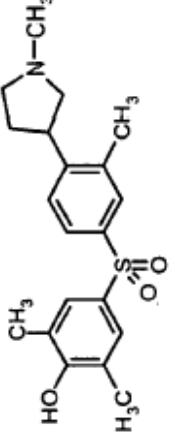
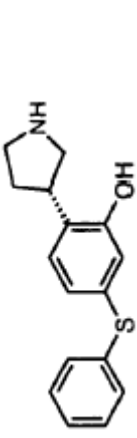
Nº	Estructura	Nombre (Autonom™)	MP/M+H
76		3-Metil-5-[3-metil-4-(1-metil-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonil]-1H-indazol	164,0-165,0°C
77		2-(3-Metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-fenol	130,0-132,2°C (sal de HCl)
78		3-[4-(4-Metoxi-3-metil-bencenosulfonil)-2-metil-fenil]-1-metilpirrolidina	360
79		3-[4-(4-Metoxi-bencenosulfonil)-2-metil-fenil]-1-metilpirrolidina	346
80		3-(4-Bencenosulfonil-2-fluoro-fenil)-pirrolidina	200,1-204,9°C (sal de HCl)

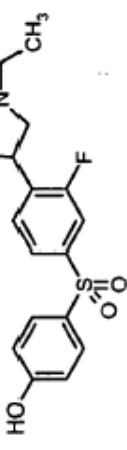
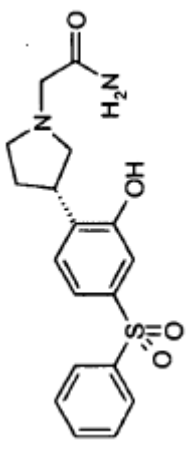
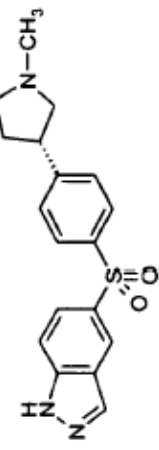
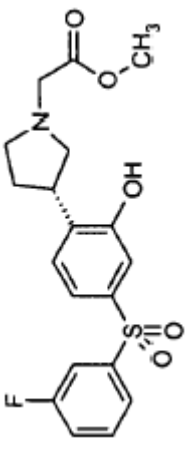
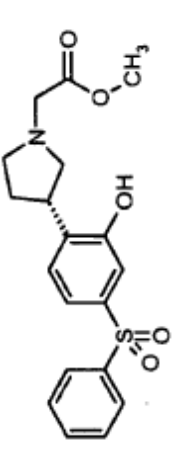
Nº	Estructura	Nombre (Autonom™)	MP/M+H
81		2-(3-Metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-benzotriilo	327
82		5-(4-Hidroxi-bencenosulfonil)-2-(1-metil-(S)-pirrolidin-3-il)-fenol	104,0-106,6 °C
83		4-(3-Fluoro-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-fenol	322
84		3-(4-Bencenosulfonil-2-fluoro-fenil)-1-metil-pirrolidina	320
85		2-Isopropil-4-(3-metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-fenol	125,0-128,0 °C

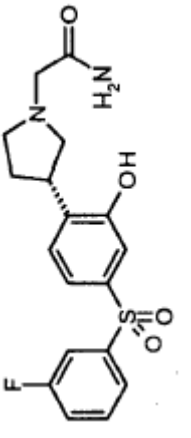
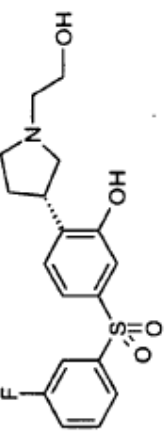
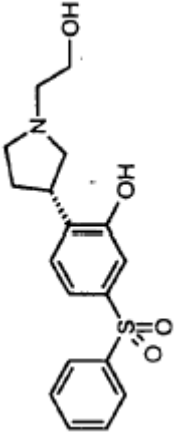
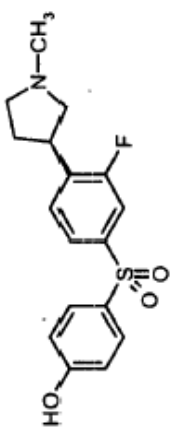
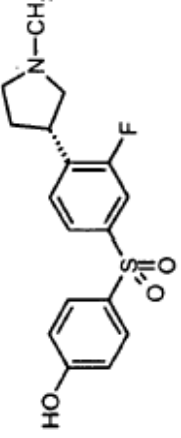
Nº	Estructura	Nombre (Autonom™)	MP/M+H
86		5-(3-Metil-4-(S)-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-1H-indazol	342
87		4-[3-Fluoro-4-(1-metil-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonil]-fenol	336
88		4-[3-Metoxi-4-(1-metil-(S)-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonil]-fenol	348
89		3-(3-Metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-1H-pirrol	291
90		3-[3-Metil-4-(1-metil-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonil]-1H-indol	355

N°	Estructura	Nombre (Autonom™)	MP/M+H
91		3-(3-Metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-1H-indol	341
92		2-(4-Pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-piridina	289
93		2-(4-Pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-piridina	273
94		4-Pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-pirimidina	290
95		2-Etil-4-[3-metil-4-(1-metil-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonil]-fenol	360

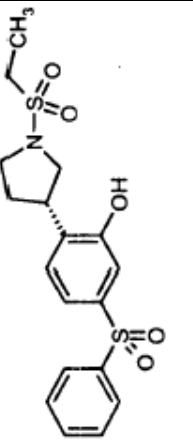
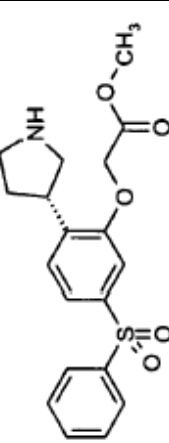
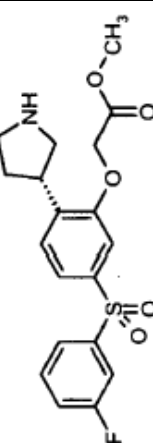
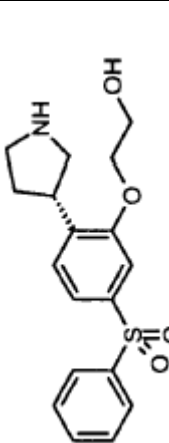
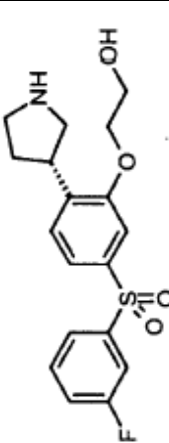
Nº	Estructura	Nombre (Autonom™)	MP/M+H
96		5-Fluoro-3-[3-metil-4-(1-metil-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonil]-1H-indol	86,5-93,5 °C.
97		3-(3-Metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-fenol	332
98		5-Fluoro-3-(3-metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-1H-indol	359
99		2-{3-[4-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-metil-fenil]-pirrolidin-1-il}-acetamida	377
100		2-{3-[4-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-metil-fenil]-pirrolidin-1-il}-etanol	364

N°	Estructura	Nombre (Autonom™)	MP/M+H
101		{3-[4-(3-Fluoro-bencenosulfoni)-2-metil-fenil]-pirrolidin-3-il}-acetato de metilo	392
102		5-(3-Fluoro-fenilsulfani)-2-(S)-pirrolidin-3-il-fenol	290
103		5-[3-Metil-4-(1-metil-(S)-pirrolidin-3-il)-bencenosulfoni]-1H-indazol	356
104		2,6-Dimetil-4-[3-metil-4-(1-metil-pirrolidin-3-il)-bencenosulfoni]-fenol	72,5-77,0
105		5-Fenilsulfani-2-(S)-pirrolidin-3-il-fenol	272

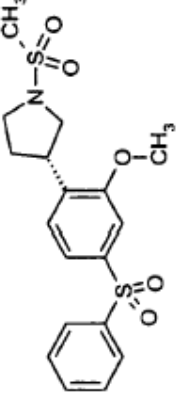
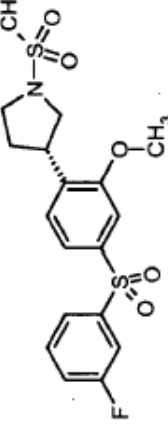
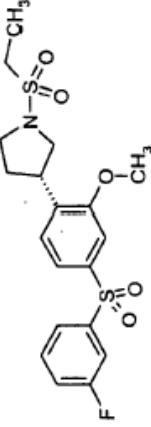
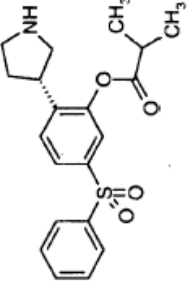
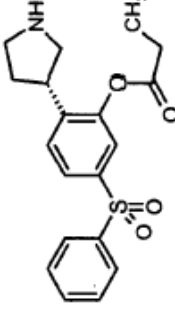
Nº	Estructura	Nombre (Autonom™)	MP/M+H
106		4-[4-(1-Etil-pirrolidin-3-il)-3-fluoro-bencenosulfonil]-fenol	350
107		2-[3-(4-Bencenosulfonil-2-hidroxi-fenil)-(S)-pirrolidin-1-il]-acetamida	361
108		5-[4-(1-Metil-(S)-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonil]-1H-indazol	342
109		{3-[4-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-hidroxi-fenil]- (S)-pirrolidin-1-il]-acetato de metilo	394
110		[3-(4-Bencenosulfonil-2-hidroxi-fenil)-(S)-pirrolidin-1-il]-acetato de metilo	376

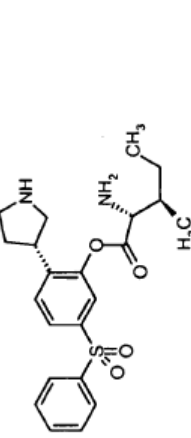
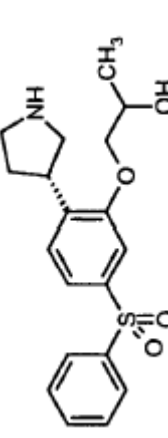
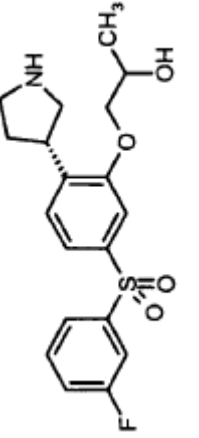
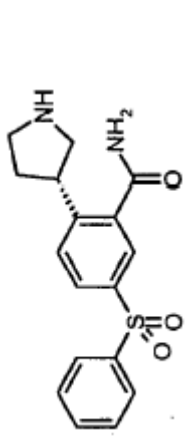
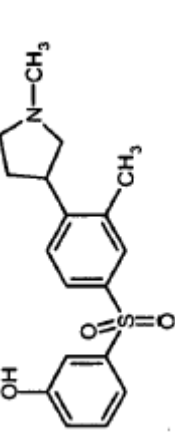
Nº	Estructura	Nombre (Autonom™)	MP/M+H
111		2-{3-[4-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-hidroxi-fenil]-pirrolidin-1-il]-acetamida	379
112		5-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-[1-(2-hidroxi-etil)]-(S)-pirrolidin-3-il]-fenol	366
113		5-Bencenosulfonil-2-[1-(2-hidroxi-etil)]-(S)-pirrolidin-3-il]-fenol	348
114		4-[3-Fluoro-4-(1-metil-(R)-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonil]-fenol	336
115		4-[3-Fluoro-4-(1-metil-(S)-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonil]-fenol	336

Nº	Estructura	Nombre (Autonom™)	MP/M+H
116		3-(4-Bencenosulfonil-2-metil-fenil)-1-metanosulfonil-(S)-pirrolidina	56,0-58,0 °C
117		5-Bencenosulfonil-2-(S)-pirrolidin-3-il-benzonitrilo	313
118		5-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-(S)-pirrolidin-3-il-benzonitrilo	331
119		5-Bencenosulfonil-2-(1-metil-(S)-pirrolidin-3-il)-benzonitrilo	326
120		5-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-(1-metil-(S)-pirrolidin-3-il)-benzonitrilo	345

Nº	Estructura	Nombre (Autonom™)	MP/M+H
121		5-Benzenosulfonil-2-(1-etanosulfonil-(S)-pirrolidin-3-il)-fenol	386
122		(5-Benzenosulfonil-2-(S)-pirrolidin-3-il-fenoxi)-acetato de metilo	376
123		[5-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-(S)-pirrolidin-3-il-fenoxi]-acetato de metilo	394
124		2-(5-Benzenosulfonil-2-(S)-pirrolidin-3-il-fenoxi)-etanol	348
125		2-[5-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-(S)-pirrolidin-3-il-fenoxi]-etanol	366

Nº	Estructura	Nombre (Autonom™)	MP/M+H
126		1-(5-Bencenosulfonil-2-(S)-pirrolidin-3-il-fenoxi)-2-metilpropan-2-ol	376
127		1-[5-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-(S)-pirrolidin-3-il-fenoxi]-2-metilpropan-2-ol	394
128		Trifluoro-metanosulfonato de 5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-2-(S)-pirrolidin-3-il-fenilo	454
129		1-(5-Bencenosulfonil-2-(S)-pirrolidin-3-il-fenoxi)-propan-2-ona	360
130		1-[5-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-(S)-pirrolidin-3-il-fenoxi]-propan-2-ona	378

Nº	Estructura	Nombre (Autonom™)	MP/M+H
131		3-(4-Bencenosulfonil-2-metoxi-fenil)-1-metanosulfonil-(S)-pirrolidina	396
132		3-[4-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-metoxi-fenil]-1-metanosulfonil-(S)-pirrolidina	414
133		1-Etanosulfonil-3-[4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-2-metoxifenil]-(S)-pirrolidina	428
134		Isobutirato de 5-bencenosulfonil-2-(S)-pirrolidin-3-il-fenilo	108,4-112,5°C (sal de HCl)
135		Propionato de 5-bencenosulfonil-2-(S)-pirrolidin-3-il-fenilo	176,1-179,0°C (sal de HCl)

Nº	Estructura	Nombre (Autonom™)	MP/M+H
136		2-Amino-3-metil-pentanoato de 5-bencenosulfonil-2-(S)-pirrolidin-3-ifenilo	167,3-169,6°C (sal de HCl)
137		1-(5-Bencenosulfonil-2-(S)-pirrolidin-3-il-fenoxi)-propan-2-ol	362
138		1-[5-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-(S)-pirrolidin-3-il-fenoxi]-propan-2-ol	380
139		5-Bencenosulfonil-2-(S)-pirrolidin-3-il-benzamida	331
140		3-[3-Metil-4-(1-metil-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonil]-fenol	332

Síntesis

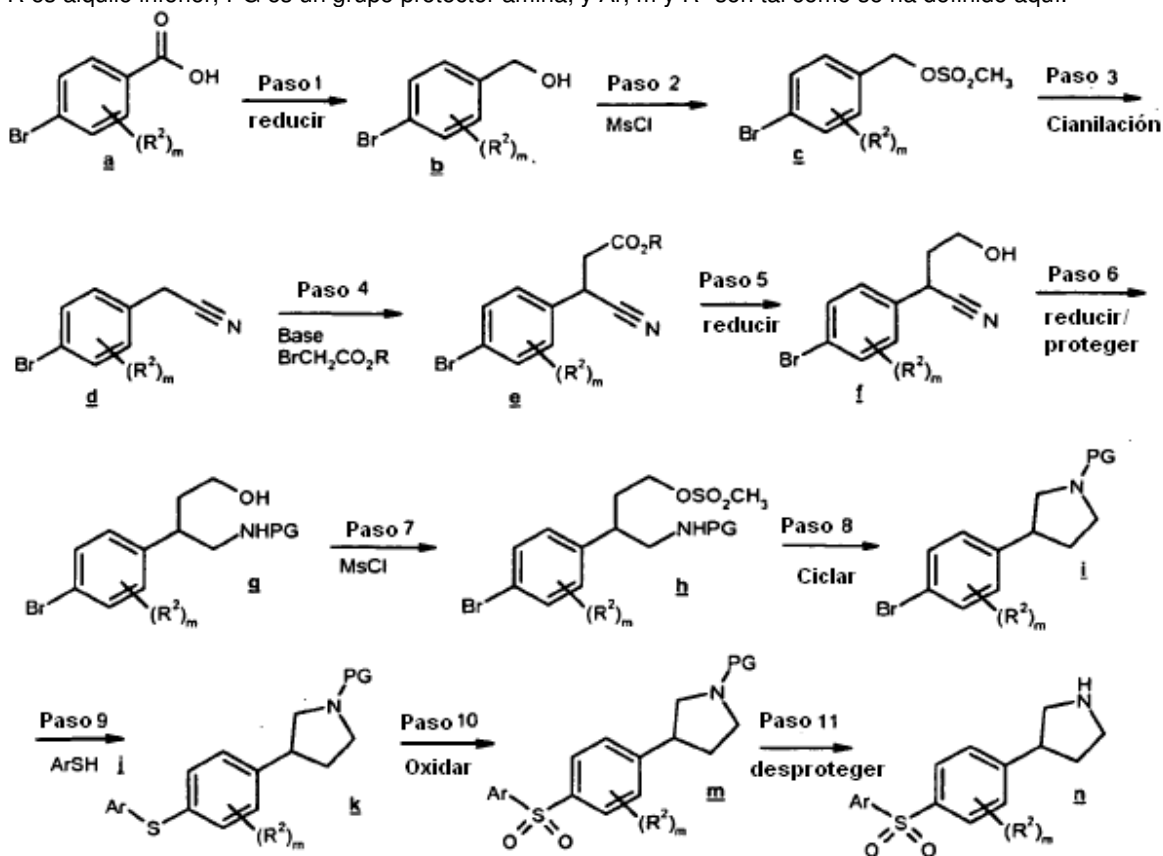
Los compuestos de la presente invención pueden elaborarse mediante una serie de métodos descritos en los esquemas de reacción sintética ilustrativos mostrados y descritos a continuación.

Los materiales de partida y los reactivos utilizados en la preparación de estos compuestos generalmente están disponibles a partir de proveedores comerciales, como Aldrich Chemical Co., o se preparan mediante métodos conocidos por los expertos en la materia siguiendo los procedimientos descritos en las referencias como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, 1991, Volúmenes 1-15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, Volúmenes 1-5 y Suplementos; y Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, Volúmenes 1-40. Los siguientes esquemas de reacción sintéticos son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los que se pueden sintetizar los compuestos de la presente invención, y pueden realizarse varias modificaciones a estos esquemas de reacción sintéticos y se sugerirán al experto en la materia al referirse a la discusión contenida en esta solicitud.

Los materiales de partida y los intermediarios de los esquemas de reacción sintéticos pueden aislarse y purificarse si se desea utilizando técnicas convencionales, incluyendo pero sin limitarse a, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse utilizando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en este documento preferiblemente se llevan a cabo bajo una atmósfera inerte a presión atmosférica a un rango de temperatura de reacción de entre alrededor de -78°C a alrededor de 150°C , más preferiblemente entre alrededor de 0°C a alrededor de 125°C , y más preferiblemente y de forma conveniente a alrededor de temperatura ambiente, por ejemplo, alrededor de 20°C .

El Esquema A siguiente ilustra un procedimiento sintético utilizable para preparar compuestos de la invención, en el que R es alquilo inferior, PG es un grupo protector amina, y Ar, m y R^2 son tal como se ha definido aquí.



