



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 254**

51 Int. Cl.:
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05702363 .2**
96 Fecha de presentación : **26.01.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1716135**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.11.2006**

54 Título: **Piperidinilcarbonil pirrolidinas y su uso como agonistas de melanocortina.**

30 Prioridad: **04.02.2004 GB 0402492**
03.06.2004 GB 0412417
19.11.2004 GB 0425530

73 Titular/es: **PFIZER, Inc.**
235 East 42nd Street
New York, New York 10017, US

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.08.2011

72 Inventor/es: **Calbrese, Andrew A;**
Fradet, David S.;
Hepworth, David y
Lansdell, Mark

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.08.2011

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 364 254 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

Piperidinilcarbonil pirrolidinas y su uso como agonistas de melanocortina

La presente invención se refiere a una nueva clase de compuestos agonistas de MCR4 de melanocortina y especialmente a compuestos agonistas de MCR4 selectivos, para su uso en medicina, composiciones que los contienen, procedimientos para su preparación e intermedios usados en tales procedimientos. En particular la presente invención se refiere a una clase de compuestos agonistas de MCR4 útiles para el tratamiento de disfunciones sexuales y/u obesidad. Tales agonistas se conocen a partir del documento WO 02/068387.

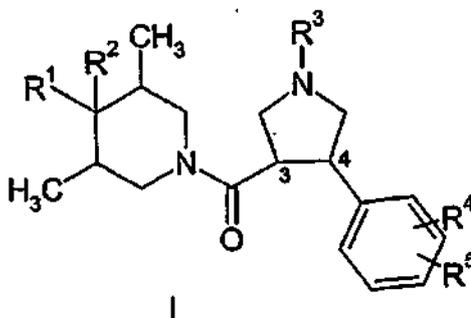
Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de disfunciones sexuales masculinas y femeninas incluyendo trastorno del deseo sexual hipoactivo, trastorno de excitación sexual, trastorno orgásmico y/o trastorno de dolor sexual en mujeres, disfunción eréctil en hombres así como obesidad (reduciendo el apetito, aumentando la tasa metabólica, reduciendo el consumo de grasas o reduciendo la apetencia de carbohidratos) y diabetes mellitus (potenciando la tolerancia a glucosa y/o reduciendo la resistencia a insulina). Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones adicionales incluyendo, pero sin limitación, hipertensión, hiperlipidemia, osteoartritis, cáncer, enfermedad de la vesícula biliar, apnea del sueño, depresión, ansiedad, compulsión, neurosis, insomnio/trastorno del sueño, abuso de sustancias, dolor, fiebre, inflamación, inmunomodulación, artritis reumatoide, bronceado de la piel, acné y otros trastornos cutáneos, mejora neuroprotectora, cognitiva y de memoria incluyendo el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Los compuestos de la presente invención son particularmente adecuados para el tratamiento de disfunción sexual femenina, disfunción eréctil masculina, obesidad y diabetes.

Las propiedades deseables para compuestos agonistas de MCR4 de la presente invención incluyen: potencias de MCR4 deseables como se detallan en lo sucesivo en el presente documento; selectividad para MCR4 frente a MCR1, MCR5 y/o MCR3 como se detalla en lo sucesivo en el presente documento; tanto potencia deseable de MCR4 como selectividad para MCR4 frente a MCR1, MCR5 y/o MCR3; buenas propiedades biofarmacéuticas tales como estabilidad física; solubilidad; estabilidad metabólica apropiada.

FÓRMULA GENERAL

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)



o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero, isómero geométrico o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 está seleccionado entre: grupos -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_8), -cicloalquenilo(C_5-C_8), -alquil(C_1-C_2)-cicloalquilo(C_3-C_8), arilo, -alquilarilo(C_1-C_2), heterocíclicos o -alquilheterocíclicos(C_1-C_2), en el que cada uno de los grupos R^1 anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -alquilo(C_1-C_4), $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo(C_3-C_5), halógeno, $-(CH_2)_mOR^6$, CN, $-C(O)OR^6$, $-(CH_2)_mNR^7SO_2R^8$, CF_3 , CH_2CF_3 , OCF_3 u OCH_2CF_3 , en el que $m = 0, 1$ ó 2 ;

R^2 es H, OH u OCH_3 ;

R^3 está seleccionado entre: H, -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_8), -cicloalquenilo(C_5-C_8), -alquil(C_1-C_2)-cicloalquilo(C_3-C_8), arilo, -alquilarilo(C_1-C_2), grupos heterocíclicos o -alquilheterocíclicos(C_1-C_2) en el que cada uno de los diez últimos grupos R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: OH, -alquilo(C_1-C_4), $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo(C_3-C_5), halógeno, CN, $-(CH_2)_nOR^6$ o $-(CH_2)_nNR^7R^8$, en el que $n = 0, 1$ ó 2 ;

R^4 está seleccionado entre: grupos de H, -alquilo(C_1-C_4), -alquenilo(C_2-C_4), -alquinilo(C_2-C_4), $-(CH_2)_p$ -cicloalquilo(C_3-C_5), $-(CH_2)_p$ -cicloalquenilo(C_5), halógeno, $-(CH_2)_pOR^6$, $-(CH_2)_pNR^7R^8$, CN, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^8$, $-(CH_2)_pNR^7SO_2R^8$, CF_3 , CH_2CF_3 , OCF_3 u OCH_2CF_3 , en los que $p = 0, 1$ ó 2 ;

R^5 está seleccionado entre: grupos de -alquilo(C_1-C_4), -alquenilo(C_2-C_4), -alquinilo(C_2-C_4), $-(CH_2)_p$ -cicloalquilo(C_3-C_5), $-(CH_2)_p$ -cicloalquenilo(C_5), halógeno, $-(CH_2)_pOR^6$, $-(CH_2)_pNR^7R^8$, CN, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^8$, $-(CH_2)_pNR^7SO_2R^8$, CF_3 , CH_2CF_3 , OCF_3 u OCH_2CF_3 , en los que $p = 0, 1$ ó 2 ;

o R^4 y R^5 pueden formar juntos un anillo condensado saturado o insaturado de 5 a 7 miembros; cada R^6 , R^7 y R^8 está seleccionado independientemente entre H, CH_3 o CH_2CH_3 ;

y en los que los grupos heterocíclicos de R¹ y R³ están seleccionados independientemente entre sistema de anillo de 4 a 10 miembros que contienen hasta 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S.

5 Son grupos heterocíclicos adecuados para su uso en el presente documento, anillo heteroarilo mono o bicíclicos de 4 a 10 miembros que contienen de uno a tres heteroátomos de la lista N, S y O y combinaciones de los mismos y en los que dichos anillo heteroarilo bicíclicos son sistemas de anillo de 9 o 10 miembros que pueden ser dos anillos heteroarilo condensados juntos o un anillo heteroarilo condensado con un anillo arilo.

Los grupos heteroarilo bicíclicos adecuados para su uso en el presente documento incluyen: grupos benzoimidazolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, indolilo, imidazopiridinilo, imidazopirimidinilo, pirrolopiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, naftiridinilo y piridopirimidinilo.