En el Paso 1 del Esquema A, el compuesto **a** ácido bromobenzoico se reduce a bromobencil alcohol **b**. Esta reducción puede llevarse a cabo utilizando, por ejemplo, un agente reductor de borano. En el paso 2 el compuesto **b** se trata con cloruro de metanosulfonilo para formar el compuesto **c** éster de mesilo. La cianilación se lleva a cabo en el paso 3 mediante tratamiento del compuesto **c** con un reactante de cianato, como un cianato de tetraalquilamonio, para dar lugar al compuesto **d** nitrilo. El compuesto **d** se alquila en el paso 4 mediante el tratamiento con una base

como hidruro de aluminio litio, seguido de éster de 2-bromoacetato, para proporcionar el compuesto **e** éster de nitrilo. El compuesto **e** se reduce en el paso 5 para proporcionar el compuesto **f** nitrilo alcohol. En el paso 6 el grupo nitrilo del compuesto **f** se reduce y se protege para proporcionar el compuesto **g** amino alcohol. En el paso 7 el compuesto **g** se trata con cloruro de metanosulfonilo para formar el compuesto **h** éster de mesilo. El compuesto **h** sufre entonces una ciclación en el paso 8 para dar lugar al compuesto **i** fenilo pirrolidina. La ciclación puede lograrse, por ejemplo, mediante el tratamiento del compuesto **h** con bis(trimetilsilil)amida de potasio. En el paso 9 el compuesto **i** reacciona con aril tiol **j** en presencia de catalizador de paladio bajo condiciones de Buchwald para dar lugar al tioéter de bromopirrolidona **k**. En el paso 10 el átomo de azufre del compuesto **k** puede oxidarse con perácido o un agente oxidante similar para dar lugar al compuesto **m** arilsulfonil fenil pirrolidina. El compuesto **m** puede desprotegerse en el paso 11 para dar lugar al compuesto **n**, que es un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención.

Son posibles muchas variaciones en el procedimiento del Esquema A y se sugieren por sí mismas a los expertos en la materia. Los detalles específicos para producir los compuestos de la invención se describen en la sección de Ejemplos más adelante.

Utilidad

Los compuestos de la invención poseen una afinidad selectiva para los receptores 5-HT, incluyendo el receptor 5-HT₆ el receptor 5-HT_{2A}, o ambos, y como tales se espera que sean útiles en el tratamiento de ciertos trastornos del SNC como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ansiedad, depresión, depresión maníaca, psicosis, epilepsia, trastornos obsesivo compulsivos, trastornos de humor, migraña, enfermedad de Alzheimer (aumento de la memoria cognitiva), trastornos del sueño, trastornos alimentarios como anorexia, bulimia, y obesidad, ataques de pánico, acatisia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastorno por déficit de atención (TDA), retirada del consumo de sustancias de abuso como cocaína, etanol, nicotina y benzodiazepinas, esquizofrenia, y también trastornos asociados con lesiones medulares y/o lesiones en la cabeza como hidrocefalia. Dichos compuestos también se espera que sean útiles en el tratamiento de ciertos trastornos GI (gastrointestinales) como trastorno funcional del intestino y síndrome del intestino irritable.

Pruebas

La farmacología de los compuestos de esta invención se determinó mediante procedimientos reconocidos en la materia. A continuación se describen las técnicas in vitro para determinar las afinidades de los compuestos prueba en el receptor 5-HT₆ y el receptor 5-HT_{2A} en los ensayos de unión de radioligando y ensayos funcionales.

Administración y composición farmacéutica

La invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la presente invención, o un isómero individual, mezcla racémica o no racémica de isómeros o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos, junto con al menos un transportador farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

En general, los compuestos de la invención se administrarán en una cantidad terapéuticamente efectiva mediante cualquiera de las formas de administración aceptadas para los agentes que proporcionan utilidades similares. Los rangos de dosis aceptables son normalmente de 1 a 500 mg diarios, preferiblemente de 1 a 100 mg diarios, y lo más preferible de 1 a 30 mg diarios, dependiendo de numerosos factores como la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la ruta y forma de administración, la indicación a la que está dirigida la administración, y las preferencias y experiencia del médico especialista implicado. Un experto con práctica en el tratamiento de dichas enfermedades será capaz de, sin experimentación indebida y confiando en el conocimiento personal y la divulgación de esta solicitud, para determinar una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la presente invención para una enfermedad determinada.

Los compuestos de la invención pueden administrarse como formulaciones farmacéuticas incluyendo aquellas adecuadas para la administración oral (incluyendo bucal y sublingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal, o parenteral (incluyendo intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para la administración mediante inhalación o insuflación. la forma preferible de administración es generalmente la administración oral utilizando un régimen de dosis diaria adecuado que puede estar ajustado de acuerdo con el grado de afectación.

Un compuesto o compuestos de la invención, junto con uno o más adyuvantes convencionales, transportadores, o diluyentes, pueden colocarse en forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosis unitarias puede comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios adicionales activos, y las formas de dosis unitarias pueden contener cualquier cantidad efectiva adecuada del ingrediente activo proporcional al rango de dosis diario a emplear. Las composiciones farmacéuticas pueden utilizarse como sólidos, como comprimidos o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, o líquidos como soluciones, suspensiones, emulsiones,

elixires, o cápsulas rellenas para uso oral;
 o en forma de supositorios para administración rectal o vaginal;
 o en forma de soluciones estériles inyectables para uso parenteral. Las formulaciones que contienen alrededor de un (1) miligramo de ingrediente activo o, más ampliamente, alrededor de 0,01 a alrededor de cien (100) miligramos, por comprimido, son formas de dosis unitarias representativas adecuadas.

Los compuestos de la invención pueden formularse en una amplia variedad de formas de dosis de administración oral. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosis pueden comprender un compuesto o compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como componente activo. Los transportadores farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluye polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, cachets, supositorios, y gránulos dispersables. Un transportador sólido puede ser una o más sustancias que pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de comprimido, o un material encapsulante. En los polvos, el transportador generalmente es un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo generalmente está mezclado con el transportador que posee la capacidad enlazante necesaria en proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseado. Los polvos y comprimidos preferiblemente contienen entre alrededor de uno (1) a alrededor de setenta (70) por ciento del compuesto activo. Los transportadores adecuados incluyen pero no se limitan a carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de fusión baja, manteca de coco, y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material encapsulante como transportador, proporcionando una cápsula en que el componente activo, con o sin transportadores, está rodeado por un transportador, que está asociado con el. De forma similar, se incluyen cachets y pastillas. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, cachets, y pastillas pueden ser formas sólidas adecuadas para la administración oral.

Otras formas adecuadas para la administración oral incluye preparaciones en forma líquida incluye emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas, o preparaciones en forma sólida que pretende convertirlo brevemente antes de usar en preparaciones en forma líquida. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol o puede contener agentes emulsificantes, por ejemplo, como lecitina, sorbitan monooleato, o acacia. Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes adecuados, aromatizantes, estabilizadores, y agentes espesantes. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión bien conocidos. Las preparaciones en forma sólida incluye soluciones, suspensiones, y emulsiones, y pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromas, estabilizadores, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

Los compuestos de la invención pueden formularse para administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo inyección de bolo infusión continua) y pueden presentarse en formas de dosis unitarias en ampollas, jeringas precargadas, infusión en pequeños volúmenes o en contenedores multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden formarse como suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos acuosos u oleosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Ejemplos de transportadores oleosos o no acuosos, diluyentes, disolventes o vehículos incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo, oleato de etilo), y pueden contener agentes formuladores como agentes conservantes, humectantes, emulsificantes o de suspensores, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido mediante aislamiento aséptico de un sólido estéril o mediante liofilización de una solución para constitución antes de usar con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para administración tópica en la epidermis como ungüentos, cremas o lociones, o como parche transdérmico. Los ungüentos y cremas pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa o aceitosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y en general también contienen uno o más agentes emulsificantes, estabilizantes, dispersantes, suspensores, espesantes o colorantes. Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden los agentes activos en una base con sabor, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte como la gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y colutorios que comprenden el ingrediente activo en un transportador líquido adecuado.

Los compuestos de la invención pueden formularse para su administración como supositorios. En primer lugar se funde una cera de baja fusión, como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de coco, y se dispersa homogéneamente el componente activo, por ejemplo, mediante agitación. La mezcla fundida homogénea se vierte entonces en moldes de un tamaño adecuado, y se deja enfriar y solidificar.

Los compuestos de la presente invención pueden ser formulados para su administración vaginal. Son conocidos en

el campo como apropiados los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que contienen además del ingrediente activo los transportadores que se sabe son adecuados para este propósito.

Los compuestos en estudio pueden formularse para su administración por vía nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente en la cavidad nasal mediante los medios convencionales, por ejemplo, con un gotero, pipeta o pulverizador. Las formulaciones pueden proporcionarse en forma de dosis única o multidosis. En el último caso de un gotero o pipeta, se puede lograr mediante la administración a un paciente de un volumen apropiado, predeterminado de la solución o suspensión. En el caso de un pulverizador, esto puede conseguirse por ejemplo mediante una bomba dosificadora de pulverización fina.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para su administración como aerosol, en particular en el tracto respiratorio e incluyendo la administración por vía intranasal. El compuesto en general tendrá un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de cinco (5) micras o menos. Este tamaño de partícula puede obtenerse por métodos conocidos en la materia, por ejemplo por micronización. El ingrediente activo se proporciona en un envoltorio presurizado con un propelente adecuado como el clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otros gases adecuados. El aerosol también puede contener de forma conveniente un surfactante como la lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula dosificadora. De forma alternativa, los ingredientes activos pueden proporcionarse en forma de polvo seco, por ejemplo una mezcla de polvo del compuesto en una base adecuada en polvo como la lactosa, almidón, y derivados del almidón como la hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidina (PVP). El transportador en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo en cápsulas o cartuchos de por ejemplo gelatina, o envoltorios blíster desde los que el polvo puede administrarse mediante un inhalador.

Si se desea, las formulaciones pueden prepararse con recubrimientos entéricos adaptados para la administración con liberación sostenida o controlada del ingrediente activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos transdérmicos o subcutáneos de liberación del fármaco. Estos sistemas de liberación son ventajosos cuando se requiere una liberación sostenida del compuesto y cuando el cumplimiento del régimen de tratamiento por el paciente es crucial. Los compuestos de los sistemas de liberación transdérmica están frecuentemente unidos a un soporte sólido que se adhiere a la piel. El compuesto de interés puede también combinarse con un potenciador de la penetración, por ejemplo, azona(1-dodecilazacloheptan-2-ona). Los sistemas de liberación sostenida se insertan de forma subcutánea en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana lipídica soluble, por ejemplo, goma de silicona, o un polímero biodegradable, por ejemplo, ácido poliláctico.

Las preparaciones farmacéuticas están preferiblemente en formas de dosis unitarias. De esta forma, la preparación está subdividida en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosis unitaria puede estar en una preparación envasada, el envase contiene cantidades específicas de la preparación, como comprimidos empaquetados, cápsulas, y polvos en viales o ampollas. La forma de dosis unitaria también puede ser una cápsula, comprimido, cachet o pastilla en sí, o puede ser el número apropiado de cualquiera de éstas en forma empaquetada.

Otros transportadores farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania. A continuación se describen formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la presente invención.

EJEMPLOS

Las siguientes preparaciones y ejemplos se proporcionan para permitir a los expertos en la materia entender más fácilmente y poner en práctica la presente invención. No deben considerarse una limitación al alcance de la invención, sino meramente como formas ilustrativas y representativas de los mismos. las siguientes abreviaturas pueden utilizarse en los Ejemplos.

LISTA DE ABREVIATURAS

AcOH ácido acético

n-BuLi n-butil litio

(BOC)₂O di-terc-butil dicarbonato

DCM diclorometano/ cloruro de metileno

DIPEA diisopropiletilamina

DMAP 4-dimetilaminopiridina

DMF N,N-dimetilformamida

Ee exceso enantiomérico

EtOAc acetato de etilo

HPLC cromatografía líquida de alta presión

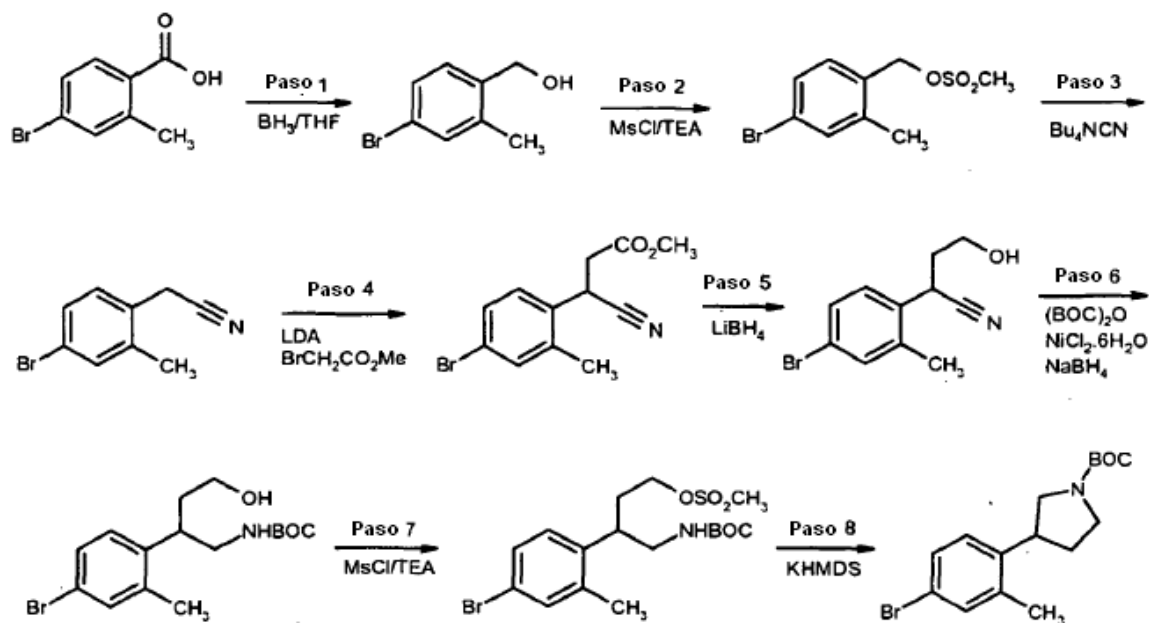
LAH hidruro de aluminio litio
 LDA diisopropilamida de litio
 m-CPBA ácido 3-cloroperoxibenzoico
 MeOH metanol

- 5 MsCl cloruro de metanosulfonilo
 PdCl₂dppf 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloropaladio(II)
 Pd2(dba)₃ Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
 KHMDS bis(trimetilsilil)amida de potasio
 TBAF fluoruro de tetrabutilamonio
 10 TEA trietilamina
 THF tetrahidrofurano
 TFA ácido trifluoroacético
 TLC cromatografía de capa fina
 Xantphos 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

15

Preparación 13-(4-Bromo-2-metil-fenil)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

El procedimiento sintético descrito en esta Preparación se llevó a cabo utilizando el procedimiento del Esquema B.



20

ESQUEMA BPaso 1 (4-Bromo-2-metil-fenil)-metanol

- 25 Una solución de BH₃ (1 M en THF, 720 mL, 0,7194 mol) se añadió lentamente a ácido 4-bromo-2-metil benzoico (51,57 g, 0,2398 mol) a 0°C. El baño helado se retiró y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió lentamente agua. La mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ (solución saturada), agua y salmuera; se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó bajo presión reducida proporcionando (4-bromo-2-metil-fenil)-metanol, que se utilizó directamente en el paso 2 sin más purificación.

30

Paso 2 Metanosulfonato de 4-bromo-2-metil-bencilo

- 35 A una solución de (4-bromo-2-metil-fenil)-metanol (46,65 g, 0,2320 mol) en DCM (500 mL) a -15°C se le añadió cloruro de mesilo (20,65 mL, 0,2668 mol) seguido de TEA (37,04 mL, 0,2668 mol). La reacción se agitó a -15°C durante 1,5 horas. Una solución saturada de NH₄Cl se añadió entonces a -15°C y la mezcla resultante se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida para dar lugar al metanosulfonato de 4-bromo-2-metil-bencilo como un sólido blanco en proporción cuantitativa (65 g), que se utilizó directamente en el paso 3 sin más purificación.

40

Paso 3 (4-Bromo-2-metil-fenil)-acetonitrilo

Se añadió cianuro de tetrabutilamonio (1,02 g, 3,799 mmol) a una solución de metanosulfonato de 4-bromo-2-metil-bencilo (1,01 g, 3,618 mmol) en THF (20 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida, se añadió agua al residuo, y la mezcla se extrajo con Et₂O.

Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera; se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (hexano/EtOAc, 9/1) para proporcionar 0,65 g (rendimiento 80%) de 4-bromo-2-metil-fenil)-acetonitrilo como un sólido blanco.

Paso 4 3-(4-Bromo-2-metil-fenil)-3-ciano-propionato de metilo

5 Se añadió por goteo diisopropilamida de litio (2 M en THF, 110 mL) a -78°C a una solución de (4-bromo-2-metil-fenil)-acetonitrilo (38,55 g, 0,1835 mol) en THF (400 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y se añadió bromoacetato de metilo (16,87 mL, 0,1835 mol). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 2 horas. Una solución saturada de NH_4Cl se añadió entonces a -78°C y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente.

10 Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera; se secaron sobre MgSO_4 . Se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (hexano/EtOAc, 9/1) para proporcionar 43,09 g de 3-(4-bromo-2-metil-fenil)-3-ciano-propionato de metilo (rendimiento 83%) como un aceite amarillo.

Paso 5 2-(4-Bromo-2-metil-fenil)-4-hidroxi-butironitrilo

15 Se añadió borohidruro de litio (4,99 g, 0,2290 mol) a una solución a temperatura ambiente de 3-(4-bromo-2-metil-fenil)-3-ciano-propionato de metilo (43,08 g, 0,1527 mol) en THF (500 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C , y se añadió lentamente una solución de KHSO_4 10% / Na_2SO_4 hasta alcanzar pH 1-2. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (hexano/EtOAc, 7/3) para proporcionar 27,3 g (87% de rendimiento) de 2-(4-bromo-2-metil-fenil)-4-hidroxibutironitrilo como un sólido blanco.

Paso 6 [2-(4-Bromo-2-metil-fenil)-4-hidroxi-butil]-carbamato de terc-butilo

25 A una solución de 2-(4-bromo-2-metil-fenil)-4-hidroxi-butironitrilo (27,3 g, 0,1074 mol) en MeOH (750 mL) a 0°C se añadió $(\text{BOC})_2\text{O}$ (46,9 g, 0,2149 mol), seguido de $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (2,55 g, 0,01074 mol) y borhidruro sódico (27,83 g, 0,7359 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, y se añadió dietilenotriamina (12 mL, 0,1074 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, después se evaporó el solvente bajo presión reducida. El material bruto resultante se repartió entre NaHCO_3 (solución acuosa al 10%) y EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera; se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (hexano/EtOAc, 6/4) para proporcionar 30,3 g (79% de rendimiento) de [2-(4-bromo-2-metil-fenil)-4-hidroxi-butil]-carbamato de terc-butilo.

Paso 7 Metanosulfonato de 3-(4-bromo-2-metil-fenil)-4-terc-butoxicarbonilaminobutilo

35 Se añadió cloruro de mesilo (7,53 mL, 0,09726 mol), a -78°C , a una solución de [2-(4-bromo-2-metil-fenil)-4- hidroxi-butil]-carbamato de terc-butilo (30,3 g, 0,08457 mol) en DCM (600 mL) seguido de TEA (27 mL, 0,1945 mol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora, después se dejó alcanzar la temperatura ambiente con agitación durante otra hora más. Se añadió una solución saturada acuosa de NH_4Cl , y la mezcla resultante se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar metanosulfonato de 3-(4-bromo-2-metil-fenil)-4-terc-butoxicarbonilamino-butilo, que se utilizó sin más purificación.

Paso 8 3-(4-Bromo-2-metil-fenil)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

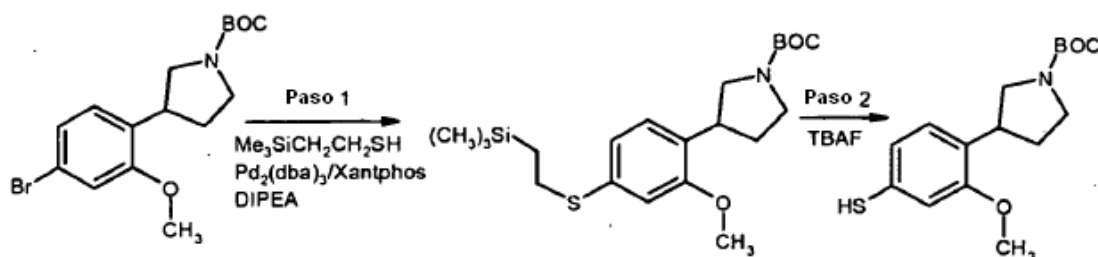
45 Se añadió KHMDS (0,5 M en tolueno, 186 mL, 0,09303 mol) a 0°C a metanosulfonato de 3-(4-bromo-2-metil-fenil)-4-terc-butoxicarbonilamino-butilo (36,9 g, 0,08457 mol) disuelto en THF (400 mL). El baño helado se eliminó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución saturada de NH_4Cl a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (hexano/EtOAc, 8/2) para proporcionar 27,3 g (95% de rendimiento) de 3-(4-bromo-2-metil-fenil)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite claro.

50 3-(4-Bromo-2-metoxi-fenil)-pirimidina-1-carboxilato de terc-butilo se preparó de forma similar, sustituyendo el ácido 4-bromo-2-metil benzoico en el paso 1 con ácido 4-bromo-2-metoxi benzoico.

Preparación 2

55 3-(4-Mercapto-2-metoxi-fenil)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

El procedimiento sintético descrito en esta Preparación se llevó a cabo de acuerdo con el proceso mostrado en el Esquema C.



ESQUEMA C

Paso 1 3-[2-Metoxi-4-(2-trimetilsilanil-etilsulfanil)-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

5 Tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (32 mg, 0,03509 mmol), 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (40 mg, 0,07017 mmol), 2-(trietilsilil)etanotiol (57 mL, 1,403 mmol) y DIPEA (0,257 mL, 2,807 mmol) se añadieron a una solución de 3-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,50 g, 1,403 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió una solución de KHSO₄ 10%/Na₂SO₄. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera; se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (hexano/EtOAc, 95/5) para proporcionar 0,380 g (66% de rendimiento) de 3-[2-metoxi-4-(2-trimetilsilanil-etilsulfanil)-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite claro.

Paso 2 3-(4-Mercapto-2-metoxi-fenil)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

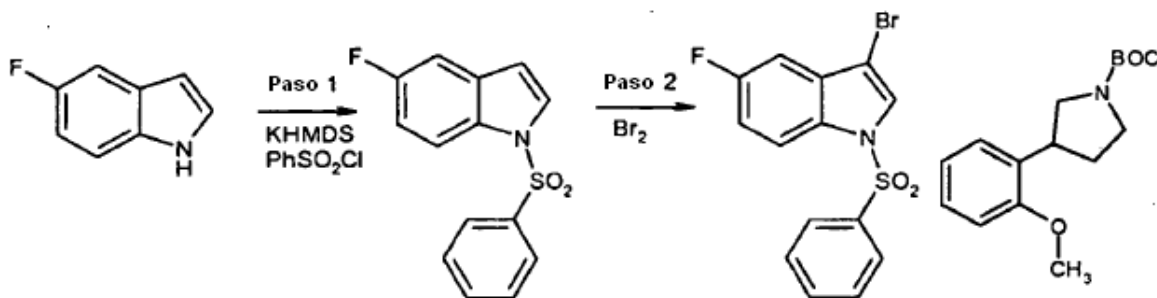
15 Una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M in THF, 9,3 mL) se añadió a una solución de 3-[2-metoxi-4-(2-trimetilsilanil-etilsulfanil)-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,380 g, 0,9275 mmol) en THF (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una solución de KHSO₄ 10%/Na₂SO₄ y la mezcla resultante se extrajo 3 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera; y después se secaron sobre Na₂SO₄. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el material bruto se purificó mediante cromatografía rápida (hexano/EtOAc/AcOH, 80/20/0,1) para proporcionar 0,178 g (62% de rendimiento) de 3-(4-mercapto-2-metoxifenil)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite claro. 3-(4-Mercapto-2-metil-fenil)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo se preparó de forma similar, utilizando 3-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo en el paso 1.

Preparación 3

1-Bencenosulfonil-3-bromo-5-fluoro-1H-indol

El procedimiento sintético descrito en esta Preparación se llevó a cabo de acuerdo con el proceso mostrado en el Esquema D.

30



ESQUEMA D

Paso 1 1-Bencenosulfonyl-5-fluoro-1H-indol

- 5 Se añadió KHMDS (0,5 M en tolueno, 23 mL, 11,65 mmol) a 0°C a una solución de 5-fluoroindol (1,5 g, 11,09 mmol) en DMF (23 mL). Tras la agitación durante 10 minutos, se añadió cloruro de benzenosulfonylo (1,55 mL, 12,209 mmol). El baño helado se eliminó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Una solución saturada de NH₄Cl se añadió a la reacción, y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera; se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de tolueno para dar lugar a 2,26 g (74% de rendimiento) de 1-bencenosulfonyl-5-fluoro-1H-indol como un sólido blanco.

Paso 2 1-Bencenosulfonyl-3-bromo-5-fluoro-1H-indol

- 15 Se añadió por goteo bromo (0,187 mL, 3,632 mmol) a una solución a temperatura ambiente de 1-bencenosulfonyl-5-fluoro-1H-indol (1,0 g, 3,632 mmol) en DMF (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió una solución saturada de NH₄Cl, y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y con salmuera; se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (hexano/EtOAc, 95/5) para proporcionar 0,676 g (53% de rendimiento) de 1-bencenosulfonyl-3-bromo-5-fluoro-1H-indol como un sólido blanco.

20 Preparación 4

3-Bromo-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo

El procedimiento sintético descrito en esta Preparación se llevó a cabo de acuerdo con el proceso mostrado en el Esquema E.



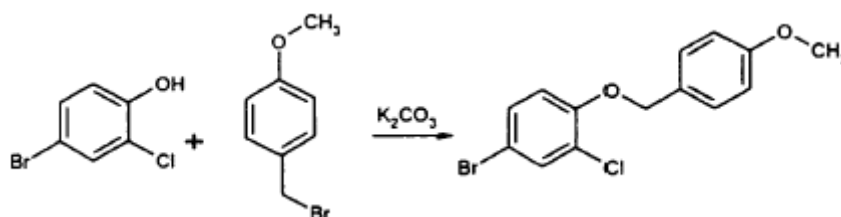
ESQUEMA E

- 25
30 Una solución de TBAF (1,0 M en THF, 3,6 mL) se añadió a una solución de 3-bromo-1-triisopropilsilanil-1H-pirrol (1,0 g, 3,308 mmol) en THF (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. se añadieron (BOC)₂O (0,866 g, 3,965 mmol) y DMAP (40 mg, 0,3308 mmol) A la reacción y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas ADICIONALES. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y con salmuera; se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (hexano/EtOAc) para proporcionar 0,197 g (24% de rendimiento) de 3-bromo-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite claro.

35 Preparación 5

4-Bromo-2-cloro-1-(4-metoxi-benciloxi)-benceno

El procedimiento sintético descrito en esta Preparación se llevó a cabo de acuerdo con el proceso mostrado en el Esquema F.



ESQUEMA F

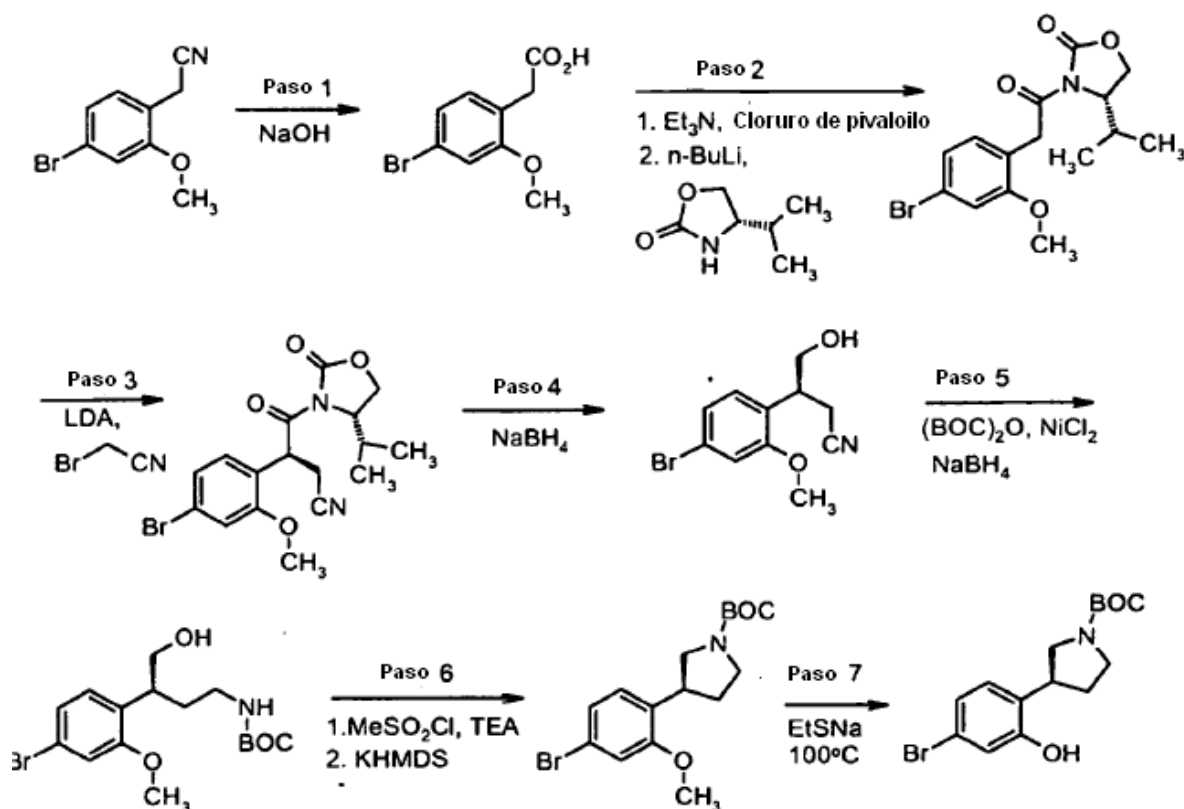
40

Se añadió carbonato potásico (0,98 g, 7,086 mmol) a una solución de 4-bromo-2-clorofenol (0,7 g, 3,374 mmol) y bromuro de 4-metoxibencilo (0,51 mL, 3,543 mmol) en acetona (20 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La fase sólida se eliminó mediante filtración y el filtrado se evaporó hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc y NaOH acuoso (2 M). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera; se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (hexano/EtOAc, 99/1) para proporcionar 0,937 g (85% de rendimiento) de 4-bromo-2-cloro-1-(4-metoxibenciloxi)-benceno como un sólido amarillo.

Preparación 6

(S)-3-(4-Bromo-2-hidroxi-fenil)-pirimidina-1-carboxilato de terc-butilo

El procedimiento sintético descrito en esta Preparación se llevó a cabo de acuerdo con el proceso mostrado en el Esquema G.



ESQUEMA G

Paso 1 (4-Bromo-2-metoxi-fenil)-acético ácido

Una solución de NaOH (5,72 g, 143 mmol) en agua (29 mL) se añadió a una solución de (4-bromo-2-metoxifenil)-acetonitrilo (10,2 g, 45,1 mmol) en MeOH (100 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida y se añadió agua. La mezcla acuosa se lavó con éter de dietilo, y la fase acuosa se acidificó mediante la adición de HCl acuoso (2 M) a pH 1. La mezcla acuosa se extrajo entonces con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar 9,49 g (86% de rendimiento) de ácido (4-bromo-2-metoxi-fenil)-acético.

Paso 2 (S)-3-[2-(4-Bromo-2-metoxi-fenil)-acetil]-4-isopropil-oxazolidin-2-ona

Se añadió trietilamina (0,66 mL, 4,75 mmol) a una solución de ácido (4-bromo-2-metoxifenil)-acético (1,02 g, 4,162 mmol) en THF (11 mL) en un primer frasco de fondo redondeado bajo una atmósfera de argón. La mezcla se enfrió a -78°C y se añadió cloruro de pivaloilo (0,513 mL, 4,162 mmol). Tras la agitación durante 10 minutos a -78°C, la mezcla de reacción se calentó a 0°C y se agitó durante 30 minutos, después se enfrió de nuevo a -78°C. En un segundo frasco de fondo redondeado se disolvió (S)-4-isopropil-2-oxazolidinona (591,2 mg, 4,577 mmol) en THF (20 mL) y se enfrió a -78°C, y se añadió n-BuLi (2,5 M en hexano, 2,0 mL, 4,99 mmol). Tras la agitación durante 10 minutos a -78°C, la mezcla de oxazolidinona metalada en el segundo frasco se añadió al anhídrido mezclado en el primer frasco a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 0°C, después a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió una solución saturada de NH₄Cl, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos

combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (hexano/ EtOAc , 84/16) para proporcionar 1,13 g (77% de rendimiento) de (S)-3-[2-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-acetil]-4-isopropil-oxazolidin-2-ona.

Paso 3 (S)-3-(4-Bromo-2-metoxi-fenil)-4-((S)-4-isopropil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4-oxo-butironitrilo

Se añadió diisopropilamida de litio (2,0 M en heptano/THF/etilbenceno, 1,58 mL, 3,16 mmol) a una solución de (S)-3-[2-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-acetil]-4-isopropil-oxazolidin-2-ona (1,126 g, 3,16 mmol) en THF (11 mL) bajo una atmósfera de argón a -78°C . La mezcla se agitó durante 15 minutos y se añadió bromoacetronitrilo (0,23 mL, 3,32 mmol) a -78°C . La mezcla se agitó durante 3 horas a 0°C , y después se añadió una solución saturada de NH_4Cl . La mezcla se extrajo con EtOAc , y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (hexano/ EtOAc , 85/15) para proporcionar 755 mg (60% de rendimiento) de (S)-3-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-4-((S)-4-isopropil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4-oxobutironitrilo como un sólido blanco.

Paso 4 (S)-3-(4-Bromo-2-metoxi-fenil)-4-hidroxi-butironitrilo

Una solución de borhidruro sódico (389 mg) en agua (1,82 mL) se añadió a una solución de (S)-3-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-4-((S)-4-isopropil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4-oxo-butironitrilo (749 mg, 1,895 mmol) en THF (6 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y una solución de 10% $\text{KHSO}_4/\text{Na}_2\text{SO}_4$ se añadió cuidadosamente. Cuando finalizó la evolución de gas, la mezcla se extrajo con EtOAc . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (hexano/ EtOAc , 7/3) para proporcionar 470 mg (92% de rendimiento) de (S)-3-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-4-hidroxi-butironitrilo.

Paso 5 [(S)-3-(4-Bromo-2-metoxi-fenil)-4-hidroxi-butil]-carbamato de terc-butilo

A una solución de (S)-3-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-4-hidroxi-butironitrilo (459 mg, 1,699 mmol) en MeOH (12,1 mL) a 0°C se añadió (BOC) $_2\text{O}$ (736,3 mg, 3,398 mmol), $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (40,75 mg, 0,17 mmol), y borhidruro sódico (en porciones) (450,3 mg, 11,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió entonces dietilamina (0,183 mL, 1,699 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El solvente se evaporó bajo presión reducida y se añadió una solución de acuosas NaHCO_3 (10%). La mezcla se extrajo con EtOAc , y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (hexano/ EtOAc , 7/3) para proporcionar 405 mg (64% de rendimiento) de [(S)-3-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-4-hidroxi-butil]-carbamato de terc-butilo.

Paso 6 (S)-3-(4-Bromo-2-metoxi-fenil)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió cloruro de mesilo (93,7 mL, 1,21 mmol) a una solución de [(S)-3-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-4-hidroxi-butil]-carbamato de terc-butilo (394 mg, 1,0527 mmol) en DCM (7,5 mL) bajo una atmósfera de argón a -78°C , seguido de la adición de TEA (0,336 mL, 2,42 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante otra hora más. Se añadió una solución de NaHCO_3 acuoso (10%), y la capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 . El solvente se evaporó bajo presión reducida y dio lugar a 480 mg de metanosulfonato de (S)-2-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-4-*terc*-butoxicarbonilamino-butilo bruto. Este material se disolvió en THF (4 mL) bajo una atmósfera de Ar y se enfrió a 0°C . Se añadió KHMDs (0,5 M en tolueno, 2,32 mL, 1,158 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de NH_4Cl , seguido de salmuera, y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (hexano/ EtOAc , 98/2) para proporcionar 315 mg (84% de rendimiento) de (S)-3-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo en 99% es determinado mediante columna de HPLC chiralcel y hexano/*i*- PrOH (9/1) como fase móvil.

Paso 7 (S)-3-(4-Bromo-2-hidroxi-fenil)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

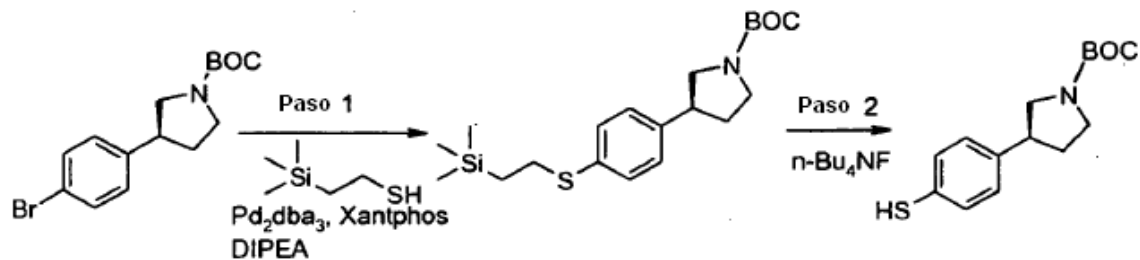
Se añadió etanotiolato de sodio (80%, 218,7 mg, 1,704 mmol) a una solución de (S)-3-(4-bromo-2-metoxifenil)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (303 mg, 0,8505 mmol) en DMF (3,1 mL) bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a 105°C durante 3,5 horas, después se enfrió a 5°C . Se añadió una solución de KHSO_4 10%/ Na_2SO_4 hasta que se alcanzó un pH de 2-3. Se añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (hexano/ EtOAc , con un gradiente desde 90/10 a 85/15) para proporcionar 236 mg (81% de rendimiento) de (S)-3-(4-bromo-2-hidroxi-fenil)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo como una espuma. Se preparó (S)-3-(4-Bromofenil)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo de forma similar utilizando el ácido bromobenzoico apropiado.

Se prepararon de forma similar (R)-3-(4-Bromo-2-hidroxi-fenil)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo y (R)-3-(4-Bromo-2-metoxi-fenil)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo utilizando la oxazolidinona enantiomérica apropiada en el paso 2.

Preparación 7

(S)-3-(4-Mercapto-fenil)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

El procedimiento sintético descrito en esta Preparación se llevó a cabo de acuerdo con el proceso mostrado en el Esquema H.



ESQUEMA H

5 Paso 1 (S)-3-[4-(2-Trimetilsilanil-etilsulfanil)-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

2-(Trimetilsilil)etano tiol (0,33 mL, 2,1 mmol), Pd₂(dba)₃ (183,9 mg), Xantphos (231,4 mg) y DIPEA (0,296 mL) se añadieron a una solución de (S)-3-(4-bromo-fenil)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (528 mg, 1,618 mmol) en 1,4-dioxano (7 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 95-100°C durante 20 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió una solución de KHSO₄ 10%/ Na₂SO₄ y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (hexano/EtOAc, 94/6) para proporcionar 616 mg (cuantitativo rendimiento) de (S)-3-[4-(2-trimetilsilanil-etilsulfanil)-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo.