10 Se prefieren para su uso en el presente documento anillos de heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros heteroarilo que contienen uno o tres heteroátomos de la lista N y O y combinaciones de los mismos.

Los grupos heteroarilo de anillo monocíclico de 5 miembros adecuados para su uso en el presente documento incluyen: grupos triazinilo, oxadiazinilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, furilo, tienilo y pirrolilo e imidazolilo.

15 Los grupos heteroarilo de anillo monocíclico de 6 miembros adecuados para su uso en el presente documento incluyen: grupos piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo.

20 Son anillos heterocíclicos R¹, anillos de heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que contienen uno o dos heteroátomos de la lista N y O y combinaciones de los mismos. Son anillos heterocíclicos R¹ más preferidos, anillos de heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que contienen uno o dos heteroátomos N. Son anillos heterocíclicos R¹ altamente preferidos en el presente documento, anillos de heteroarilo monocíclicos de 6 miembros que contienen uno o dos heteroátomos N, tales como piridinilo y pirimidinilo.

Un grupo heteroarilo R¹ especialmente preferido en el presente documento es el grupo piridilo.

25 Son anillos heterocíclicos R³ preferidos, anillos de heteroarilo monocíclicos de 5 a 6 miembros que contienen uno o dos heteroátomos de la lista N y O y combinaciones de los mismos, tales como grupos tetrahidropirano, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo y pirimidinilo. Son anillos heterocíclicos R³ más preferidos, anillos de heteroarilo monocíclicos de 5 a 6 miembros que contienen uno o dos heteroátomos N. Son aún más preferidos como anillos heterocíclicos R³, anillos de heteroarilo monocíclicos de 6 miembros que contienen uno o dos heteroátomos N, tales como grupos piridinilo, piridazinilo, pirazinilo y pirimidinilo.

30 Son grupos heteroarilo de anillo monocíclico R³ de 6 miembros particularmente preferidos para su uso en el presente documento, grupos piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-3-ilo, pirazinilo, pirimidin-5-ilo y pirimidin-2-ilo. Los grupos heteroarilo de anillo monocíclico R³ de 6 miembros especialmente preferidos para su uso en el presente documento incluyen grupos piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridazin-3-ilo. De estos grupos, el más preferido es piridazin-3-ilo.

35 Pueden ser sistemas de anillo condensado adecuados formados por R⁴ y R⁵ juntos, sistemas de anillo carbocíclico o sistemas de anillo heterocíclico que contienen hasta dos heteroátomos seleccionados entre O, N o S. Incluyendo el anillo fenilo al que están unidos, son sistemas de anillo preferidos que pueden formar R⁴ y R⁵: indano, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, indolilo, indazolilo, naftilo, quinolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzo[1,3]dioxolano, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina, 2,3-dihidrobenzofurano, 2,3-dihidrobenzotiofeno y 1,3-dihidroisobenzofurano.

40 En las definiciones anteriores, a menos que se indique otra cosa, grupos alquilo, alqueno y alquino que tienen tres o más átomos de carbono y grupos alcanilo que tienen cuatro o más átomos de carbono, pueden ser de cadena lineal o de cadena ramificada. Por ejemplo, un sustituyente alquilo C₄ puede estar en forma de butilo normal (*n*-butilo), iso-butilo (*i*-butilo), butilo secundario (*sec*-butilo) o butilo terciario (*ter*-butilo). Para evitar dudas, cuando R¹ y/o R³ es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, dicho(s) grupo(s) alquilo pueden no estar opcionalmente sustituidos por un grupo alquilo adicional (sin sustituir). Además, cuando R³ está sustituido con un grupo alqueno o un grupo alquino, el átomo de carbono (de dicho grupo insaturado), que está directamente unido con el átomo de N, puede no estar insaturado por sí mismo.

45 El término halógeno incluye Cl, Br, F y I.

El término "arilo", cuando se usa en el presente documento, incluyen grupos aromáticos carbocíclicos de seis a diez miembros, tales como fenilo y naftilo.

50 La presente invención proporciona adicionalmente compuestos de las fórmulas (IA) a (IF) así como mezclas de los mismos que se detallan posteriormente en el presente documento. Para evitar dudas, todas las referencias a compuestos de la fórmula general (I) en lo sucesivo en el presente documento, tales como por ejemplo, sales, polimorfos, profármacos o isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos de los mismos pretenden abarcar compuestos que tienen la fórmulas generales (IA) a (IF) a menos que se proporcione específicamente de otra manera.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácidos

y las sales de adición de bases de los mismos.

Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I) puede prepararse fácilmente mezclando juntas soluciones de un compuesto de la fórmula (I) y la base o ácido, según sea adecuado. La sal puede precipitarse de la solución y recogerse por filtración, o pueden recuperarse por evaporación del disolvente.

- 5 Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

Las sales de adición de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

- 15 También pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, hemisulfato y sales hemicálcicas.

Para una revisión de sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I por uno o más de tres procedimientos:

- 20 (i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula I con el ácido o base deseados;
- (ii) retirando un grupo protector lábil a ácido o base de un precursor adecuado del compuesto de fórmula I o reabriendo un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o base deseado; o
- 25 (iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula I en otra por reacción con un ácido o base adecuados o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

Las tres reacciones se realizan típicamente en solución. La sal resultante puede retirarse por precipitado y recogerse por filtración, o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar de completamente ionizada a casi sin ionizar.

- 30 Los compuestos de la invención pueden existir en forma de un estado continuo de estados sólidos que varía de totalmente amorfo a totalmente cristalino. El término "amorfo" se refiere a un estado en el que el material carece de orden de largo alcance en el nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede mostrar las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Típicamente dichos materiales no dan patrones de difracción de rayos X característicos y, aún mostrando las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Después de calentar, sucede un cambio de propiedades de sólido a un líquido que se caracteriza por un cambio de estado, típicamente de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada a nivel molecular y da un patrón de difracción de rayos X distintivo con picos de finidos. Dichos materiales, cuando se calientan lo suficiente, mostrarán también las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, típicamente de primer orden ("punto de fusión").

- 40 Los compuestos de la invención también pueden existir en formas sin solvatar o solvatadas. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas disolventes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

- 45 Un sistema de clasificación aceptado en la actualidad para hidratos orgánicos es uno que define hidratos de sitio aislado, de canal o coordinados con ión metálico - véase Polymorphism in Pharmaceutical Solids por K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio aislados son unos que las moléculas de agua se aíslan del contacto directo con otras por la intervención de moléculas orgánicas. En hidratos de canal, las moléculas de agua descansan en canales de red en los que están próximas a las otras moléculas de agua. En hidratos coordinados con ión metálico, las moléculas de agua se unen al ión metálico.

- 50 Cuando el disolvente o agua se une estrechamente, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independientemente de la humedad. Cuando, sin embargo, el disolvente o agua se une débilmente, como en solvatos de canal y compuestos higroscópicos, el contenido de agua/disolvente dependerá de la humedad y condiciones de secado. En tales casos, la ausencia de estequiometría será la norma.