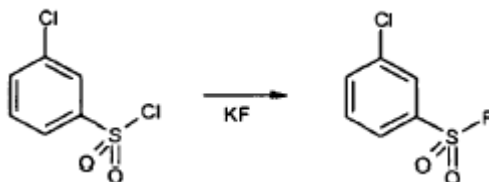
15 Paso 2 (S)-3-(4-Mercapto-fenil)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de (S)-3-[4-(2-trimetilsilanil-etilsulfanil)-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (613 mg, 1,615 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 10,5 mL) se agitó durante la noche. Se añadió entonces una solución de KHSO₄ 10%/ Na₂SO₄ y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (hexano/EtOAc, 91/9) para proporcionar 288 mg (64% de rendimiento) de (S)-3-(4-mercapto-fenil)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro.

Preparación 8

Fluoruro de 3-cloro-bencenosulfonilo

25 El procedimiento sintético descrito en esta Preparación se llevó a cabo de acuerdo con el proceso mostrado en el Esquema 1.



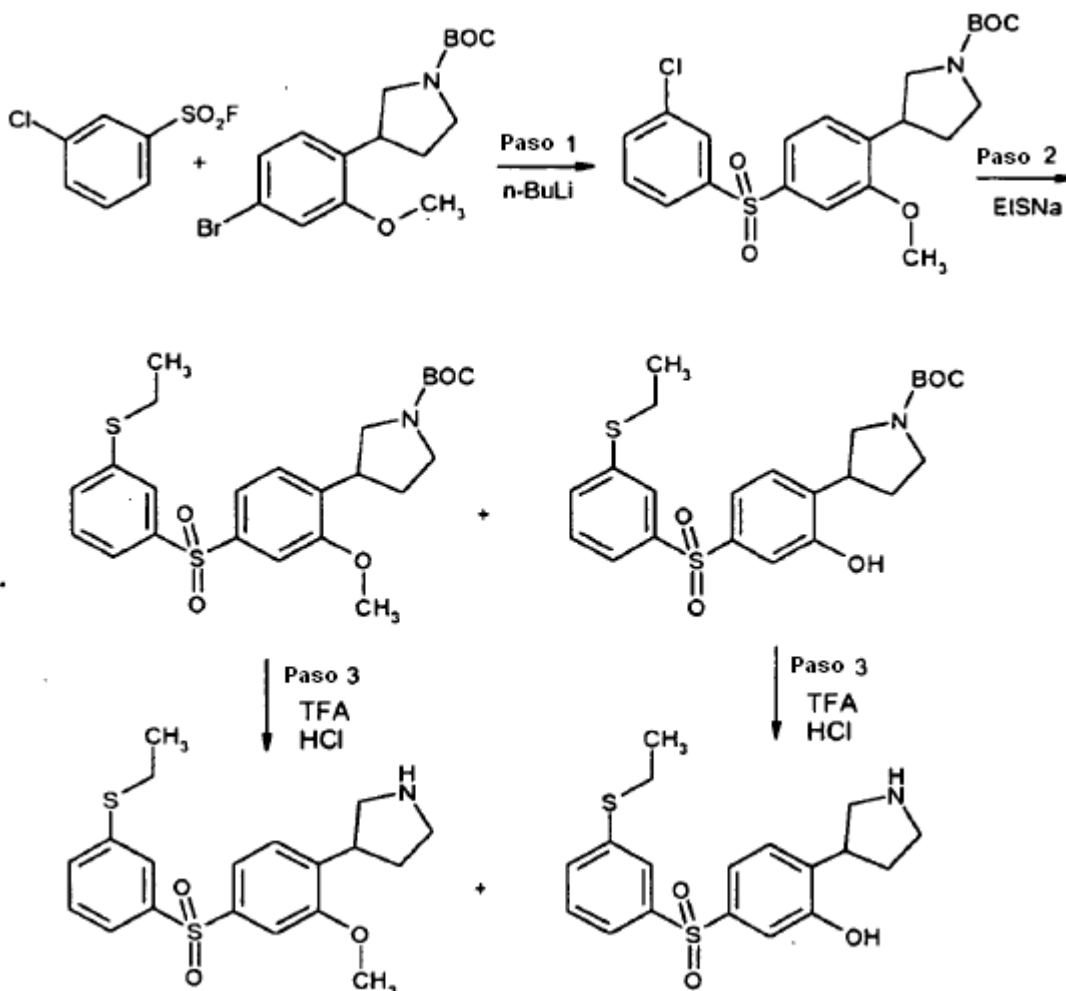
ESQUEMA I

30 Se añadió fluoruro de potasio (2,28 g, 39,4 mmol) a una solución de cloruro de 3-clorosulfonilo (2,08 g, 9,855 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas, después se enfrió a 0-5°C, y se añadió agua helada. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (hexano/EtOAc, 9/1) para proporcionar 1,64 g (86% de rendimiento) de fluoruro de 3-clorosulfonilo como un aceite incoloro.

Ejemplo 1

3-[4-(3-Etilsulfanil-bencenosulfonil)-2-metoxi-fenil]-pirrolidina y 5-(3-Etilsulfanil-bencenosulfonil)-2-pirrolidin-3-il-fenol

40 El procedimiento sintético descrito en esta Preparación se llevó a cabo de acuerdo con el proceso mostrado en el Esquema J.



ESQUEMA J

Paso 1 3-[4-(3-Cloro-bencenosulfonyl)-2-metoxi-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

5

Se añadió n-BuLi (2,5 M en hexano, 2,76 mL, 6,905 mmol) a una solución de 3-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,05 mg, 5,754 mmol) en THF (2,5 mL) a -78°C bajo una atmósfera de argón. Tras la agitación durante 10 minutos a -78°C se añadió fluoruro de 3-clorosulfonyl (1,13 g, 5,754 mmol) a la reacción y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a -78°C . Se añadió entonces una solución saturada de NH_4Cl a -78°C y la mezcla resultante se dejó alcanzar temperatura ambiente. La mezcla se extrajo 3 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera; y después se secaron sobre Na_2SO_4 . El solvente se evaporó bajo presión reducida y el material bruto se purificó mediante cromatografía rápida (hexano/EtOAc, 7/3) para proporcionar 1,5 g (58% de rendimiento) de 3-[4-(3-cloro-bencenosulfonyl)-2-metoxi-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo como una espuma blanca.

10

15

Paso 2 3-[4-(3-Etilsulfanil-bencenosulfonyl)-2-metoxi-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo y 3-[4-(3-Etilsulfanil-bencenosulfonyl)-2-hidroxifenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

20

Se añadió etanotiolato de sodio (0,698 g, 8,304 mmol) a una solución de 3-[4-(3-cloro-bencenosulfonyl)-2-metoxi-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,251 g, 2,768 mmol) en DMF (10 mL) y la mezcla se calentó a 100°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (hexano/EtOAc/AcOH, 70/30/1) para proporcionar 3-[4-(3-etilsulfanil-bencenosulfonyl)-2-metoxi-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo como primera fracción, y 3-[4-(3-etilsulfanil-bencenosulfonyl)-2-hidroxifenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo como segunda fracción.

25

Paso 3 3-[4-(3-Etilsulfanil-bencenosulfonyl)-2-metoxi-fenil]-pirrolidina

Se añadió ácido trifluoroacético (1 mL) a una solución de 3-[4-(3-etilsulfanilbencenosulfonil)-2-metoxi-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,1256 mmol) en DCM (3 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se repartió entre NaOH (2 M) y DCM. La capa orgánica se separó y se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó bajo presión reducida, proporcionando 3-[4-(3-etilsulfanilbencenosulfonil)-2-metoxi-fenil]-pirrolidina, que se transformó en el correspondiente clorhidrato de (espuma blanca, 53 mg) mediante la adición de un pequeño exceso de HCl en 1,4-dioxano. EM (M+H) = 378.

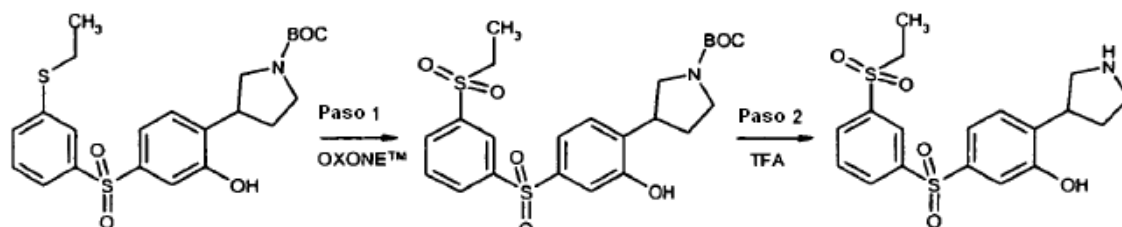
3-[4-(3-Etilsulfanil-bencenosulfonil)-2-hidroxi-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo se convirtió de forma similar en clorhidrato de 5-(3-etilsulfanil-bencenosulfonil)-2-pirrolidin-3-il-fenol: Pf = 65,1-70,0 °C; EM (M+H) = 364.

Se preparó de forma similar utilizando el procedimiento del Ejemplo 1, 2-etilsulfanil-4-(3-metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-fenol: Pf = 190,7-192,5 °C; EM (M+H) = 378.

Ejemplo 2

5-(3-Etanosulfonil-bencenosulfonil)-2-pirrolidin-3-il-fenol

El procedimiento sintético descrito en este Ejemplo se llevó a cabo de acuerdo con el proceso mostrado en el Esquema K.



ESQUEMA K

Paso 1 3-[4-(3-Etanosulfonil-bencenosulfonil)-2-hidroxi-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución de OXONE™ (0,663 g, 1,078 mmol) en agua (5 mL) se añadió a una solución de 3-[4-(3-etilsulfanilbencenosulfonil)-2-hidroxi-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,50 g, 1,078 mmol) en una mezcla de MeOH (5 mL) y acetonitrilo (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, entonces se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El material bruto se purificó mediante cromatografía rápida (hexano/EtOAc, 7/3) para proporcionar 0,369 g (69% de rendimiento) de 3-[4-(3-etanosulfonil-bencenosulfonil)-2-hidroxi-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco.

Paso 2 5-(3-Etanosulfonil-bencenosulfonil)-2-pirrolidin-3-il-fenol

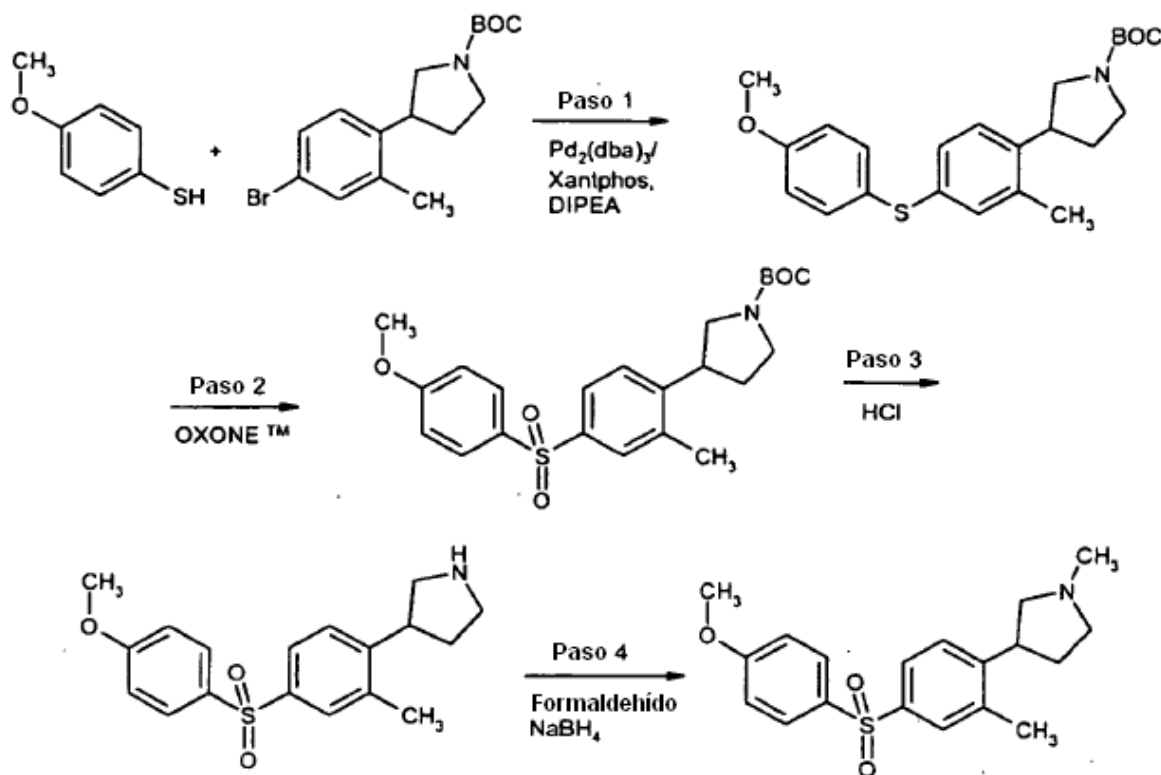
Utilizando el procedimiento del paso 3 del Ejemplo 1, 5-(3-etanosulfonil-bencenosulfonil)-2-pirrolidin-3-il-fenol se preparó como una sal de clorhidrato: Pf = 124,5-126,7 °C; EM (M+H) = 396.

De forma similar se preparó clorhidrato de 3-[4-(3-Etanosulfonil-bencenosulfonil)-2-metoxi-fenil]-pirrolidina: Pf = 98,5-100,0 °C; EM (M+H) = 410.

Ejemplo 3

3-[4-(4-Metoxi-bencenosulfonil)-2-metil-fenil]-1-metil-pirrolidina

[0208] El procedimiento sintético descrito en este Ejemplo se llevó a cabo de acuerdo con el proceso mostrado en el Esquema L.



ESQUEMA L

5 Paso 1 3-[4-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-2-metil-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (336 mg, 0,3674 mmol), 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (425 mg, 0,7347 mmol), 4-metoxibencenotiol (361 mL, 2,939 mmol) y DIPEA (0,538 mL, 5,878 mmol) se añadieron a una solución de 3-(4-bromo-2-metil-fenil)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 2,939 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas, después se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió una solución de KHSO_4 10%/ Na_2SO_4 . La mezcla se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El material bruto resultante se purificó mediante cromatografía rápida (hexano/EtOAc, 95/5) para proporcionar 0,91 g (77% de rendimiento) de 3-[4-(4-metoxifenilsulfanil)-2-metil-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo como una espuma blanca.

20 Paso 2 3-[4-(4-Metoxi-bencenosulfonil)-2-metil-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución de OXONE™ (2,8 g, 4,554 mmol) en agua (3 mL) se añadió a una solución de 3-[4-(4-metoxifenilsulfanil)-2-metil-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,91 g, 2,277 mmol) en una mezcla de MeOH (5 mL) y acetonitrilo (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se detuvo mediante la adición de agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El material bruto resultante se purificó mediante cromatografía rápida (hexano/EtOAc) para proporcionar 0,845 g (86% de rendimiento) de 3-[4-(4-metoxi-bencenosulfonil)-2-metil-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo como una espuma blanca.

25 Paso 3 3-[4-(4-Metoxi-bencenosulfonil)-2-metil-fenil]-pirrolidina

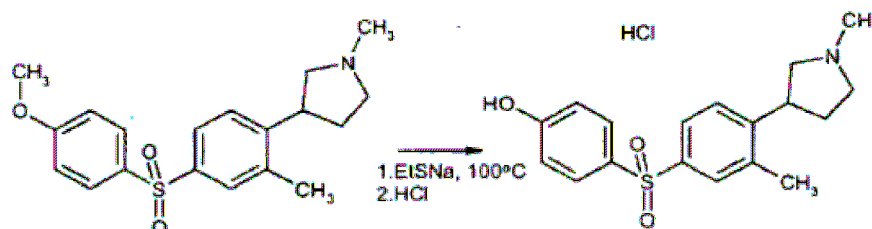
Una solución de HCl (4,0 M en 1,4-dioxano, 3,4 mL) se añadió a una solución de 3-[4-(4-metoxi-bencenosulfonil)-2-metil-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,845 g, 1,958 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Una solución de NaOH (2,0 M) se añadió y la mezcla se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El material bruto resultante se purificó mediante cromatografía rápida (DCM/ MeOH/ NH_4OH) para proporcionar 0,650 g de 3-[4-(4-metoxi-bencenosulfonil)-2-metil-fenil]-pirrolidina como una espuma blanca: EM (M+H) = 332.

35 Paso 4 3-[4-(4-Metoxi-bencenosulfonil)-2-metil-fenil]-1-metil-pirrolidina

Una solución de formaldehído (37% en agua, 1,47 mL, 19,53 mmol) se añadió a una solución de 3-[4-(4-metoxibencenosulfonil)-2-metil-fenil]-pirrolidina (0,20 g, 0,6301 mmol) en MeOH (2 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió lentamente NaBH₄ (0,833 g, 22,05 mmol). La mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante otra hora más. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se repartió entre agua y DCM. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El material bruto resultante se purificó mediante cromatografía rápida (DCM/MeOH/NH₄OH) para proporcionar 0,167 g (77% de rendimiento) de 3-[4-(4-metoxibencenosulfonil)-2-metil-fenil]-1-metil-pirrolidina como una espuma blanca: EM (M+H) = 346.

10 Ejemplo 4
clorhidrato de 4-[3-metil-4-(1-metil-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonil]-fenol

El procedimiento sintético descrito en este Ejemplo se llevó a cabo de acuerdo con el proceso mostrado en el Esquema M.

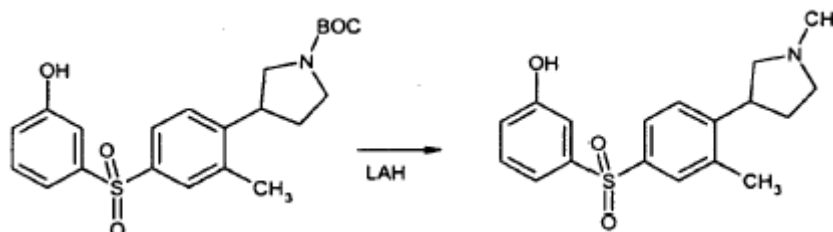


ESQUEMA M

Se añadió etanotiolato sódico (94 mg, 1,111 mmol) a una solución de 3-[4-(4-metoxibencenosulfonil)-2-metil-fenil]-1-metil-pirrolidina (128 mg, 0,3705 mol) en DMF (2 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía rápida (DCM/MeOH/NH₄OH) para proporcionar 4-[3-metil-4-(1-metil-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonil]-fenol como una espuma blanca. La amina libre se transformó en el correspondiente clorhidrato (espuma blanca) mediante la adición de un pequeño exceso de HCl en 1,4-dioxano: Pf = 186,0-187,5°C.

25 Ejemplo 5
3-[3-Metil-4-(1-metil-pirrolidin-3-il)-benceno-sulfonil]-fenol

El procedimiento sintético descrito en este Ejemplo se llevó a cabo de acuerdo con el proceso mostrado en el esquema N.

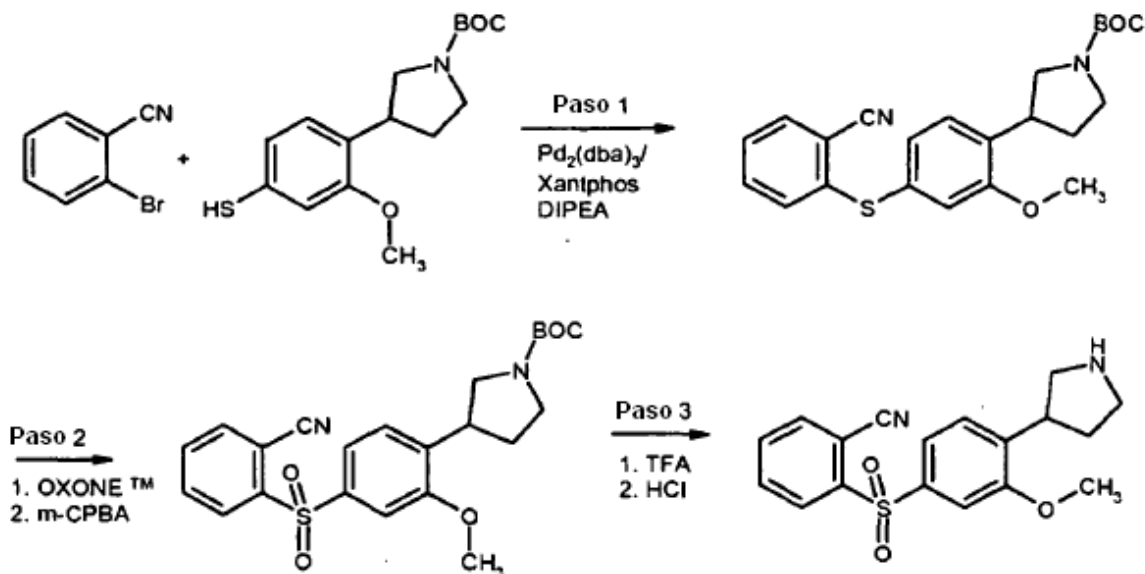


ESQUEMA N

Una solución de LAH (1,0 M en THF, 0,51 mL) se añadió a una solución de {3-[4-(3-hidroxibencenosulfonil)-2-metil-fenil]-pirrolidin-1-il}-acetato de terc-butilo (85 mg, 0,2036 mmol) en THF (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió Na₂SO₄·10H₂O. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (DCM/MeOH/NH₄OH) para proporcionar 42 mg de 3-[3-metil-4-(1-metilpirrolidin-3-il)-bencenosulfonil]-fenol como una espuma blanca: EM (M+H) = 332.

40 Ejemplo 6
2-(3-Metoxi-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-benzonitrilo

El procedimiento sintético descrito en este Ejemplo se llevó a cabo de acuerdo con el proceso mostrado en el Esquema O.



Paso 1 3-[4-(2-Ciano-fenilsulfanil)-2-metoxi-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

- 5 Pd₂(dba)₃ (13 mg, 0,01414 mmol), Xantphos (16 mg, 0,02828 mmol), 2-bromobenzonitrilo (0,103 mg, 0,5655 mmol) y DIPEA (0,103 mL, 1,131 mmol) se añadieron a una solución de 3-(4-mercapto-2-metoxi-fenil)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,175 g, 0,5655 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas, después se enfrió y se añadió una solución de KHSO₄ 10%/ Na₂SO₄. La mezcla se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El material bruto resultante se purificó mediante cromatografía rápida (hexano/EtOAc, 7/3) para proporcionar 0,209 g (90% de rendimiento) de 3-[4-(2-ciano-fenilsulfanil)-2-metoxi-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite claro.

Paso 2 3-[4-(2-Ciano-bencenosulfonil)-2-metoxi-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

- 15 Una solución de OXONE™ (0,470 g, 0,7636 mmol) en agua (5 mL) se añadió a una solución de 3-[4-(2-cianofenilsulfanil)-2-metoxi-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,209 g, 0,5091 mmol) en una mezcla de MeOH (5 mL) y acetonitrilo (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El material bruto resultante se purificó mediante cromatografía rápida (hexano/EtOAc, 7/3) para proporcionar 0,215 g de 3-[4-(2-ciano-bencenosulfonil)-2-metoxi-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (no se muestra en el Esquema O) como un aceite claro.

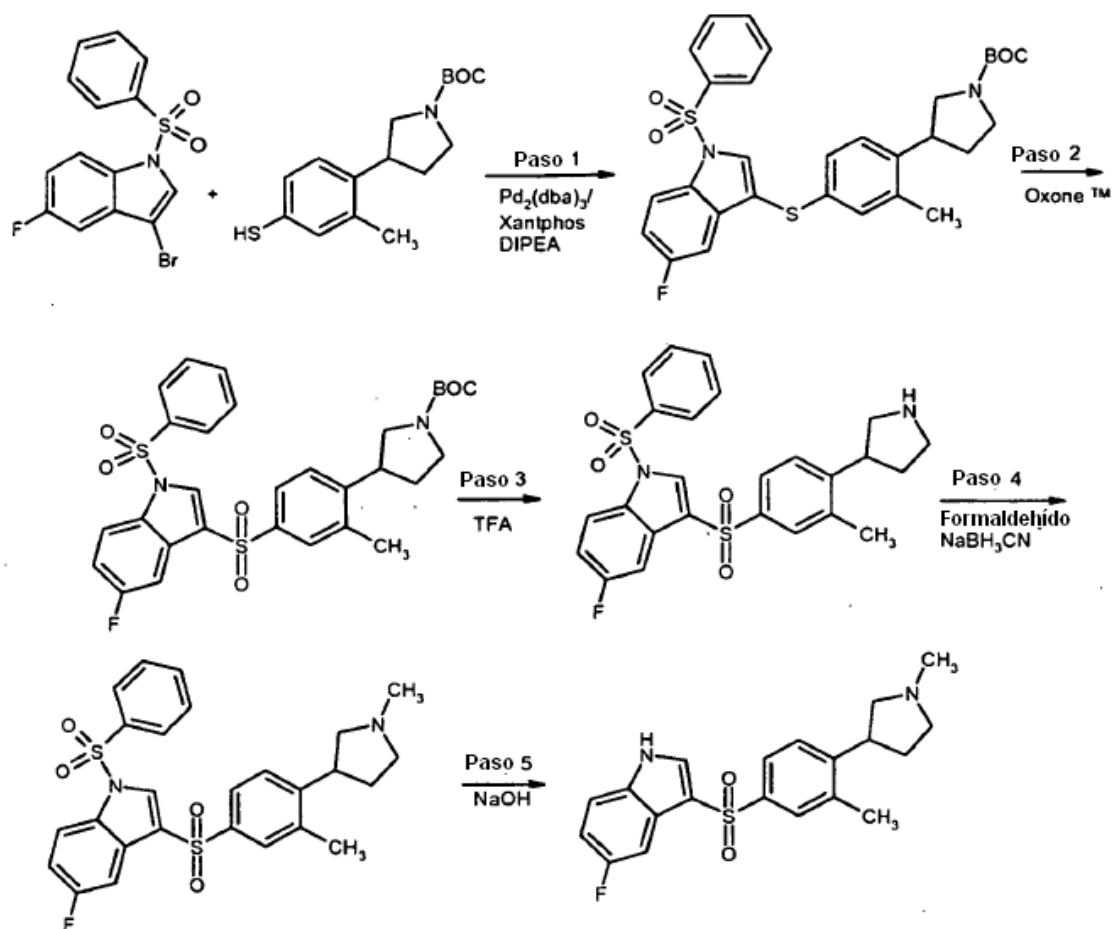
- 25 Se añadió m-CPBA (0,115 mg, 0,9495 mmol) a 3-[4-(2-ciano-bencenosulfonil)-2-metoxi-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,135 mg, 0,3165 mmol) disuelto en DCM (5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió DCM y la mezcla resultante se lavó con tiosulfato sódico (solución acuosa 10%), NaHCO₃ (solución saturada acuosa), agua, y salmuera. La fase orgánica se secó entonces sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El material bruto resultante se purificó mediante cromatografía rápida (hexano/EtOAc, 1/1) para proporcionar 0,125 g (89% de rendimiento) de 3-[4-(2-ciano-bencenosulfonil)-2-metoxi-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite claro.

Paso 3 2-(3-Metoxi-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-benzonitrilo

- 35 3-[4-(2-Ciano-bencenosulfonil)-2-metoxi-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo se desprotegió siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. La base libre de amina se convirtió en el correspondiente clorhidrato de sal mediante la adición de un pequeño exceso de HCl en 1,4-dioxano: Pf = 247,8-249,1 °C.

Ejemplo 7

5-Fluoro-3-[3-metil-4-(1-metil-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonil]-1H-indol



ESQUEMA P

El procedimiento sintético descrito en este Ejemplo se llevó a cabo de acuerdo con el proceso mostrado en el Esquema P.

5 Paso 1 3-[4-(1-Bencenosulfonyl-5-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-2-metil-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

3-(4-Mercapto-2-metil-fenil)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo reaccionó con 1-bencenosulfonyl-3-bromo-5-fluoro-1H-indol utilizando el procedimiento del paso 1 del Ejemplo 3 para proporcionar 3-[4-(1-Bencenosulfonyl-5-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-2-metilfenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo.

10 Paso 2 3-[4-(1-Bencenosulfonyl-5-fluoro-1H-indol-3-sulfonil)-2-metil-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

3-[4-(1-Bencenosulfonyl-5-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-2-metil-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo se oxidó en 3-[4-(1-bencenosulfonyl-5-fluoro-1H-indol-3-sulfonil)-2-metil-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo utilizando el procedimiento del paso 2 del Ejemplo 3.

15 Paso 3 1-Bencenosulfonyl-5-fluoro-3-(3-metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonyl)-1H-indol

3-[4-(1-Bencenosulfonyl-5-fluoro-1H-indol-3-sulfonil)-2-metil-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo se desprotegió utilizando el procedimiento del paso 3 del Ejemplo 3 para dar lugar al 1-bencenosulfonyl-5-fluoro-3-(3-metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonyl)-1H-indol, EM (M+H) = 499.

20 Paso 4 5-Bencenosulfonyl-5-fluom-3-[3-metil-4-(1-metil-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonyl]-1H-indol

Se añadieron formaldehído (37% en agua, 0,19 mL, 2,505 mmol) y cianoborohidruro sódico (63 mg, 1,002 mmol) a una solución de trifluoroacetato de 1-bencenosulfonyl-5-fluoro-3-(3-metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonyl)-1H-indol (0,305 mg, 0,5011 mmol) en acetonitrilo (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se tamponó a pH 12 mediante la adición de NaOH acuoso 1M. La mezcla se extrajo con DCM, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El material bruto resultante se purificó mediante cromatografía rápida (DCM/MeOH/NH₄OH) para proporcionar 0,209 g (81% de rendimiento) de 1-bencenosulfonyl-5-fluoro-3-[3-metil-4-(1-metil-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonyl]-1H-indol como una espuma blanca. EM (M+H) = 513.

30 Paso 5 5-Fluoro-3-[3-metil-4-(1-metil-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonyl]-1H-indol

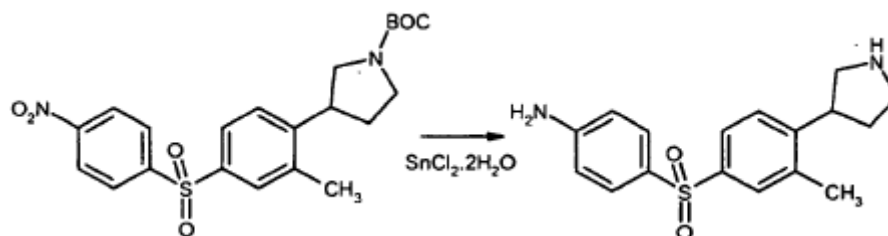
Una solución acuosa de NaOH (2 M, 0,8 mL) se añadió a una solución de 1-bencenosulfonyl-5-fluoro-3-[3-metil-4-(1-metil-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonyl]-1H-indol (0,209 g, 0,4045 mmol) en MeOH (1 mL) y la mezcla resultante se agitó

a temperatura ambiente durante 5 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el material bruto se purificó mediante cromatografía rápida (DCM/MeOH/NH₄OH) para proporcionar 0,102 g de 5-fluoro-3-[3-metil-4-(1-metil-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonyl]-1*H*-indol como una espuma blanca. Pf = 86,5-93,5 °C; EM (M+H) = 378.

5 Ejemplo 8

4-(3-Metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonyl)-fenilamina

El procedimiento sintético descrito en este Ejemplo se llevó a cabo de acuerdo con el proceso mostrado en el Esquema Q.



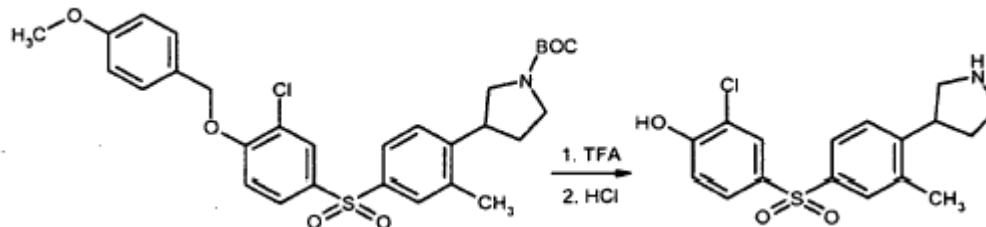
ESQUEMA Q

SnCl₂·2H₂O (1,74 g, 7,726 mmol) se añadió a una solución de 3-[2-metil-4-(4-nitrobencenosulfonyl)-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,69 g, 1,545 mmol) (preparada siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3) en isopropanol (20 mL) y la mezcla se agitó a 75°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió entonces a 0°C y se añadió una solución saturada de NaHCO₃. El material gelatinoso obtenido se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El material bruto se purificó mediante cromatografía rápida (DCM/MeOH/NH₄OH) para proporcionar 0,407 g (83% de rendimiento) de 4-(3-metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonyl)-fenilamina como una espuma blanca: EM (M+H) = 317.

Ejemplo 9

2-Cloro-4-(3-metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonyl)-fenol

El procedimiento sintético descrito en este Ejemplo se llevó a cabo de acuerdo con el proceso mostrado en el Esquema R.



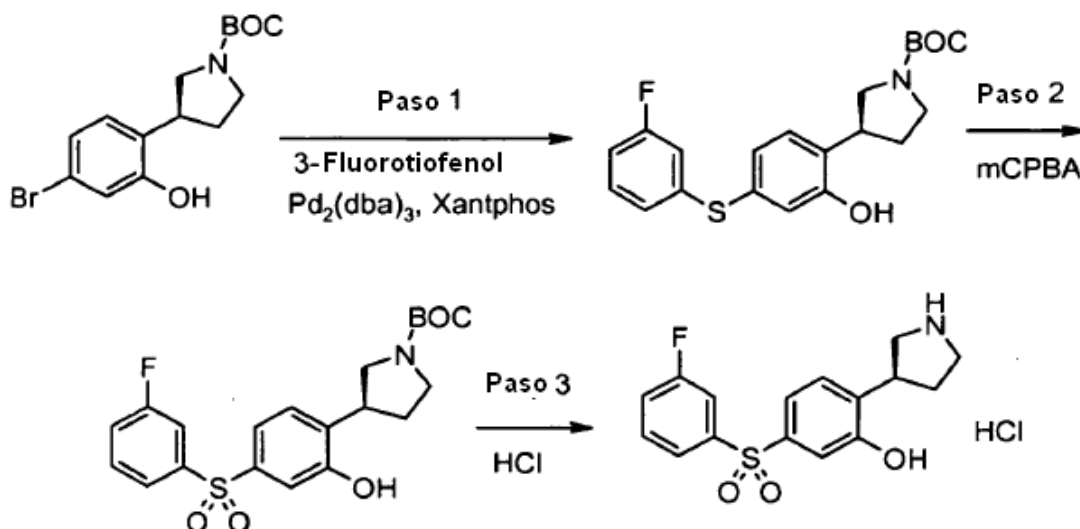
ESQUEMA R

Se añadió ácido trifluoroacético a una solución de 3-[4-[3-cloro-4-(4-metoxi-benciloxi)-bencenosulfonyl]-2-metil-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (preparada siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 6) (0,397 g, 0,6939 mmol) en DCM (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y el solvente se evaporó entonces bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía rápida (DCM/MeOH/NH₄OH) para proporcionar 0,143 g de 2-cloro-4-(3-metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonyl)-fenol (espuma blanca) que se transformó en la correspondiente sal de clorhidrato mediante la adición de un pequeño exceso de HCl en 1,4-dioxano. El clorhidrato se recristalizó para dar lugar a 0,129 g de un sólido blanco: Pf = 110,0-112,9 °C.

Ejemplo 10

5-(3-Fluoro-bencenosulfonyl)-2-(S)-pirrolidin-3-il-fenol

El procedimiento sintético descrito en este Ejemplo se llevó a cabo de acuerdo con el proceso mostrado en el Esquema S.



ESQUEMA S

Paso 1 (S)-3-[4-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-2-hidroxi-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

5 3-Fluorotiofenol (58 mL, 0,681 mmol), Tris(dibencilideneacetona) dipaladio(0) (77,4 mg, 0,085 mmol), 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (97,4 mg, 0,170 mmol) y DIPEA (0,156 mL, 1,71 mmol) se añadieron a una solución de (S)-3-(4-bromo-2-hidroxi-fenil)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (233 mg, 0,681 mmol) en 1,4-dioxano (4,6 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas, después se enfrió a 5°C y se añadió una solución de KHSO₄ 10%/ Na₂SO₄, seguido de salmuera. La mezcla se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron a través de celite, y se evaporaron bajo presión reducida. El material bruto resultante se purificó mediante cromatografía rápida (hexano/acetona, 9/1) para proporcionar 187 mg (70% de rendimiento) de (S)-3-[4-(3-fluoro-fenilsulfanil)-2-hidroxi-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo como una espuma blanca.

Paso 2 (S)-3-[4-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-hidroxi-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

15 Se añadió m-CPBA (226,8 mg, 0,92 mmol) a una solución de (S)-3-[4-(3-fluorofenilsulfanil)-2-hidroxi-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (182,5 mg, 0,469 mmol) en DCM (8 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se añadió una solución de tiosulfato de sodio (10%). La capa orgánica se separó y se lavó con NaHCC₃ (10% solución acuosa), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El material bruto resultante se purificó mediante cromatografía rápida (hexano/EtOAc, 65/35) para proporcionar 192 mg (97% de rendimiento) de (S)-3-[4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-2-hidroxi-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo.

Paso 3 clorhidrato de 5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-2-(S)-pirrolidin-3-il-fenol

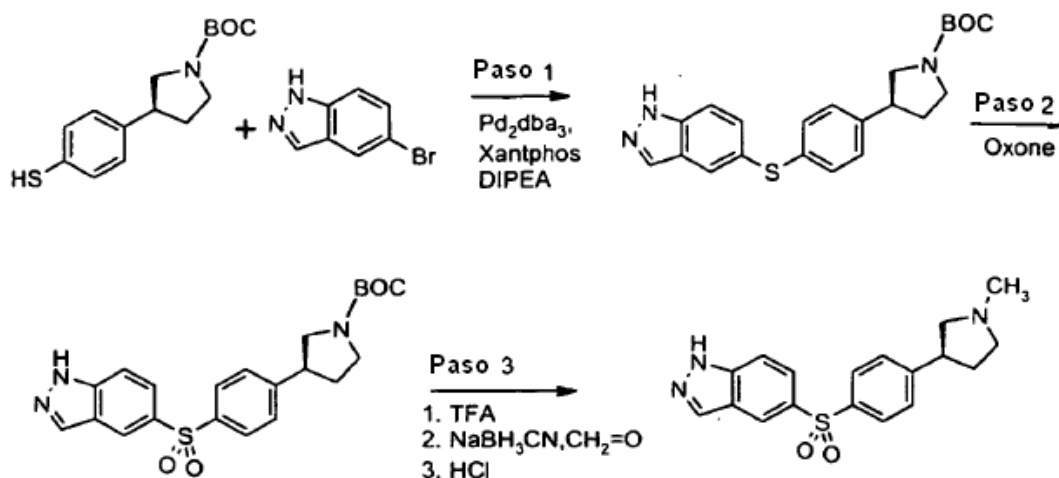
25 Una solución de HCl (4 M en 1,4-dioxano, 0,63 mL) se añadió a una solución de (S)-3-[4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-2-hidroxi-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (177,5 mg, 0,421 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7,5 horas. La mezcla de reacción se filtró y el sólido blanco se recogió y se lavó con 1,4-dioxano y se secó bajo presión reducida para proporcionar 111 mg (74% de rendimiento) de clorhidrato de 5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-2-(S)-pirrolidin-3-il-fenol. Pf = 239-241°C.