También se incluyen dentro del alcance de la invención complejos multi-componente (distintos de sales y solvatos)

en los que el fármaco y al menos otro componente estarán presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión de fármaco-huesped) y co-cristales. Estos últimos se definen típicamente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutrales que se unen entre sí a través de interacciones no covalente, pero podrían ser también un complejo de una molécula neutral con una sal. Pueden prepararse co-cristales por cristalización por fusión, por recristalización en disolventes o por o moliendo físicamente juntos los compuestos - véase Chem Commun, 17, 1889-1896, por O. Almarsson and M. J. Zaworotko (2004). Para una revisión general de compuestos multi-componente, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, por Haleblan (agosto 1975).

Los compuestos de la invención también pueden existir en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a las condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el estado cristalino auténtico y el estado líquido auténtico (tanto fundido como en solución). El mesomorfismo obtenido como resultado de un cambio en la temperatura se describe como "termotrópico" y el que resulta de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro disolvente, se describe como "liotrópico". Se describen compuestos que tienen que tienen el potencial para formar mesofases liotrópicas como "anfifílicas" y consisten en moléculas que poseen un grupo principal polar iónico (tal como $-\text{COO}^-\text{Na}^+$, $-\text{COO}^-\text{K}^+$ o $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$) o no iónico (tal como $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$). Para más información, véase Crystals and the Polarizing Microscope por N. H. Hartshorne y A. Stuart, 4ª Edición (Edward Arnold, 1970). En lo sucesivo en el presente documento todas las referencias a compuestos de fórmula 1 incluyen referencias a sales, solvatos, complejos multi-componente y cristales líquidos de los mismos y a solvatos, complejos multi-componente y cristales líquidos de sales de los mismos.

Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula (I) como se han definido anteriormente en el presente documento, hábitos polimorfos y cristalinos de los mismos e isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos como se definen más adelante en el presente documento y compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente.

Pueden formarse "profármacos" de los compuestos de fórmula (I). Por lo tanto, ciertos derivados de compuestos de fórmula (I), que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos, pueden, cuando se administran en o sobre el cuerpo, pueden convertirse en compuestos de fórmula (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Dichos derivados se denominan "profármacos". Puede encontrarse información adicional en el uso de profármacos en Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi y W Stella) y Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

Pueden producirse profármacos, por ejemplo, reemplazando las funcionalidades adecuadas presentes en los compuestos de fórmula (I) con ciertos restos conocidos para los expertos en la materia como "pro-restos" como se describe, por ejemplo, en Design of Prodrugs by H Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos de profármacos incluyen

(i) cuando el compuesto de fórmula I contiene una funcionalidad de ácido carboxílico ($-\text{COOH}$) o un éster del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad de ácido carboxílico del compuesto de fórmula (I) se reemplaza por -alquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$);

(ii) cuando el compuesto de fórmula I contiene una funcionalidad alcohol ($-\text{OH}$), un éter del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad alcohol del compuesto de fórmula I se reemplaza por -alcanoiloximetilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), tal como por ejemplo cuando $\text{R}^2 = \text{OH}$, o cuando el grupo R^3 está sustituido con un grupo $-\text{OH}$, un profármaco preferido en el presente documento es un éter; y

(iii) cuando el compuesto de fórmula I contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria ($-\text{NH}_2$ o $-\text{NHR}$ en el que $\text{R} \neq \text{H}$), tal como por ejemplo, en el que $\text{R}^3 = \text{H}$, un profármaco preferido del mismo es una amida del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que, como puede ser el caso, uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad amino del compuesto de fórmula I se reemplaza/reemplazan por -alcanoílo($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), preferentemente - alcanoílo($\text{C}_1\text{-C}_6$), más preferentemente metilo, etilo o propilalcanoílo.

Son profármacos particularmente preferidos en el presente documento, ésteres, -alquiléteres($\text{C}_1\text{-C}_4$) y -alquilésteres($\text{C}_1\text{-C}_4$) de los compuestos de fórmula general (I), prefiriéndose particularmente ésteres. Se describen con detalle profármacos de éster en "Design of esther prodrugs to enhance oral absorption of poorly permeable compounds: Challenges to the discovery scientist", Current Drug Metabolism, (2003), 4(6), 461-485.

Pueden encontrarse ejemplos adicionales de grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos anteriores y pueden encontrarse ejemplos de otros tipos de profármacos en las referencias ya citadas.

Finalmente, ciertos compuestos de fórmula (I) pueden actuar por sí mismo como profármacos de otros compuestos de fórmula (I).

Son metabolitos de compuestos de fórmula I, compuestos formados *in vivo* después de la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos incluyen

(i) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo metilo, un derivado hidroximetilo del mismo ($-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$);

(ii) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo alcoxi, un derivado hidroxi del mismo ($-\text{OR} \rightarrow -\text{OH}$);

5 (iii) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo amino terciario, un derivado amino secundario del mismo ($-\text{NR}^7\text{R}^8 \rightarrow -\text{NHR}^7$ o $-\text{NHR}^8$ en el que R^8 y R^8 son grupos diferentes);

(iv) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo amino secundario, un derivado primario del mismo ($-\text{NHR}^7 \rightarrow -\text{NH}_2$);

(v) cuando el compuesto de fórmula I contiene un resto fenilo, un derivado fenol del mismo ($-\text{Ph} \rightarrow -\text{PhOH}$); y

10 (vi) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo amida, un derivado de ácido carboxílico del mismo ($-\text{CONH}_2 \rightarrow -\text{COOH}$).

15 Los compuestos de fórmula (I) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de fórmula (I) contiene un grupo alqueno o alqueniilo, son posibles isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Cuando isómeros estructurales pueden interconvertirse mediante una barrera de baja energía, pueden aparecer isomerismos tautoméricos ("tautomerismos"). Esto puede tomar la forma de tautomerismos protónicos en compuestos de fórmula (I) que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima, o los así llamados tautomerismos de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. De ello se deduce que un compuesto sencillo puede mostrar más de un tipo de isomerismo.

20 Dentro del alcance de la presente invención se incluyen todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I), incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomería y mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen sales de adición de ácidos o de bases en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, *d*-lactato o *l*-lisina, o racémico, por ejemplo, *dl*-tartrato o *dl*-arginina.

25 Se incluyen específicamente dentro del alcance de la presente invención, mezclas estereoisoméricas de compuestos que tienen fórmula (I) o un isómero diastereoméricamente puro o diastereoméricamente enriquecido de un compuesto de fórmula (I) o un isómero enantioméricamente puro o enantioméricamente enriquecido de un compuesto de fórmula (I).

Pueden separarse isómeros *cis/trans* por técnicas convencionales bien conocidas para los expertos en la materia, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

30 Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato o una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral a alta presión (HPLC).

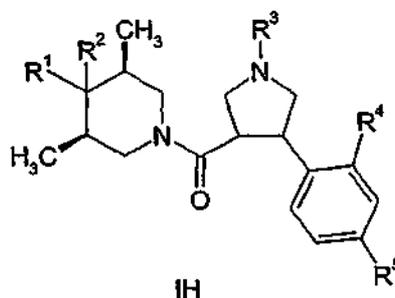
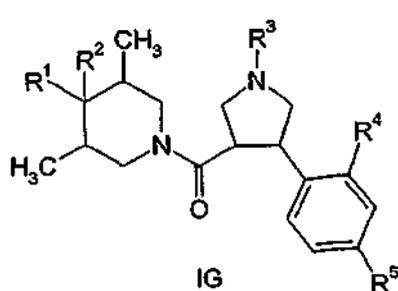
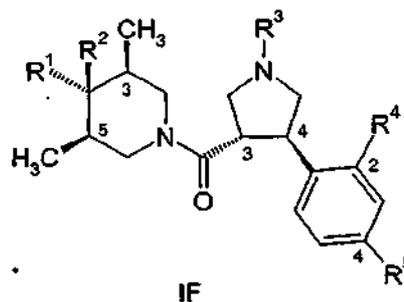
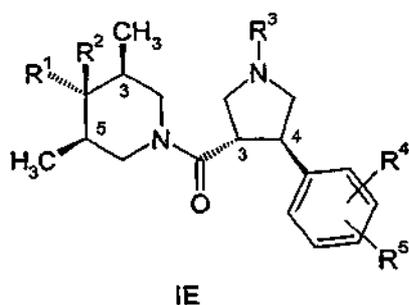
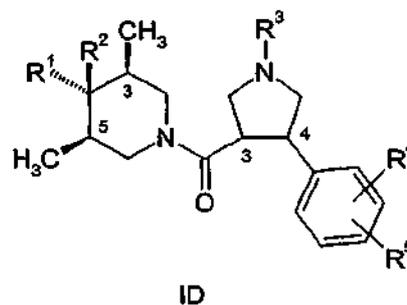
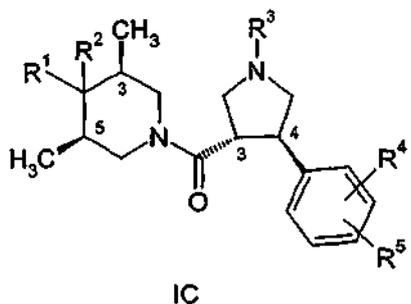
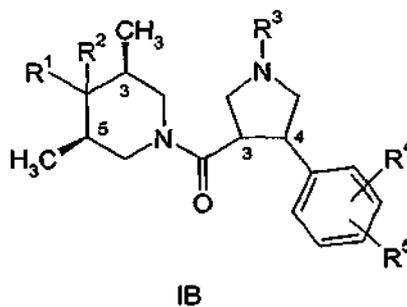
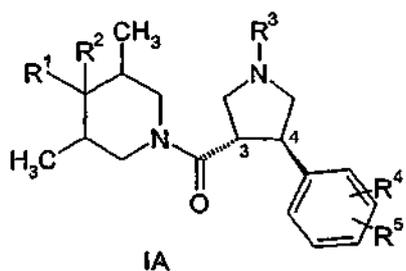
35 Como alternativa, el racemato (o precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en el compuesto de fórmula (I) contiene un resto ácido o básico, un ácido o base tal como ácido tartárico o 1-feniletamina. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos de los diastereoisómeros convertirse en los enantiómeros correspondientes por medios bien conocidos para los expertos en la materia.

40 Los compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, sobre una resina asimétrica como fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene de 0 a 50% en volumen de isopropanol, típicamente del 2 al 20% y puede contener del 0 al 5% en volumen de una alquilamina. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida. La composición absoluta de la fase móvil dependerá de la fase estacionaria quiral (resina asimétrica) seleccionada. La Preparación 2 como se detalla posteriormente en el presente documento proporciona un ejemplo de dicha técnica de separación.

45 Cuando se cristaliza cualquier racemato, si posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato auténtico) antes mencionado, en el que se produce una forma homogénea de cristal que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado en el que dos formas del cristal se producen en cantidades equimolares que comprenden cada una un sólo enantiómero.

50 Aunque ambas formas cristalinas se presentan en una mezcla racémica, tienen propiedades físicas idénticas, pueden tener propiedades físicas diferentes en comparación con el racemato auténtico. Pueden separarse formas racémicas por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia - véase, por ejemplo, Stereochemistry of Organic Compounds por E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, 1994).

Por lo tanto, la presente invención proporciona adicionalmente compuestos de las fórmulas generales (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) y (IH).



5 en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en el presente documento. También se incluyen compuestos que tienen las fórmulas generales (IB) y (ID), en las que la estereoquímica de los grupos en las posiciones 3 y 4 del anillo de pirrolidina son *cis* en relación mutua.

Preferentemente, la presente invención proporciona compuestos de fórmula general (IA), más preferentemente compuestos de la fórmula general (IC), aún más preferentemente compuestos de la fórmula general (IE) y
 10 especialmente compuestos de la fórmula general (IF).

La presente invención incluye todos los compuestos marcados con isótopos farmacéuticamente aceptables de

fórmula (I), en los que uno o más átomos están reemplazado por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico distinto de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza.

5 Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{36}Cl , flúor, tales como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tales como ^{32}P y azufre, tales como ^{35}S .

10 Algunos compuestos marcados con isótopos de fórmula (I), por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir ^3H y carbono-14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y sencillos medios de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menos requisitos de dosificación, y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias.

15 La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato.

20 Pueden prepararse compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntas usando un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente. Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede sustituirse isotópicamente, por ejemplo D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

25 De acuerdo con una realización preferida de la presente invención la presente invención proporciona un grupo de compuestos que tienen la fórmula general (I), preferentemente la fórmula (IA), más preferentemente la fórmula (IC), aún más preferentemente la fórmula (IE) y especialmente la fórmula (IF), en la que R^1 está seleccionado entre: -alquilo(C_1 - C_6), -cicloalquilo(C_3 - C_8), -alquil(C_1 - C_2)-cicloalquilo(C_3 - C_8), fenilo, -alquilarilo(C_1 - C_2), grupos heterocíclicos o -alquilheterocíclicos(C_1 - C_2) y en el que cada R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -alquilo(C_1 - C_4), $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}^6$, $-(\text{CH}_2)_m\text{cicloalquilo}(\text{C}_3$ - $\text{C}_5)$, halógeno, OCH_3 , OCH_2CH_3 , CN , CF_3 , CH_2CF_3 , OCF_3 u OCH_2CF_3 , en el que $m = 1$ ó 2 y en el que cuando R^1 es un grupos heterocíclico o -alquilheterocíclico(C_1 - C_2), dichos grupos heterocíclicos están seleccionados independientemente entre sistemas de anillo monocíclicos de 5 a 6 miembros que contienen hasta 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S y combinaciones de los mismos.