De forma similar se preparó 5-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-(R)-pirrolidin-3-il-fenol; Pf = 239,0-241,0°C.

Ejemplo 11

5-[4-((S)-1-Metil-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonil]-1H-indazol

35 El procedimiento sintético descrito en este Ejemplo se llevó a cabo de acuerdo con el proceso mostrado en el Esquema T.



ESQUEMA T

Paso 1 (S)-3-[4-(1H-Indazol-5-ilsulfanil)-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

5 5-Bromo-1-H-indazol (200,9 mg, 1,02 mmol), Pd₂(dba)₃ (15,9 mg), Xantphos (145,9 mg) y DIPEA (0,188 mL) se añadieron a una solución de (S)-3-(4-mercapto-fenil)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (285 mg, 1,02 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 18 horas, después se enfrió a 5°C y se añadió una solución de KHSO₄ 10%/ Na₂SO₄. La mezcla se filtró, la pasta de filtro se lavó con EtOAc, y el filtrado se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El material bruto resultante se purificó mediante cromatografía rápida (hexano/EtOAc, 7/3) para proporcionar 252 mg (62% de rendimiento) de (S)-3-[4-(1H-indazol-5-ilsulfanil)-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo.

Paso 2 (S)-3-[4-(1H-Indazol-5-sulfonil)-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

15 Se añadió OXONE™ (627,3 mg, 1,02 mmol) a una solución de (S)-3-[4-(1H-indazol-5-ilsulfanil)-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (201,8 mg, 0,510 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (3,1 mL), metanol (3,1 mL) y agua (2,5 mL). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 4 horas. Se añadió agua entonces y la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el material bruto se purificó mediante cromatografía rápida (hexano/EtOAc, 1/1) para proporcionar 204,5 mg (94% de rendimiento) de (S)-3-[4-(1H-indazol-5-sulfonil)-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro.

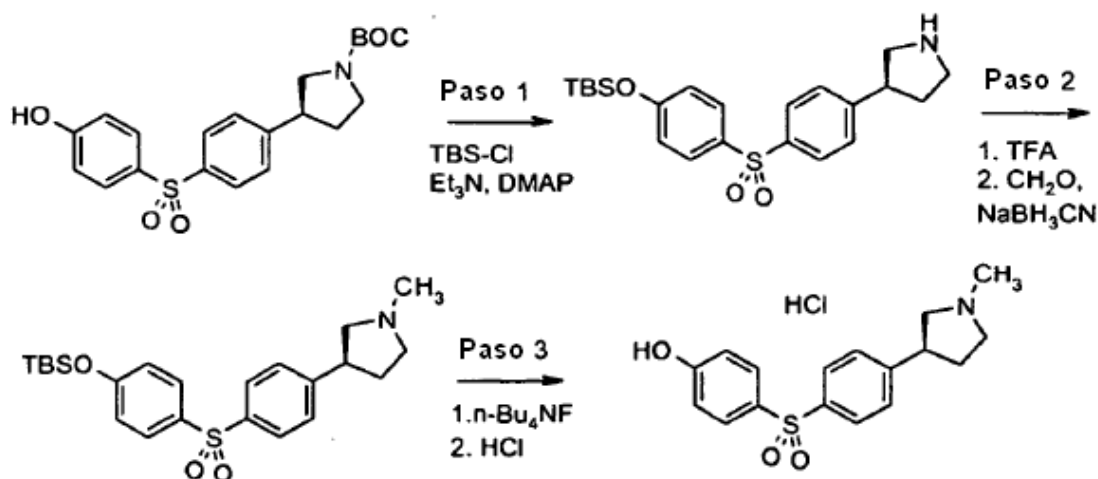
Paso 4 clorhidrato de 5-[4-((S)-1-Metil-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonil]-1H-indazol

25 Se añadió ácido trifluoroacético (3,4 mL) a una solución de (S)-3-[4-(1H-indazol-5-sulfonil)-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (193,4 mg, 0,452 mmol) en DCM (3,4 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en acetonitrilo (4 mL). Se añadió formaldehído (37% en agua, 0,181 mL), a este material bajo una atmósfera de nitrógeno, seguido de cianoborohidruro de sodio (85 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas, y después se añadió una solución saturada de Na₂CO₃. La mezcla se extrajo con DCM, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El material bruto se disolvió en HCl (2 M, 10 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 8 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía rápida (DCM/MeOH/NH₄OH) para proporcionar 89,2 mg de 5-[4-((S)-1-metil-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonil]-1H-indazol que se trató con 1,4-dioxano (2 mL) y se transformó en 83,3 mg del correspondiente sal de clorhidrato mediante la adición de HCl (4 M en 1,4-dioxano, 0,84 mL). EM (M+H) = 342.

Ejemplo 12

Clorhidrato de 4-[4-((S)-1-metil-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonil]-fenol

40 El procedimiento sintético descrito en este Ejemplo se llevó a cabo de acuerdo con el proceso mostrado en el Esquema U.



ESQUEMA U

Paso 1 (S)-3-[4-[4-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloxi)-benzenosulfonyl]-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

5 t-Butildimetilclorosilano (116,55 mg, 0,773 mmol), TEA (0,1336 mL, 0,975 mmol) y DMAP (9 mg, 0,0736 mmol) se añadieron a una solución de (S)-3-[4-(4-hidroxibenceno-sulfonyl)-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (297 mg, 0,736 mmol) en DCM (5 mL) bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y después se añadió una solución de KHSO₄ 10%/ Na₂SO₄. La mezcla se extrajo con DCM, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ (solución acuosa 10%), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El material bruto resultante se purificó mediante cromatografía rápida (hexano/EtOAc, 783/17) para proporcionar 370,6 mg (97% de rendimiento) de (S)-3-[4-[4-(*tert*-butil-dimetilsilaniloxi)-benzenosulfonyl]-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo como una espuma.

Paso 2 (S)-3-[4-[4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-benzenosulfonyl]-fenil]-1-metil-pirrolidina

15 Se añadió ácido trifluoroacético (5 mL) a una solución de (S)-3-[4-[4-(*tert*-butil-dimetilsilaniloxi)-benzenosulfonyl]-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (342 mg, 0,661 mmol) en DCM (5 mL) bajo una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 75 minutos, después se evaporó el solvente bajo presión reducida. El material bruto (482,9 mg) se disolvió en acetonitrilo (5 mL) y a la solución resultante se añadió formaldehído (37% en agua, 0,264 mL, 3,292 mmol), bajo una atmósfera de argón, seguido de cianoborohidruro de sodio (82,4 mg, 1,316 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, después se tamponó a pH 12. La mezcla resultante se extrajo con DCM, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El material bruto resultante se purificó mediante cromatografía rápida (DCM/MeOH/NH₄OH) para proporcionar 248,2 mg (87% de rendimiento) de (S)-3-[4-[4-(*tert*-butildimetil-silaniloxi)-benzenosulfonyl]-fenil]-1-metil-pirrolidina como un aceite incoloro que solidificó al reposar.

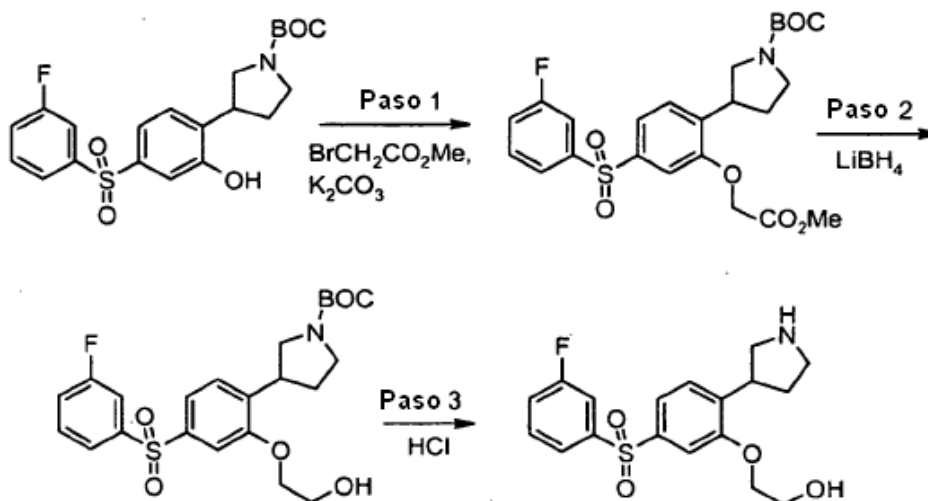
Paso 3 clorhidrato de 4-[4-((S)-1-Metil-pirrolidin-3-il)-benzenosulfonyl]-fenol

30 Una solución de fluoruro de n-tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 0,593 mL, 0,59 mmol), se añadió a una solución de (S)-3-[4-[4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-benzenosulfonyl]-fenil]-1-metil-pirrolidina (242 mg, 0,561 mmol) en THF (2 mL) a 0-5°C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 0-5°C durante 1 hora y después se concentró bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH/NH₄OH) para proporcionar 122 mg de 4-[4-((S)-1-metil-pirrolidin-3-il)-benzenosulfonyl]-fenol. La amina (119 mg) se disolvió en isopropanol (2 mL) y se trató con HCl (4 M en 1,4-dioxano, 0,12 mL, 0,487 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante una hora y el sólido blanco formado se recogió mediante filtración, se lavó con isopropanol y se secó bajo presión reducida para proporcionar 63 mg de clorhidrato de 4-[4-((S)-1-metil-pirrolidin-3-il)-benzenosulfonyl]-fenol, Pf = 197-199°C.

Ejemplo 13

2-[5-(3-Fluoro-benzenosulfonyl)-2-pirrolidin-3-il-fenoxi]-etanol

40 El procedimiento sintético descrito en este Ejemplo se llevó a cabo de acuerdo con el proceso mostrado en el Esquema V.



ESQUEMA V

Paso 1 3-[4-(3-Fluoro-bencenosulfonyl)-2-hidroxi-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

5 Se añadieron bromoacetato de metilo (47 mL, 0,495 mmol), seguido de carbonato de potasio (136,7 mg, 0,99 mmol) a una solución de 3-[4-(3-fluoro-bencenosulfonyl)-2-hidroxi-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (198,7 mg, 0,471 mmol) en acetona (5 mL) bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 240,9 mg de 3-[4-(3-fluorobencenosulfonyl)-2-metoxicarbonilmetoxi-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo, que se utilizó sin una posterior purificación en el siguiente paso.

Paso 2 3-[4-(3-Fluoro-bencenosulfonyl)-2-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

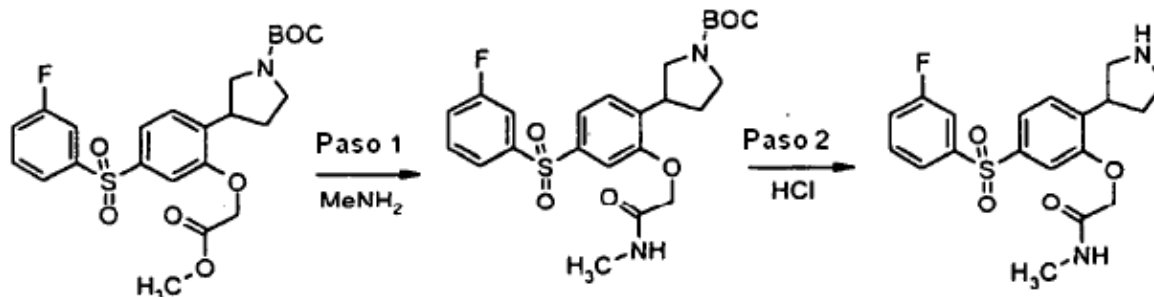
15 3-[4-(3-Fluoro-bencenosulfonyl)-2-hidroxi-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg) se disolvió en THF (2 mL) y se añadió borohidruro de litio (7,94 mg, 0,365 mmol) bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, después se enfrió a 0-5°C y se añadió cuidadosamente una solución de KHSO_4 1,0% / Na_2SO_4 hasta alcanzar pH 2. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El material bruto resultante se purificó mediante cromatografía rápida (hexano/EtOAc, 1/1) para proporcionar 103 mg (91% de rendimiento) de 3-[4-(3-fluoro-bencenosulfonyl)-2-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo.

Paso 3 2-[5-(3-Fluoro-bencenosulfonyl)-2-pirrolidin-3-il-fenoxi]-etanol

25 Una solución de HCl (4 M en 1,4-dioxano, 0,3 mL, 1,2 mmol) se añadió a una solución de 3-[4-(3-fluoro-bencenosulfonyl)-2-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,215 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. El solvente se evaporó entonces bajo presión reducida para proporcionar 82 mg de clorhidrato de 2-[5-(3-fluoro-bencenosulfonyl)-2-pirrolidin-3-il-fenoxi]-etanol como una espuma. EM (M+H) = 366.

Ejemplo 14

30 2-[5-(3-Fluoro-bencenosulfonyl)-2-pirrolidin-3-il-fenoxi]-N-metil-acetamida



ESQUEMA W

El procedimiento sintético descrito en este Ejemplo se llevó a cabo de acuerdo con el proceso mostrado en el Esquema W.

35

Paso 1 3-[4-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-metilcarbamoylmetoxi-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

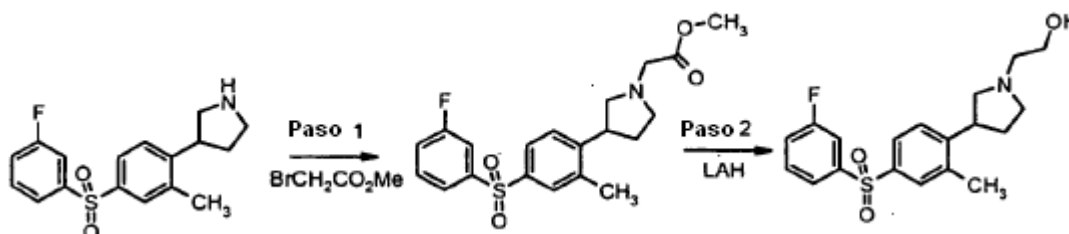
Una mezcla de 3-[4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-2-metoxicarbonilmetoxi-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 13) y metilamina (2M in THF, 1,2 mL) se calentó a 90°C en un tubo sellado durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró bajo presión reducida, y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía rápida (hexano/EtOAc, 3/7) para proporcionar 109 mg de 3-[4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-2-metilcarbamoylmetoxi-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro.

Paso 2 2-[5-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-pirrolidin-3-il-fenoxi]-N-metil-acetamida

3-[4-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-metilcarbamoyl-metoxi-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo se desprotegió utilizando HCl en 1,4-dioxano siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, para dar lugar a la 2-[5-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-pirrolidin-3-il-fenoxi]-N-metil-acetamida como una sal de clorhidrato. EM (M+H) = 393.

Ejemplo 152-{3-[4-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-metil-fenil]-pirrolidin-1-il}-etanol

El procedimiento sintético descrito en este Ejemplo se llevó a cabo de acuerdo con el proceso mostrado en el Esquema X.



ESQUEMA X

Paso 1 {3-[4-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-metil-fenil]-pirrolidin-1-il}-acetato de metilo

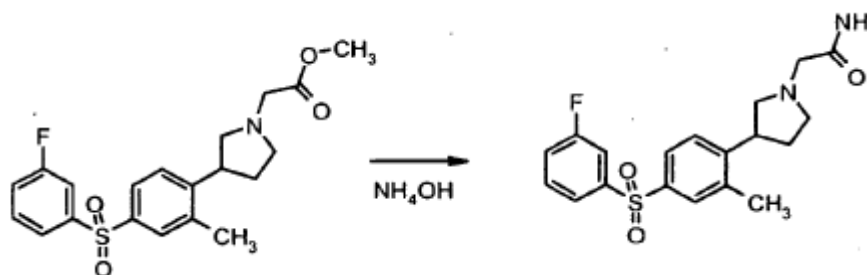
Trietilamina (0,387 mL, 1,533 mmol) y bromoacetato de metilo (0,146 mL, 1,533 mmol) se añadieron a 0°C a una solución de 3-[4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-2-metil-fenil]-pirrolidina (0,445 g, 1,393 mmol) en DCM (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después se concentró bajo presión reducida, y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía rápida (DCM/MeOH/NH₄OH) para proporcionar 0,410 g (84% de rendimiento) de {3-[4-(3-fluorobencenosulfonil)-2-metil-fenil]-pirrolidin-1-il}-acetato de metilo como un aceite amarillo.

Paso 2 2-{3-[4-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-metil-fenil]-pirrolidin-1-il}-etanol

Se añadió hidruro de aluminio litio (1,0 M en THF, 0,51 mL) a una solución de {3-[4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-2-metil-fenil]-pirrolidin-1-il}-acetato de metilo (100 mg, 0,2554 mmol) en THF (1 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió lentamente agua y la mezcla se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El material bruto resultante se purificó mediante cromatografía rápida (DCM/MeOH/NH₄OH) para proporcionar 7 mg de 2-{3-[4-(3-fluorobencenosulfonil)-2-metil-fenil]-pirrolidin-1-il}-etanol, EM (M+H) = 364.

Ejemplo 162-{3-[4-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-metil-fenil]-pirrolidin-1-il}-acetamida

El procedimiento sintético descrito en este Ejemplo se llevó a cabo de acuerdo con el proceso mostrado en el Esquema Y.



ESQUEMA Y

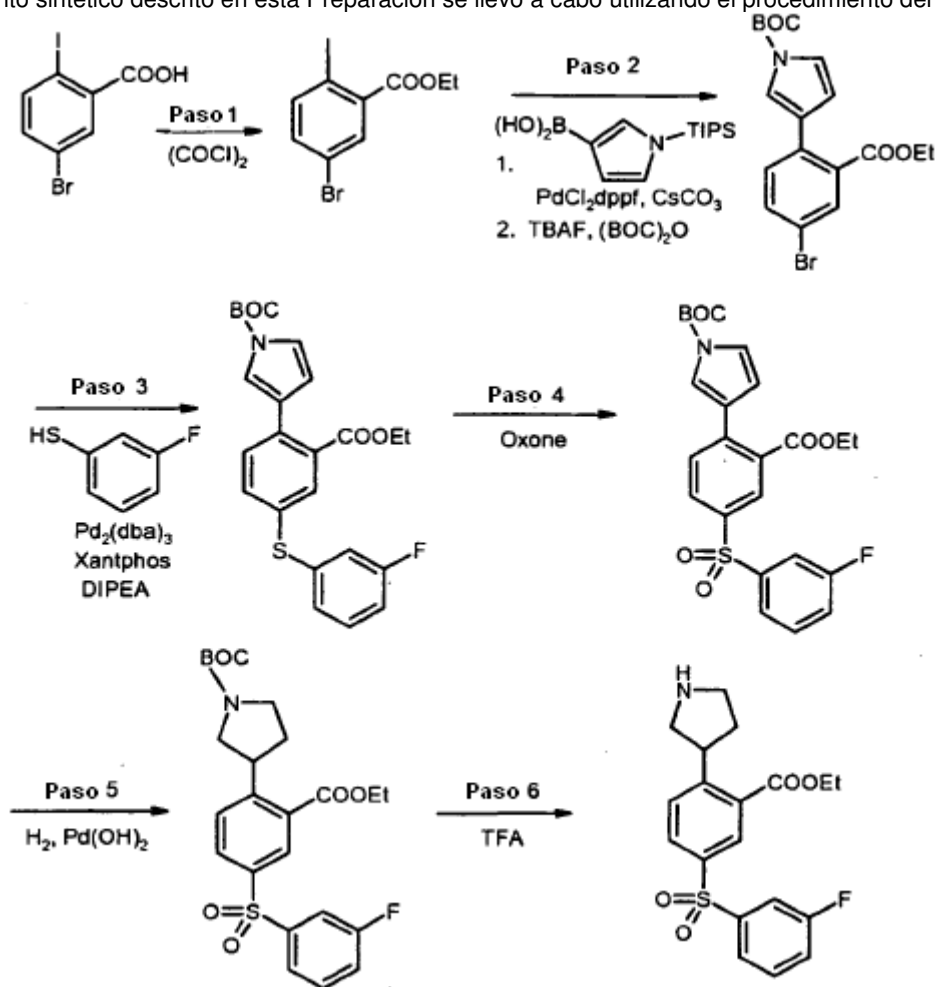
Una solución concentrada de hidróxido de amonio (2 mL) se añadió a una solución de {3-[4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-2-metil-fenil]-pirrolidin-1-il}-acetato de metilo (130 mg, 0,3321 mmol) en metanol (2 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el

material bruto se purificó mediante cromatografía rápida (DCM/MeOH/NH₄OH) para proporcionar 0,102 g de 2-[3-[4-(3-fluorobencenosulfonyl)-2-metil-fenil]-pirrolidin-1-il]-acetamida de una espuma blanca: EM (M+H) = 377.