35 De acuerdo con una realización más preferida, la presente invención proporciona un grupo de compuestos que tienen la fórmula general (I), preferentemente la fórmula (IA), más preferentemente la fórmula (IC), aún más preferentemente la fórmula (IE) y especialmente la fórmula (IF), en el que R^1 está seleccionado entre: -alquilo(C_1 - C_6), -cicloalquilo(C_3 - C_8), -alquil(C_1 - C_2)-cicloalquilo(C_3 - C_8), fenilo, -alquilarilo(C_1 - C_2), grupos heterocíclicos o -alquilheterocíclicos(C_1 - C_2), en los que cada uno de los grupos R^1 anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -alquilo(C_1 - C_4), halógeno, $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}^6$, CN , CF_3 , OCF_3 , en el que $m = 1$ ó 2 ;

R^2 es OH;

40 R^3 está seleccionado entre: H, -alquilo(C_1 - C_6), -cicloalquilo(C_3 - C_8), -alquil(C_1 - C_2)-cicloalquilo(C_3 - C_8), arilo, -alquilarilo(C_1 - C_2), grupos heterocíclicos o -alquilheterocíclicos(C_1 - C_2) en el que cada uno de los últimos siete grupos R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: OH, -alquilo(C_1 - C_4), $-(\text{CH}_2)_n\text{cicloalquilo}(\text{C}_3$ - $\text{C}_5)$, halógeno, CN , $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^6$ o $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^7\text{R}^8$, en los que $n = 0, 1$ ó 2 ;

45 R^4 está seleccionado entre: grupos H, -alquilo(C_1 - C_4), $-(\text{CH}_2)_p\text{cicloalquilo}(\text{C}_3$ - $\text{C}_5)$, halógeno, $-(\text{CH}_2)_p\text{OR}^6$, $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^7\text{R}^8$, CN , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^8$, CF_3 , CH_2CF_3 , OCF_3 u OCH_2CF_3 en los que $p = 0, 1$ ó 2 ;

R^5 está seleccionado entre: grupos -alquilo(C_1 - C_4), $-(\text{CH}_2)_p\text{cicloalquilo}(\text{C}_3$ - $\text{C}_5)$, halógeno, $-(\text{CH}_2)_p\text{OR}^6$, $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^7\text{R}^8$, CN , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^8$, CF_3 , CH_2CF_3 , OCF_3 u OCH_2CF_3 en los que $p = 0, 1$ ó 2 ; R^6 , R^7 y R^8 cada uno de está seleccionado independientemente entre H, CH_3 o CH_2CH_3 ;

50 en los que el grupo heterocíclico de R^3 está seleccionado entre sistemas de anillos monocíclicos de 5 a 6 miembros que contienen hasta 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre O o N y combinaciones de los mismos;

y en los que el grupo heterocíclico de R^1 está seleccionado entre sistemas de anillo monocíclicos de 5 a 6 miembros que contienen 1 heteroátomo de N.

Se prefieren en el presente documento los grupos de compuestos que tienen la fórmula general (I), preferentemente

la fórmula (IA), más preferentemente la fórmula (IC), aún más preferentemente la fórmula (IE) y especialmente la fórmula (IF), como se ha definido anteriormente en el presente documento en los que R^3 es H, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), -alquil(C₁-C₂)-cicloalquilo(C₃-C₈), -alquilarilo(C₁-C₂) o un grupo heterocíclico y en los que cada uno de sus últimos cinco grupos R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -OH, -alquilo(C₁-C₄), -(CH₂)_ncicloalquilo(C₃-C₅), halógeno, -CN o -(CH₂)_nOR⁶ en los que n = 0 ó 1, en los que R⁶ es H, CH₃ o CH₂CH₃ y en los que cuando R³ es un grupo heterocíclico dicho grupo heterocíclico está seleccionado entre sistemas de anillo heterocíclicos de 5 a 6 miembros que contienen hasta 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre O o N y combinaciones de los mismos.

De acuerdo con una realización preferida adicional, la presente invención proporciona un grupo compuestos de la fórmula general (I), preferentemente la fórmula (IA), más preferentemente la fórmula (IC), aún más preferentemente la fórmula (IE) y especialmente la fórmula (IF), en el que R¹ está seleccionado entre -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), fenilo o grupos heterocíclicos y en el que y en el que cada uno de los grupos R¹ anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -alquilo(C₁-C₄), halógeno, -OR⁶ o -CN;

R² es OH;

R³ está seleccionado entre H, -alquilo(C₂-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), -alquil(C₁-C₂)-cicloalquilo(C₃-C₈) o grupos heterocíclicos y en el que cada uno de los cuatro últimos grupos R³ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -OH, -alquilo(C₁-C₄), -(CH₂)_ncicloalquilo(C₃-C₅), halógeno, -CN, -OR⁶ o -(CH₂)_nNR⁷R⁸ en el que n = 0, 1 ó 2;

R⁴ está seleccionado entre: H, F o Cl;

R⁵ está seleccionado entre: F o Cl;

cada R⁶, R⁷ y R⁸ está seleccionado independientemente entre H, CH₃ o CH₂CH₃;

en los que el grupo heterocíclico de R³ está seleccionado entre sistemas de anillo heterocíclicos de 5 a 6 miembros que contienen hasta 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre O o N y combinaciones de los mismos;

y en los que el grupo heterocíclico de R¹ está seleccionado entre sistemas de anillo heterocíclicos de 5 a 6 miembros que contienen 1 heteroátomo de N.

Se prefieren en el presente documento los grupos de compuestos que tienen la fórmula general (I), preferentemente la fórmula (IA), más preferentemente la fórmula (IC), aún más preferentemente la fórmula (IE) y especialmente la fórmula (IF), como se ha definido anteriormente en el presente documento en los que el grupo heterocíclico de R¹ cuando está presente, es un sistema de anillo monocíclico de 6 miembros que contienen hasta 1 heteroátomo de N.

Se prefieren en el presente documento los grupos de compuestos que tienen la fórmula general (I), preferentemente la fórmula (IA), más preferentemente la fórmula (IC), aún más preferentemente la fórmula (IE) y especialmente la fórmula (IF), como se ha definido anteriormente en el presente documento, en los que el grupo heterocíclico de R³, cuando está presente, es un sistema de anillo monocíclico de 6 miembros que contiene hasta 2 heteroátomos de N.

Los grupos R¹ preferidos para su uso en el presente documento están seleccionados entre -alquilo(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), fenilo, piridilo o pirimidinilo, en los que R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre CH₃, CH₂CH₃, halógeno, OCH₃, OCH₂CH₃, CN, CF₃ u OCF₃.

Los grupos R¹ más preferidos para su uso en el presente documento están seleccionados entre grupos n-propilo, i-propilo, n-butilo, metoximetilo, ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, piridin-2-ilo o piridin-3-ilo.

Los grupos R¹ altamente preferidos para su uso en el presente documento están seleccionados entre grupos piridin-2-ilo, fenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo o 3,4-difluorofenilo.