Ejemplo 17

5 5-(3-Fluoro-bencenosulfonyl)-2-pirrolidin-3-il-benzoato de etilo

El procedimiento sintético descrito en esta Preparación se llevó a cabo utilizando el procedimiento del Esquema Z.



ESQUEMA Z

10

Paso 1 5-Bromo-2-yodo-benzoato de etilo

Se disolvió ácido 5-bromo-2-yodo-benzoico (25,0g, 76,47 mol) en CH₂Cl₂ (75 ml) a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de oxalilo (14,5 ml, 152,94 mmol) y la mezcla se agitó a 40°C durante 30 minutos. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió EtOH (6,69 ml, 114,71 mmol). La mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar 27,2 g (cuantitativo) de 5-bromo-2-yodo-benzoato de etilo como un sólido cristalino amarillo.

15

Paso 2 3-(4-Bromo-2-etoxicarbonil-fenil)-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo

5-Bromo-2-yodo-benzoato de etilo (3,93 g, 11,07 mmol), ácido triisopropilsilanil-1H-pirrol-3-borónico (2,96 g, 11,07 mmol), PdCl₂dppf (443 mg, 0,55 mmol) y CsCO₃ (4,32 g, 13,28 mmol) se disolvieron en 100 ml de una mezcla de DME y agua (9:1). La mezcla se calentó a 80°C durante la noche. Tras enfriar, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con Et₂O. Los extractos de éter se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se diluyó inmediatamente en THF. Se añadió (Boc)₂O (2,42 g, 11,07 mmol) seguido de TBAF (11,07 ml, 11,07 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua, se extrajo con Et₂O. Los extractos combinados de éter se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 1,648 g (37,77%) de 3-(4-bromo-2-etoxicarbonil-fenil)-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite claro que se utilizó en el paso 3 sin más purificación.

20

25

Paso 3 3-[2-Etoxicarbonil-4-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenil]-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo

30

3-(4-Bromo-2-etoxicarbonil-fenil)-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (1,65 g, 4,180 mmol) se disolvió en 25 ml de

dioxano. Se añadieron tris(dibencilideneacetona) dipaladio(0) (478 mg, 0,522 mmol), 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (605 mg, 1,044 mmol), y DIPEA (1,82 ml, 10,45 mmol) seguido de 3-fluorotiofenol (0,353 ml, 4,180 mmol). La mezcla se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla se enfrió a 5°C y se diluyó con tampón a pH 2. Se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron a través de un filtro de GF/F y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (Hexano/EtOAc 9/1) para proporcionar 983 mg (53,02%) de 3-[2-Etoxicarbonil-4-(3-fluorofenilsulfanil)-fenil]-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite claro.

Paso 4 3-[2-Etoxicarbonil-4-(3-fluoro-bencenosul-fonil)-fenil]-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo

3-[2-Etoxicarbonil-4-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenil]-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (983 mg, 2,226 mmol) se disolvió en 10 ml de una mezcla (1:1) de acetonitrilo y MeOH. Se añadió una solución de Oxone (2,053 g, 3,390 mmol) en 5 ml de agua y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (Hexanos/Acetona 9/1) para proporcionar 906 mg (86%) de 3-[2-Etoxicarbonil-4-(3-fluorobencenosulfonil)-fenil]-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite claro.

Paso 5 3-[2-Etoxicarbonil-4-(3-fluoro-bencenosul-fonil)-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió 3-[2-etoxicarbonil-4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-fenil]-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (288 mg, 0,608 mmol) en 40 ml de MeOH. Se añadió Pd(OH)₂ (200 mg) y la mezcla se colocó en una bomba Parr y se agitó bajo 200 psi de Hidrógeno durante 72 horas. La solución se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 290 mg (cuantitativo) de 3-[2-Etoxicarbonil-4-(3-fluorobencenosulfonil)-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido cristalino blanco.

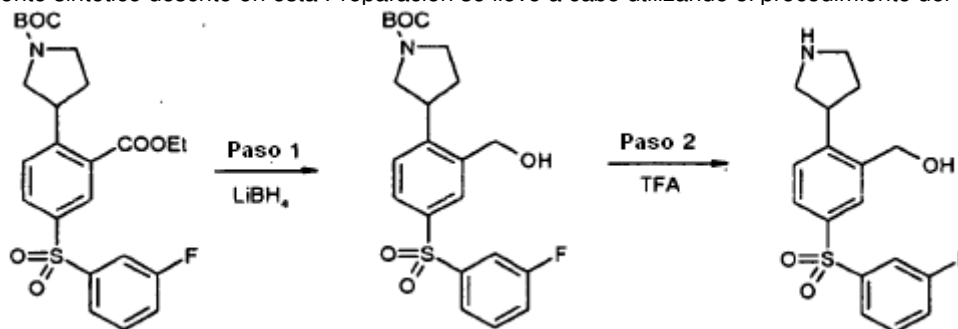
Paso 6 5-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-pirrolidin-3-il-benzoato de etilo

Se disolvió 3-[2-etoxicarbonil-4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (71 mg, 0,149 mmol) en 2 ml de CH₂Cl₂. Se añadió TFA (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante 4 horas. La solución se concentró bajo presión reducida para proporcionar 5-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-pirrolidin-3-il-benzoato de etilo, EM (M+H) = 378.

30 Ejemplo 18

[5-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-pirrolidin-3-il-fenil]-metanol

El procedimiento sintético descrito en esta Preparación se llevó a cabo utilizando el procedimiento del Esquema AA.



35 **ESQUEMA AA**

Paso 1 3-[4-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-hidroximetil-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió 3-[2-etoxicarbonil-4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (136 mg, 0,285 mmol) en 25 ml DE THF. Se añadió LiBH₄ (9,3 mg, 0,428 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se paró mediante la adición de tampón a pH 2 y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (CH₂Cl₂/MeOH 95/5) para proporcionar 139 mg (cuantitativo) de 3-[4-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-hidroximetil-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite claro.

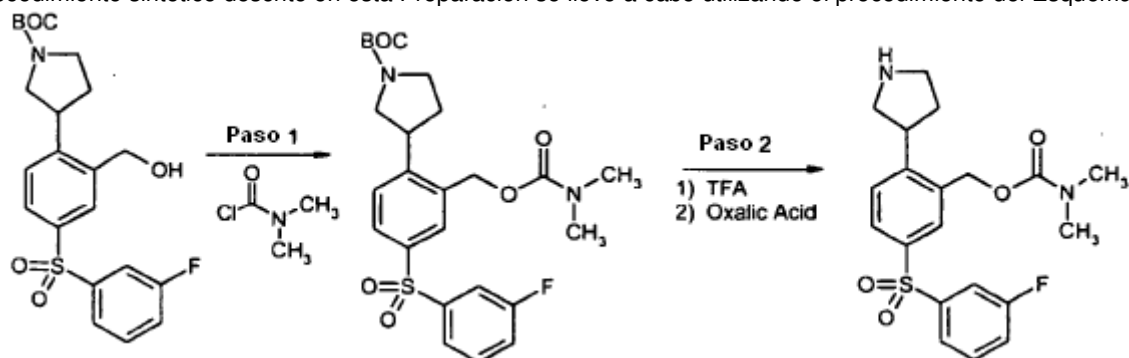
Paso 2 [5-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-pirrolidin-3-il-fenil]-metanol

Se disolvió 3-[4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-2-hidroximetil-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (55 mg, 0,126 mmol) en 2 ml de CH₂Cl₂. Se añadió TFA (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante 5 horas. La solución se concentró bajo presión reducida para proporcionar [5-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-pirrolidin-3-il-fenil]-metanol; compuesto con ácido oxálico como una goma marrón, EM (M+H) = 336.

50 Ejemplo 19

Dimetil-carbamato de 5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-2-pirrolidin-3-il-bencilo

El procedimiento sintético descrito en esta Preparación se llevó a cabo utilizando el procedimiento del Esquema BB.



ESQUEMA BB

5 Paso 1 3-[2-Dimetilcarbamoiloximetil-4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

3-[4-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-hidroximetil-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (74 mg, 0,170 mmol) se disolvió en 25 ml de THF y la mezcla se enfrió a -78°C. Se añadió LDA (0,102ml, 0,204mmol) y se dejó en agitación durante 30 minutos. Se añadió cloruro de dimetilcarbamoiilo (0,023 ml, 0,255 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (CH₂Cl₂/MeOH 95/5) para proporcionar 83 mg (96%) de 3-[2-dimetilcarbamoiloximetil-4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite claro.

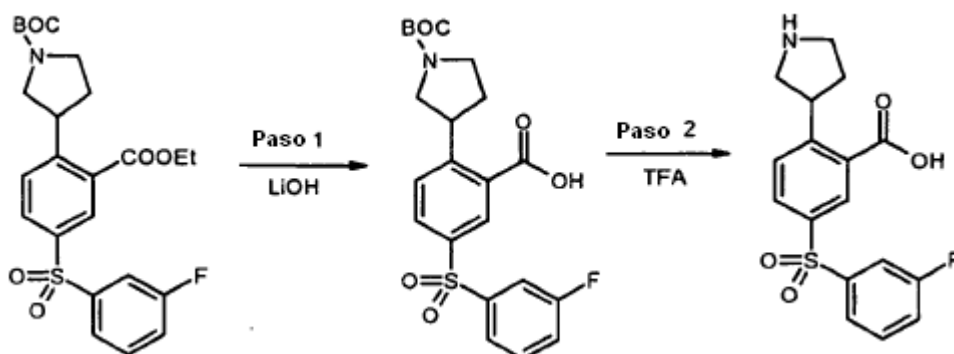
15 Paso 2 Dimetil-carbamato de 5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-2-pirrolidin-3-il-bencilo

Se disolvió 3-[2-dimetilcarbamoiloximetil-4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (83 mg, 1,638 mmol) en 3 ml de CH₂Cl₂. Se añadió TFA (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante 5 horas. La solución se concentró bajo presión reducida para proporcionar dimetil-carbamato de 5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-2-pirrolidin-3-il-bencilo, EM (M+H) = 407.

Ejemplo 20

Ácido 5-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-pirrolidin-3-il-benzoico

25 El procedimiento sintético descrito en esta Preparación se llevó a cabo utilizando el procedimiento del Esquema CC.



ESQUEMA CC

30 Paso 1 3-[2-Carboxi-4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

3-[2-Etoxicarbonil-4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (290 mg, 0,607 mmol) se disolvió en 3 ml de MeOH. Se disolvió hidrato de LiOH (76 mg, 1,821 mmol) en 1 ml de agua y se añadió a la mezcla de reacción y se dejó en agitación durante 4 horas. El MeOH se eliminó bajo presión reducida. El residuo acuoso se lavó con Et₂O y después se acidificó con HCl 3N para proporcionar un precipitado blanco que se filtró y se secó para proporcionar 270 mg (99%) de 3-[2-carboxi-4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo como un polvo blanco.

Paso 2 Ácido 5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-2-pirrolidin-3-il-benzoico

40 Se disolvió 3-[2-carboxi-4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-fenil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (75 mg, 0,167 mmol) en 3 ml de CH₂Cl₂. Se añadió TFA (0,5ml) y la mezcla se agitó durante 4 horas. La solución se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de MeOH para proporcionar 59 mg (cuantitativo) de ácido 5-(3-

Fluoro-bencenosulfonil)-2-pirrolidin-3-il-benzoico como un polvo blanco, EM (M+H) = 350.

Ejemplo 17
Formulaciones

- 5 Las preparaciones farmacéuticas para la liberación a través de diferentes rutas se formulan tal como se muestra en las siguientes Tablas. "Ingrediente activo" o "compuesto activo" tal como se utiliza en las Tablas significa uno o más de los compuestos de fórmula I.

Composición para administración oral

Ingrediente	% p./p.
Ingrediente activo	20,0%
Lactosa	79,5%
Estearato magnésico	0,5%

- 10 Los ingredientes se mezclan y dispensan en cápsulas que contienen alrededor de 100 mg cada una; una cápsula es aproximadamente una dosificación total diaria.

Composición para administración oral

Ingrediente	% p./p.
Ingrediente activo	20,0%
Estearato magnésico	0,5%
Croscarmelosa sódica	2,0%
Lactosa	76,5%
PVP(polivinilpirrolidina)	1,0%

- 15 Los ingredientes se combinan y granulan utilizando un solvente como metanol. La formulación se seca entonces y se forman comprimidos (que contienen alrededor de 20 mg de compuesto activo) con una máquina apropiada de comprimidos.

Composición para administración oral

Ingrediente	Cantidad
Compuesto activo	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro de sodio	2,0 g
Metil paraben	0,15 g
Propil paraben	0,05 g
Azúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (70% solution)	12,85 g
Veegum K(Vanderbilt Co.)	1,0 g
Aromatizantes	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s. hasta 100 ml

- 20 Los ingredientes se mezclan para formar una suspensión para la administración oral.

Formulación parenteral

Ingrediente	% p./p.
Ingrediente activo	0,25 g
Cloruro de sodio	c.s. para hacer isotónico
Agua para inyección	100 ml

- 25 El ingrediente activo se disuelve en una porción de agua para inyección. Se añade entonces una cantidad suficiente de cloruro de sodio con agitación para hacer la solución isotónica. La solución se junta con el resto de agua para inyección, se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 micras y se empaqueta bajo condiciones estériles.

Formulación para supositorio

Ingrediente	%p./p.
Ingrediente activo	1,0%
Poliethylenglicol 1000	74,5%
Poliethylenglicol 4000	24,5%

- 30 Los ingredientes se funden y se mezclan en un baño de vapor, y se vierten en moldes que contienen 2,5 g de peso total.

Formulación Tópica

Ingredientes	gramos
Compuesto activo	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2

Ingredientes	gramos
Aceite mineral	5
Petrolato	10
Metil paraben	0,15
Propil paraben	0,05
BHA (hidroxi anisol butilado)	0,01
Agua	c.s. 100

Se combinan todos los ingredientes, excepto el agua, y se calientan a alrededor de 60°C con agitación. Se añade entonces una cantidad suficiente de agua a alrededor de 60°C con agitación vigorosa para emulsificar los ingredientes, y se añade entonces agua en c.s. hasta alrededor de 100 g.

5 Formulaciones para pulverizadores nasales

10 Varias suspensiones acuosas que contienen entre alrededor de 0,025-0,5 por ciento de compuesto activo se preparan como formulaciones para pulverizador nasal. Las formulaciones opcionalmente pueden contener ingredientes inactivos como, por ejemplo, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa y similares. Puede añadirse ácido clorhídrico para ajustar el pH. Las formulaciones para pulverizador nasal puede liberarse mediante una bomba dosificadora de pulverización fina que libera normalmente alrededor de 50-100 microlitros de formulación por actuación. Un calendario normal de dosificación es 2-4 pulverizaciones cada 4-12 horas.

15 Ejemplo 18

Estudios de unión a radioligando

Este ejemplo ilustra estudios de unión a radioligando *in vitro* del compuesto de fórmula I.

20 La actividad de unión de los compuestos de esta invención *in vitro* se determinó como sigue. Se realizaron determinaciones por duplicado de afinidad de ligando de 5-HT₆ compitiendo por la unión de [³H]LSD en membranas celulares derivadas de células HEK293 que expresan de forma estable el receptor recombinante 5-HT₆ humano. Las determinaciones por duplicado de afinidad de ligando de 5-HT_{2A} se realizaron compitiendo por la unión de [³H]Ketanserina (3-(2-(4-(4-fluorobenzoil)piperidinol)etil)-2,4(1H,3H)-quinazolina-diona) en membranas celulares derivadas de células CHO-K1 que expresan de forma estable el receptor recombinante 5-HT_{2A} humano. Las membranas se prepararon a partir de líneas celulares HEK 293 mediante el método descrito por Monsma et al., Molecular Pharmacology, Vol. 43 pág. 320-327 (1993), y a partir de las líneas celulares CHO-K1 como se describe en Bonhaus et al., Br J Pharmacol. Jun; 115(4):622-8 (1995).

30 Para la estimación de la afinidad al receptor 5-HT₆, todas las determinaciones se realizaron en tampón de ensayo que contiene Tris-HCl 50 mM, MgSO₄ 10 mM, EDTA 0,5 mM, ácido ascórbico 1 mM, pH 7,4 a 37 °C, en un volumen de reacción de 250 microlitros. Para la estimación de la afinidad al receptor 5-HT_{2A} receptor todas las determinaciones se realizaron en tampón de ensayo que contiene Tris-HCl 50 mM, ácido ascórbico 5 mM CaCl₂ 4 mM, pH 7,4 a 32 °C, en un volumen de reacción de 250 microlitros.

35 Los tubos de ensayo que contienen [³H] LSD o [³H]Ketanserina (5 nM), ligando de competición, y las membrana se incubó en un baño de agua en agitación durante 75 min. a 37°C (para 5-HT₆) o 60 min. a 32°C (para 5-HT_{2A}), se filtró en placas Packard GF-B (prehumedecidas con PEI 0,3%) utilizando un recogedor de células de 96 pocillos de y se lavó 3 veces en Tris-HCl 50 mM enfriado en agua. Se determinó el [³H] LSD o [³H]Ketanserina unido como contajes radioactivos por minuto utilizando un contador Packard TopCount.

40 El desplazamiento de [3H]LSD o [3H]Ketanserina de los sitios de unión se cuantificó ajustando los datos concentración-unión a una ecuación logística de 4 parámetros:

$$\text{unión} = \text{basal} + \left(\frac{\text{Bmax} - \text{basal}}{1 + 10^{-\text{Hill}(\log[\text{ligando}] - \log \text{Cl}_{50})}} \right)$$

45 en el que Hill es la pendiente de Hill, [ligando] es la concentración de radioligando competente y Cl₅₀ es la concentración de radioligando que produce la mitad máxima de unión específica del radioligando. La ventana de unión específica es la diferencia entre la Bmax y los parámetros basales.

50 Utilizando los procedimientos de este Ejemplo, se analizaron los compuestos de fórmula I y se encontró que eran antagonistas selectivos de 5-HT₆, antagonistas selectivos de 5-HT_{2A} o ambos. Por ejemplo, el compuesto 4-[3-fluoro-4-(1-metil-(S)-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonil]-fenol presentó una pK_i de aproximadamente 10,0 para el receptor 5-HT₆, y el compuesto 5-(3-etilsulfanilbencenosulfonil)-2-pirrolidin-3-il-fenol presentó una pK_i de aproximadamente 9,05 para el receptor 5-HT_{2A}.

Otros datos biológicos de acuerdo con el Ejemplo 18 se muestran en la siguiente tabla:

Nº	pKi 5-HT6	Nº	pKi 5-HT6	Nº	pKi 5-HT6	Nº	pKi 5-HT6
2	9,36	37	9,71	80	9,18	135	8,49
3	9,74	42	9,63	81	8,99	136	8,50
4	9,61	43	9,04	82	9,61	39	9,90
6	9,17	49	9,60	83	9,73	47	8,01
10	9,05	51	9,34	85	9,38	55	9,02
13	9,56	57	8,93	87	9,25	56	9,54
14	9,44	59	9,34	88	9,42	63	8,69
18	9,19	62	9,90	95	9,40	64	9,43
20	8,95	65	9,89	97	9,00	86	9,41
21	9,06	67	9,75	100	8,69	89	8,71
24	9,13	68	9,76	104	9,28	91	9,59
26	9,64	69	9,39	105	8,24	92	7,90
29	9,49	70	10,04	111	7,91	96	9,46
34	9,31	71	9,20	115	10,01	98	9,51
35	9,92	72	9,51	121	9,34	103	9,56
36	9,24	74	9,50	123	8,63	108	10,21

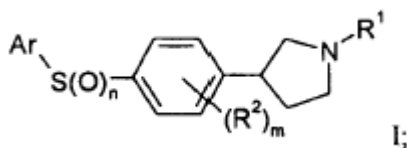
Ejemplo 19Aumento cognitivo

- 5 Las propiedades de aumento cognitivo de los compuestos de la invención pueden estar en un modelo de cognición animal: el modelo de tareas de reconocimiento de objetos. Se utilizaron ratas Wistar macho de 4 meses de vida (Charles River, Países Bajos). Los compuestos se prepararon cada día y se disolvieron en tampón fisiológico salino y se probaron a tres dosis. La administración se dio siempre i.p. (volumen de inyección 1 ml/kg) 60 minutos antes de T1. Se inyectó bromhidrato de escopolamina 30 minutos tras la inyección del compuesto. Se realizaron dos grupos de análisis iguales de 24 ratas y se analizaron en dos experimentadores. El orden de análisis de las dosis se determinó aleatoriamente. Los experimentos se realizaron utilizando un protocolo de doble ciego. Todas las ratas se trataron una vez con cada dosis. El análisis de tareas de reconocimiento de objetos se realizó tal como se describe en Ennaceur, A., Delacour, J., 1988, A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. Behav. Brain Res. 31, 47-59.

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



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

5 m es de 0 a 4;

n es de 0 a 2;

Ar es arilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes, preferiblemente uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxialquilo, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, amino, acilamino, mono-alquilamino, di-alquilamino, haloalcoxi, heteroalquilo, -COR

10 (en el que R es hidrógeno, alquilo, fenilo o fenilalquilo), $-(CR^vR^{vi})_y-COOR^{vii}$ (en el que y es un número entero de 0 a 5, R^v y R^{vi} son independientemente hidrógeno o alquilo, y R^{vii} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo),

o $-(CR^vR^{vi})_y-CONR^{viii}R^{ix}$ (en el que y es un número entero de 0 a 5, R^v y R^{vi} son independientemente hidrógeno o alquilo, y R^{viii} y R^{ix} son, independientemente el uno del otro, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo), $-(CH_2)_w-S(O)_x-R^d$, en el que w es 0 o 1, x es de 0 a 2 y R^d es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, heteroalquilo, amino, mono-alquilamino o di-alquilamino,

15 $-C(O)-alquilo-C_{1-6}$, o $-(CH_2)_w-S(O)_x-R^d$, en el que w es 0 o 1, x es de 0 a 2, R^d es hidrógeno, alquilo- C_{1-6} , halo-alquilo- C_{1-6} , hidroxilo, hetero-alquilo- C_{1-6} , amino, alquilamino- C_{1-6} , o N,N-di-alquilamino- C_{1-6} ; o heteroarilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes, preferiblemente uno o dos sustituyentes

20 seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxialquilo, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, amino, acilamino, mono-alquilamino, di-alquilamino, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, -COR (en el que R es hidrógeno, alquilo, fenilo o fenilalquilo), $-(CR^vR^{vi})_y-COOR^{vii}$ (en el que y es un número entero de 0 a 5, R^v y R^{vi} son independientemente hidrógeno o alquilo, y R^{vii} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo), o $-(CR^vR^{vi})_y-CONR^{viii}R^{ix}$ (en el que y es un número entero de 0 a 5, R^v y R^{vi} son independientemente

25 hidrógeno o alquilo, y R^{viii} y R^{ix} son, independientemente el uno del otro, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo), $-(CH_2)_w-S(O)_x-R^d$, en el que w es 0 o 1, x es de 0 a 2 y R^d es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, heteroalquilo, amino, mono-alquilamino o di-alquilamino, $-C(O)-alquilo-C_{1-6}$, o $-(CH_2)_w-S(O)_x-R^d$, en el que w es 0 o 1, x es de 0 a 2, R^d es hidrógeno, alquilo- C_{1-6} , halo-alquilo- C_{1-6} , hidroxilo, hetero-alquilo- C_{1-6} , amino, alquilamino- C_{1-6} , o N,N-di-alquilamino- C_{1-6} ;

30 R^1 es:

hidrógeno;
alquilo- C_{1-6} ;
hetero-alquilo- C_{1-6} ; o
 $-(CH_2)_p-X-(CH_2)_q-R^a$;

35 en el que:

X es $-C(O)-$ o $-SO_2-$;
p y q cada uno independientemente es 0 o 1; y

R^a es:

alquilo- C_{1-6} ;
alcoxi- C_{1-6} ;
halo-alquilo- C_{1-6} ;
halo-alcoxi- C_{1-6} ;
hidroxilo;
amino;

45 N-alquilamino- C_{1-6} ; o
N,N-di-alquilamino- C_{1-6} ; y

cada R^2 es independientemente:

halo;
alquilo- C_{1-6} ;
halo-alquilo- C_{1-6} ;
halo-alcoxi- C_{1-6} ;
alcoxi- C_{1-6} ;
hidroxilo;
hetero-alquilo- C_{1-6} ;

55 ciano;

nitro;

amino;

N-alquilamino- C_{1-6} ;

N,N-di-alquilamino- C_{1-6} ;

60 hidroxilo-alquilo- C_{1-6} ;

$-O-C(O)-CH(NH_2)alquilo-C_{1-6}$; o

$-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_s-Z-(CH_2)_t-Q-(CH_2)_u-R^b$;
en el que

- 5 r, s, t y u cada uno independientemente es 0 o 1;
Y y Q cada uno independientemente es -O-,
-NR^c o un enlace;
Z es -C(O)- o -SO₂-;
R^b es:
10 hidrógeno;
alquilo-C₁₋₆;
halo-alquilo-C₁₋₆;
halo-alcoxi-C₁₋₆;
alcoxi-C₁₋₆;
hidroxi;
15 hetero-alquilo-C₁₋₆;
ciano;
amino;
alquilamino-C₁₋₆; o
N,N-di-alquilamino-C₁₋₆; y
20 R^c es:
hidrógeno; o
alquilo-C₁₋₆.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que
cada R² es independientemente:

- 25 halo;
alquilo-C₁₋₆;
halo-alquilo-C₁₋₆;
halo-alcoxi-C₁₋₆;
30 alcoxi-C₁₋₆;
hidroxi;
hetero-alquilo-C₁₋₆;
ciano;
nitro;
amino;
35 N-alquilamino-C₁₋₆;
N, N-di-alquilamino-C₁₋₆; o
 $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_s-Z-(CH_2)_t-Q-(CH_2)_u-R^b$;
en el que

- 40 r, s, t y u cada uno independientemente es 0 o 1;
Z es -C(O)- o -SO₂-;
X y Y cada uno independientemente es -O-, -NR^c o un enlace;
R^b es:
45 hidrógeno;
alquilo-C₁₋₆;
halo-alquilo-C₁₋₆;
halo-alcoxi-C₁₋₆;
alcoxi-C₁₋₆;
hidroxi;
hetero-alquilo-C₁₋₆;
50 ciano;
amino;
alquilamino-C₁₋₆; o
N,N-di-alquilamino-C₁₋₆; y
55 R^c es:
hidrógeno; o
alquilo-C₁₋₆.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que Ar es fenilo, indolilo, indazolilo, quinolinilo, pirrolilo, piridinilo,
60 pirimidinilo, dihidroindolonilo, o bencimidazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres
sustituyentes seleccionados entre

halo, alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆, halo-alcoxi-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, hidroxilo, hetero-alquilo-C₁₋₆, ciano, nitro, amino, N-
alquilamino-C₁₋₆, N,N-di-alquilamino-C₁₋₆, -C(O)-alquilo-C₁₋₆, o $-(CH_2)_w-S(O)_x-R^d$,
en el que w es 0 o 1, x es de 0 a 2, y R^d es hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆, hidroxi, hetero-alquilo-C₁₋₆,
amino, alquilamino-C₁₋₆, o N,N-di-alquilamino-C₁₋₆.

65 4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Ar es fenilo, indolilo o indazolilo, cada uno

opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, hidroxilo, ciano, nitro, amino, N-alquilamino-C₁₋₆, N,N-di-alquilamino-C₁₋₆, -C(O)-alquilo-C₁₋₆, o -(CH₂)_w-S(O)_x-R^d, en el que w es 0 o 1, x es de 0 a 2, y R^d es alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆, amino, alquilamino-C₁₋₆, o N,N-di-alquilamino-C₁₋₆.

5 5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Ar es fenilo opcionalmente sustituido una, dos o tres veces con halo, alcoxi-C₁₋₆, alquilsulfonilo-C₁₋₆, alquilsulfanilo-C₁₋₆, ciano, hidroxilo, nitro, amino, o alquilo-C₁₋₆.

10 6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Ar es fenilo sustituido una vez con halo, alcoxi-C₁₋₆ o hidroxilo.

15 7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Ar es indolilo, indazolilo, quinolinilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo y dihidroindolonilo, cada uno opcionalmente sustituido una o dos veces con cualquiera de halo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, ciano o hidroxilo.

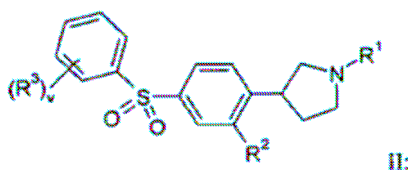
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R¹ es hidrógeno o metilo.

20 9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que n es 2.

25 10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que m es 0 o 1 y R² es halo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, hidroxilo, hidroxilo-alcoxi-C₁₋₆, hidroxilo-alquilo-C₁₋₆, ciano, -O-C(O)-R^b, -O-CH₂-C(O)-R^b, -C(O)-R^b o -CH₂-C(O)-R^b, en el que R^b es hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆, halo-alcoxi-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, hidroxilo, hetero-alquilo-C₁₋₆, ciano, amino, alquilamino-C₁₋₆, o N,N-di-alquilamino-C₁₋₆.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que m es 0 o 1 y R² es halo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, o hidroxilo.

30 12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es de fórmula II:



en el que:

v es de 0 a 4;

cada R³ es independientemente:

- 35 halo;
alquilo-C₁₋₆;
halo-alquilo-C₁₋₆;
halo-alcoxi-C₁₋₆;
40 alcoxi-C₁₋₆;
hidroxilo;
hetero-alquilo-C₁₋₆;
ciano;
nitro;
amino;
45 N-alquilamino-C₁₋₆;
N,N-di-alquilamino-C₁₋₆;
-C(O)-alquilo-C₁₋₆; o
-(CH₂)_w-S(O)_x-R^d;

en el que:

w es 0 o 1;

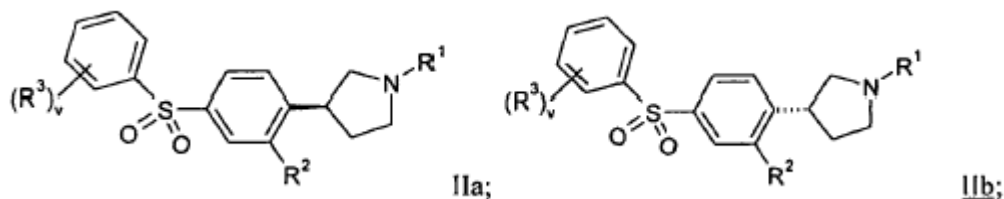
x es de 0 a 2;

R^d es:

- 55 hidrógeno;
alquilo-C₁₋₆;
halo-alquilo-C₁₋₆;
hidroxilo;
hetero-alquilo-C₁₋₆;
amino;
alquilamino-C₁₋₆; o
60 N,N-di-alquilamino-C₁₋₆; y

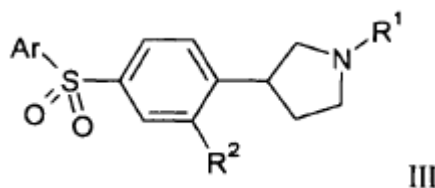
R¹ y R² son como se ha definido en la reivindicación 1.

13. El compuesto de la reivindicación 12, en el que dicho compuesto es de fórmula IIa o IIb: y en el que v, R¹, R² y R³ son como se ha definido en la reivindicación 12.



5

14. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es de fórmula III:



en el que

10 Ar es indolilo, indazolilo, quinolinilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, dihidroindolonilo, o bencimidazolilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, independientemente seleccionados entre halo, alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆, halo-alcoxi-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, hidroxilo, hetero-alquilo-C₁₋₆, ciano, nitro, amino, N-alquilamino-C₁₋₆, N,N-di-alquilamino-C₁₋₆, -C(O)-alquilo-C₁₋₆, o -(CH₂)_w-S(O)_x-R^d, en el que w es 0 o 1, x es de 0 a 2, R^d es hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆, hidroxilo, hetero-alquilo-C₁₋₆, amino, alquilamino-C₁₋₆, o N,N-di-alquilamino-C₁₋₆; y

15 R¹ y R² son como se ha definido en la reivindicación 1.

15. El compuesto de la reivindicación 14, en el que Ar es 5-indolilo, 3-indolilo o 5-indazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo o alquilo-C₁₋₆.

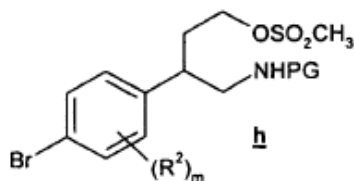
20 16. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre cualquiera de

- 3-[4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-2-metoxi-fenil]-pirrolidina,
- 3-[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-metoxi-fenil]-pirrolidina,
- 3-[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-metil-fenil]-pirrolidina,
- 3-[4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-2-metil-fenil]-pirrolidina,
- 25 5-(3-etilsulfanil-bencenosulfonil)-2-pirrolidin-3-il-fenol,
- 4-(4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-fenol,
- 3-[4-(3-etilsulfanil-bencenosulfonil)-2-metoxi-fenil]-pirrolidina,
- 3-[4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-2-metoxi-fenil]-(S)-pirrolidina,
- 5-(3-etanosulfonil-bencenosulfonil)-2-pirrolidin-3-il-fenol,
- 30 2-(3-metoxi-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-benzocitrilo,
- 5-bencenosulfonil-2-pirrolidin-3-il-fenol,
- 5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-2-pirrolidin-3-il-fenol,
- 4-(3-metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-fenol,
- 4-(3-metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-fenilamina,
- 35 5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-2-(S)-pirrolidin-3-il-fenol,
- 5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-2-(R)-pirrolidin-3-il-fenol,
- 2-metil-4-(3-metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-fenol,
- 3-[4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-2-metil-fenil]-(S)-pirrolidina,
- 3-[4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-2-metil-fenil]-(R)-pirrolidina,
- 40 4-(3-metil-4-(S)-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-fenol,
- 4-[3-metil-4-(1-metil-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonil]-fenol,
- metil-[4-(3-metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-fenil]-amina,
- 2-etilsulfanil-4-(3-metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-fenol,
- 4-[3-metil-4-(1-metil-(S)-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonil]-fenol,
- 45 4-[4-(1-metil-(S)-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonil]-fenol,
- 3-[4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-2-metil-fenil]-1-metil-(S)-pirrolidina,
- 4-(4-(S)-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-fenol,
- 3-(3-metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-fenol,
- 5-bencenosulfonil-2-(S)-pirrolidin-3-il-fenol,
- 50 2-etil-4-(3-metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-fenol,
- 2,6-dimetil-4-(3-metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-fenol,
- 4-(3-metoxi-4-(S)-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-fenol,

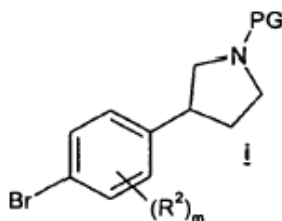
- 3-(4-bencenosulfonil-2-fluoro-fenil)-pirrolidina,
 2-(3-metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-benzotrilo,
 5-(4-hidroxi-bencenosulfonil)-2-(1-metil-(S)-pirrolidin-3-il)-fenol,
 4-(3-fluoro-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-fenol,
 5 2-isopropil-4-(3-metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-fenol,
 4-[3-fluoro-4-(1-metil-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonil]-fenol,
 4-[3-metoxi-4-(1-metil-(S)-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonil]-fenol,
 2-etil-4-[3-metil-4-(1-metil-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonil]-fenol,
 3-(3-metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-fenol,
 10 2-{3-[4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-2-metil-fenil]-pirrolidin-1-il}-etanol,
 2,6-dimetil-4-[3-metil-4-(1-metil-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonil]-fenol,
 5-fenilsulfanil-2-(S)-pirrolidin-3-il-fenol,
 2-{3-[4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-2-hidroxi-fenil]-(S)-pirrolidin-1-il}-acetamida,
 4-[3-fluoro-4-(1-metil-(S)-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonil]-fenol,
 15 5-bencenosulfonil-2-(1-etanosulfonil-(S)-pirrolidin-3-il)-fenol,
 [5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-2-(S)-pirrolidin-3-il-fenoxi]-acetato de metilo,
 propionato de 5-bencenosulfonil-2-(S)-pirrolidin-3-il-fenilo, o
 2-amino-3-metil-pentanoato de 5-bencenosulfonil-2-(S)-pirrolidin-3-il-fenilo.

- 20 **17.** El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre cualquiera de
 5-(3-metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-1H-indol,
 8-(3-metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-quinolin-5-ol,
 3-metil-5-(3-metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-1H-indazol,
 5-(3-metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-1H-indazol,
 25 5-(3-metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-1H-benzoimidazol,
 5-[3-etil-4-(1-metil-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonil]-1H-indazol,
 5-(3-metil-4-(S)-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-1H-indazol,
 3-(3-metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-1H-pirrol,
 3-(3-metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-1H-indol,
 30 2-(4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-piridina,
 5-fluoro-3-[3-metil-4-(1-metil-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonil]-1H-indol,
 5-fluoro-3-(3-metil-4-pirrolidin-3-il-bencenosulfonil)-1H-indol,
 5-[3-metil-4-(1-metil-(S)-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonil]-1H-indazol, o
 5-[4-(1-metil-(S)-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonil]-1H-indazol.

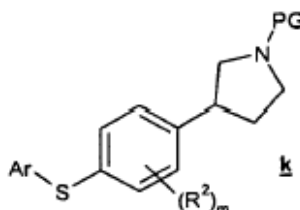
- 35 **18.** Un proceso para preparar el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que el
 proceso comprende los pasos de
 (a) ciclar un compuesto de fórmula h



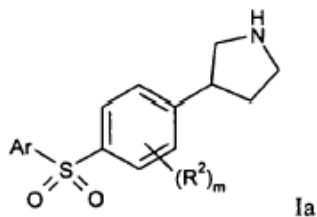
- 40 para proporcionar un compuesto pirrolidina de fórmula i



- (b) reaccionar el compuesto de fórmula i con un arilo tiol en presencia de catalizador de paladio para proporcionar un tioéter de fórmula k



(c) oxidar opcionalmente el compuesto de fórmula k, y desprotegerlo para proporcionar el compuesto de fórmula Ia



en el que m y R² son como se ha definido en la reivindicación 1.

- 5 **19.** El compuesto de fórmula Ia, producido por el proceso de la reivindicación 18.
- 20.** Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 mezclada con un transportador farmacéuticamente aceptable.
- 10 **21.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para el uso como medicamento.
- 22.** El uso del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para la fabricación de un medicamento.
- 15 **23.** El uso de la reivindicación 22, en el que el medicamento es para la prevención o tratamiento de psicosis, esquizofrenia, depresiones maníacas, trastornos neurológicos, trastornos de la memoria, trastorno de déficit de atención, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, trastornos alimentarios y enfermedad de Huntington.