Los grupos R³ preferidos para su uso en el presente documento están seleccionados entre -H, -alquilo(C₂-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), -alquil(C₁-C₂)-cicloalquilo(C₃-C₈) o heterocíclico y en los que cada uno de los últimos cuatro grupos R³ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -OH, -alquilo (C₁-C₄) o -OR⁶ y en los que R⁶ es -H, CH₃ o CH₂CH₃ y en los que cuando R³ es un grupo heterocíclico, dicho grupo heterocíclico es un sistema de anillo monocíclico de 6 miembros que contiene hasta 2 heteroátomos de N.

Los grupos R³ preferidos para su uso en el presente documento están seleccionados entre: grupos hidrógeno, etilo, i-propilo, n-propilo, n-butilo, t-butilo, i-butilo, 2-metoxietilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopentilmetilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-3-ilo, pirazinilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo o tetrahidropiran-4-ilo.

Los grupos R⁴ preferidos para su uso en el presente documento están seleccionados entre H, F o Cl y los grupos R⁵ preferidos para su uso en el presente documento están seleccionados entre F o Cl.

Los grupos fenilo preferidos que tienen sustituyentes R^4 y R^5 para su uso en el presente documento son: un grupo fenilo 2,4-sustituido, en el que cada uno de los grupos R^4 y R^5 está seleccionado independientemente entre F o Cl; o, un grupo fenilo 4-monosustituido, en el que R^4 es H y R^5 es F o Cl.

5 Los grupos fenilo más preferidos para su uso en el presente documento a los que se unen R^4 y R^5 son grupos 4-clorofenilo o 2,4-difluorofenilo.

Cuando R^3 es H, en un grupo preferido de compuestos en el presente documento de la fórmula general (IC), más preferentemente (IE) y especialmente (IF), R^1 es un grupo fenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo o piridin-2-ilo; R^2 es OH; y R^4 está seleccionado entre: H o F y R^5 está seleccionado entre: F o Cl.

10 Son compuestos preferidos en el presente documento en los que R^3 es H, los compuestos de los ejemplos 12, 16, 24 y 48 o sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Cuando R^3 es un grupo heterocíclico como se define más adelante en el presente documento, en grupo preferido de compuestos de la fórmula general (IC), más preferentemente (IE) y especialmente (IF) en el presente documento, R^1 es un grupo fenilo o piridin-2-ilo; R^2 es -OH; R^3 es un grupo heterocíclico seleccionado entre: grupos piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-3-ilo, pirazinilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-2-ilo o tetrahidropiran-4-ilo; y R^4 y R^5 son F.

20 Los compuestos preferidos en el presente documento, en los que R^3 es un grupo heterocíclico seleccionado entre: grupos piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-3-ilo, pirazinilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-2-ilo o tetrahidropiran-4-ilo, son los compuestos de los ejemplos número 31, 34, 35, 42 y 47, y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Cuando R^3 es Et, i-Pr o t-Bu, en grupo preferido de compuestos en el presente documento de la fórmula general (IC), más preferentemente (IE) y especialmente (IF), R^1 es fenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, piridin-2-ilo; R^2 es OH; y R^4 y R^5 son F.

25 Los compuestos preferidos en el presente documento, en los que R^3 es Et, i-Pr o t-Bu, son los compuestos de los ejemplos 1, 5, 6, 8, 9, 10, 13, 15, 22, 40, 50, 51, 52 y 53, y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención incluyen:

- (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-Butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol];
 Clorhidrato de
 30 (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol];
 Clorhidrato de
 (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-isopropilpirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol];
 Clorhidrato de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-4-(3,4-difluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol];
 35 Clorhidrato de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetil-piperidin-4-ol];
 Clorhidrato de
 (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-isopropilpirrolidin-3-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetil-piperidin-4-ol];
 40 Clorhidrato de
 (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol];
 Clorhidrato de
 (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-4-(4-clorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol];
 45 Clorhidrato de
 (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-4-(2,4-difluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol];
 Clorhidrato de
 (3*R*,4*R*,5*S*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-[[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetilpiperidin-4-ol];
 50 Clorhidrato de

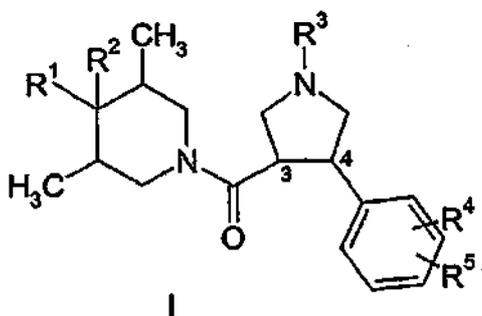
- (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-piridin-2-il]piperidin-4-ol;
- Clorhidrato de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol;
- 5 Clorhidrato de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-piridin-2-il]pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol;
- Clorhidrato de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-piridin-3-il]pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol;
- Clorhidrato de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-piridazin-3-il]pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol;
- 10 Clorhidrato de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-propilpiperidin-4-ol;
- Clorhidrato de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-pirimidin-4-il]pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol;
- 15 Clorhidrato de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-piridazin-3-il]pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-piridin-2-il]piperidin-4-ol;
- Clorhidrato de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol;
- Clorhidrato de (3*R*,4*R*,5*S*)-4-(4-clorofenil)-1-[[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-isopropilpirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetilpiperidin-4-ol;
- 20 Clorhidrato de (3*R*,4*R*,5*S*)-4-(3,4-difluorofenil)-1-[[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-isopropilpirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetilpiperidin-4-ol;
- 25 Clorhidrato de (3*R*,4*R*,5*S*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-[[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-isopropilpirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetilpiperidin-4-ol;
- Clorhidrato de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-etilpirrolidin-3-il]carbonil]-4-(3-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol
- y sales de ácidos, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 30 Los compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en:
- (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-Butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol;
- Clorhidrato de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-Butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol;
- 35 Clorhidrato de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-Butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-4-(3,4-difluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol;
- Clorhidrato de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol;
- 40 Clorhidrato de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol;
- Clorhidrato de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-4-(4-clorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol;
- 45 Clorhidrato de (3*R*,4*R*,5*S*)-4-(4-clorofenil)-1-[[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-isopropilpirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetilpiperidin-4-ol

y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son muy preferidos en el presente documento:

5 (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[*(3S,4R)*-1-*terc*-Butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol, también conocido como [1-*terc*-Butil-4-(2,4-difluorofenil)-pirrolidin-3-il]-(4-hidroxi-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-1-il)-metanona (el compuesto del Ejemplo 1) y/o y sales de ácidos farmacéuticamente aceptables de los mismos, tales como clorhidrato de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[*(3S,4R)*-1-*terc*-Butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol, también conocido como sal HCl de [1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)-pirrolidin-3-il]-(4-hidroxi-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-1-il)-metanona (el compuesto del Ejemplo 5).

De acuerdo con una realización adicional más, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I)



15 o una mezcla estereoisomérica de los mismos, o un isómero diastereoméricamente enriquecido o diastereoméricamente puro de los mismos, o un isómero enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, mezcla o isómero del mismo

20 en la que R¹ está seleccionado entre: grupos alquilo(C₁-C₆), alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalquenilo(C₅-C₈), alquil(C₁-C₂)cicloalquilo(C₃-C₈), arilo, alquilarilo(C₁-C₂), heterocíclicos o alquilheterocíclicos(C₁-C₂) en la que cada uno de los grupos R¹ anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: alquilo (C₁-C₄), (CH₂)_mcicloalquilo(C₃-C₅), halógeno, (CH₂)_mOR⁶, (CH₂)_mNR⁷R⁸, CN, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, CON(R⁷)₂, (CH₂)_mNR⁷SO₂R⁸, CF₃, CH₂CF₃, OCF₃, OCH₂CF₃, SMe o SEt, en los que m = 0, 1 ó 2;

R² es H, OH u OMe;

25 R³ está seleccionado entre: grupos H, alquilo(C₁-C₆), alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalquenilo(C₅-C₈), alquil(C₁-C₂)cicloalquilo(C₃-C₈), arilo, alquilarilo(C₁-C₂), heterocíclicos o alquilheterocíclicos(C₁-C₂), en los que cada uno de los últimos diez grupos de R³ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: OH, alquilo(C₁-C₄), (CH₂)_ncicloalquilo(C₃-C₅), halógeno, CN, (CH₂)_nOR⁶, (CH₂)_nN(R⁷)₂, SMe o SEt en los que n = 0, 1 ó 2;

30 cada R⁴ y R⁵ está seleccionado independientemente entre: alquilo(C₁-C₄), alquenilo(C₂-C₄), alquinilo(C₂-C₄), (CH₂)_pcicloalquilo(C₃-C₅), (CH₂)_pcicloalquenilo(C₅), halógeno, (CH₂)_pOR⁶, (CH₂)_pNR⁷R⁸, CN, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, CON(R⁷)₂, (CH₂)_pNR⁷SO₂R⁸, CF₃, CH₂CF₃, OCF₃, OCH₂CF₃, SMe o SEt en los que p = 0, 1 ó 2 o R⁴ y R⁵ pueden formar juntos un anillo condensado saturado o insaturado de 5 a 7 miembros;

cada R⁶, R⁷ y R⁸ de está seleccionado independientemente entre H, Me o Et;

en la que los grupos heterocíclicos R¹ y R³, cuando están presentes, se condensan opcionalmente con sistemas de anillo de 4 a 10 miembros que contienen hasta 4 heteroátomos seleccionados entre O, N o S.

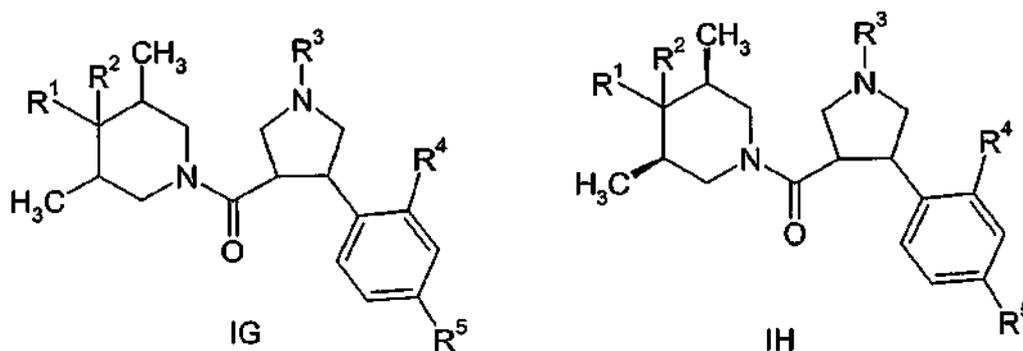
35 Un grupo preferido de compuestos de acuerdo con esta realización adicional más, son compuestos en los que R¹ está seleccionado entre: grupos alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), alquil(C₁-C₂)cicloalquilo(C₃-C₈), arilo, alquilarilo(C₁-C₂), heterocíclicos o alquilheterocíclicos(C₁-C₂) y en los que R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo (C₁-C₄), (CH₂)_mcicloalquilo(C₃-C₅), halógeno, OMe, OEt, CN, halógeno, CF₃, CH₂CF₃, OCF₃, OCH₂CF₃, SMe o SEt, en los que m = 0, 1 ó 2 y en los que dicho grupo heterocíclico está seleccionado entre: grupos piridinilo, pirimidinilo, triazinilo, oxadiazinilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, quinolilo o isoquinolilo; R² es H o OH; R³ es H, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), alquil(C₁-C₂)cicloalquilo(C₃-C₈), alquilarilo(C₁-C₂) y en los que cada uno de los últimos cuatro grupos R³ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre OH, alquilo(C₁-C₄),

(CH₂)_ncicloalquilo(C₃-C₅), halógeno, CN, (CH₂)_nOR⁶, SMe o SEt, en los que n = 0 ó 1; R⁴ y R⁵ están seleccionados independientemente entre alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo, halógeno, OR⁶, CN, CF₃, CH₂CF₃, OCF₃, OCH₂CF₃, SMe, SEt o R⁴ y R⁵ forman juntos un anillo condensado saturado o insaturado de 5 a 6 miembros; y en la que R⁶ es como se ha definido anteriormente en el presente documento.

- 5 En un grupo aún más preferido de compuestos de acuerdo con esta realización adicional más, R¹ es un grupo alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), alquil(C₁-C₂)cicloalquilo(C₃-C₅), fenilo, piridilo o pirimidinilo, en el que R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre Me, Et, halógeno, OMe, OEt, CN, CF₃, OCF₃ y SMe; R² es OH; R³ es un grupo alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno de los siguientes grupos OH, OR⁶, CF₃; cada R⁴ y R⁵ son independientemente alquilo(C₁-C₄), halógeno, OR⁶, CN, CF₃, CH₂CF₃, OCF₃, OCH₂CF₃; R⁶ es H o Me.

En un grupo especialmente preferido de compuestos de acuerdo con esta realización adicional más, R¹ es un grupo n-butilo, un grupo ciclohexilo, un grupo fenilo o un grupo 4-metil fenilo; R² es OH; R³ es un grupo etilo o un grupo t-butilo; y cada R⁴ y R⁵ son independientemente F.

- 15 Son compuestos altamente preferidos de acuerdo con esta realización adicional más, compuestos de la fórmula general IG mientras que son compuestos especialmente preferidos de acuerdo con esta realización adicional más, compuestos de la fórmula general IH.



en las que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ con como se han definido anteriormente en el presente documento.

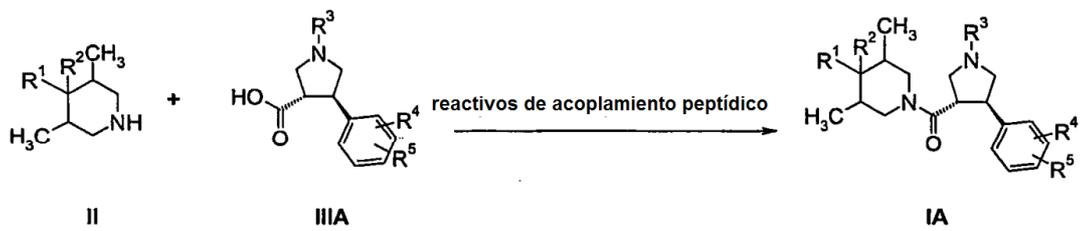
- 20 Son compuestos más preferidos de acuerdo con esta realización adicional más, compuestos de la fórmula (IG) o (IH), más preferentemente (IH) en los que la estereoquímica de los grupos en la posiciones 3 y 4 del anillo de pirrolidina son *trans* en relación mutua.

A continuación las rutas ilustran procedimientos de sintetizar compuestos de la fórmula (I).

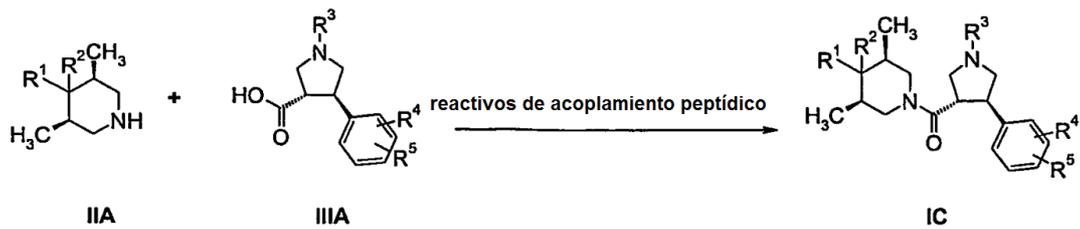
- 25 El Esquema 1 ilustra la preparación de compuestos de la fórmula (I) mediante el acoplamiento de péptidos de los intermedios (II) y (III), añadiendo, si fue necesario, una base adecuada y/o aditivo (tal como hidrato de 1-hidroxibenzotriazol o 4-dimetilaminopiridina). El Esquema 1a ilustra la preparación de compuestos de fórmula (IA) mediante acoplamiento de péptidos de los intermedios de (II) y (IIIA). De forma análoga, los Esquemas 1b a 1e ilustran la preparación de los compuestos de las fórmulas (IC), (ID), (IE) y (IF) mediante acoplamiento de péptidos de los intermedios: (IIA) y (IIIA); (IIB) y (III); (IIB) y (IIIA); y (IIB) y (IIIB) respectivamente. Los compuestos de las fórmulas (IB), (IG) y (IH) pueden fabricarse de una manera similar a partir de los intermedios pertinentes.



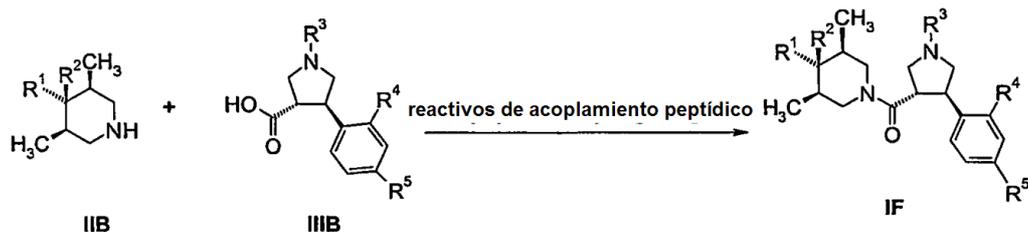
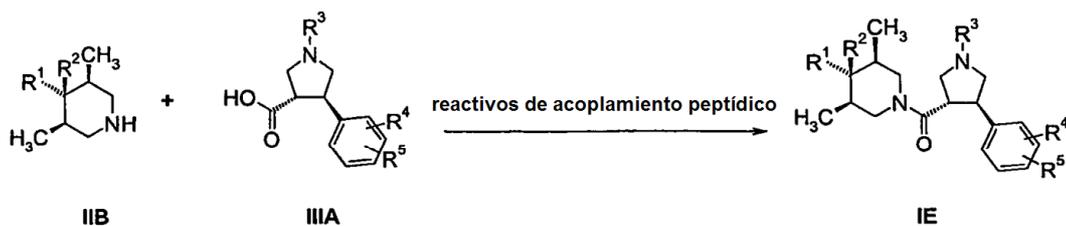
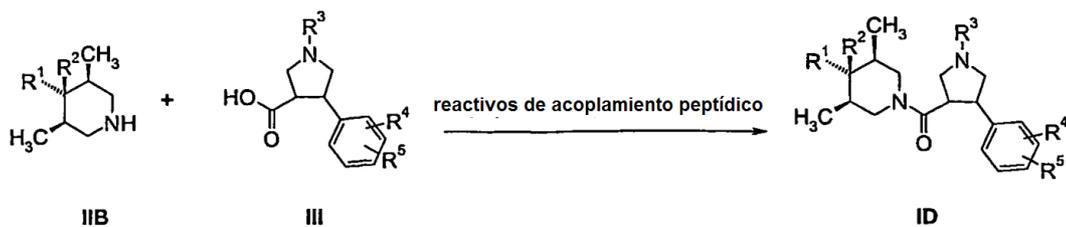
Esquema 1



Esquema 1a



Esquema 1b

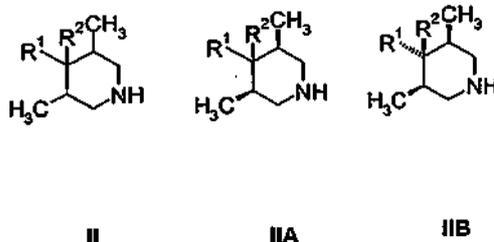


Con respecto a los compuestos (I), (II), (III) en el Esquema 1 y 1a a 1e, las definiciones de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en el presente documento para compuestos de la fórmula (I) a menos que se indique lo contrario.

- 5 Las condiciones alternativas empleadas implican agitar una solución de la piperidina (amina) de la fórmula general (II) y la pirrolidina (ácido) de la fórmula general (III) junto con clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (EDCI), trietilamina o *N*-metilmorfolina y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBt) en dimetilformamida (DMF) o tetrahidrofurano (THF) o acetato de etilo a temperatura ambiente. Un procedimiento alternativo adecuado es agitar una solución de los compuestos intermedios de la fórmula general (II) y la fórmula general (III) junto con hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU) o anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico en CH_2Cl_2 o EtOAc. Puede usarse cualquier disolvente inerte adecuado en lugar de los que se han mencionado anteriormente, en el que disolvente inerte se refiere a un disolvente, que no contiene un ácido carboxílico o amina primaria o secundaria. Al menos un equivalente de cada uno de los reactivos de acoplamiento debería usarse y un exceso de tanto uno como ambos puede usarse si se desea.
- 10
- 15 Por lo tanto, de acuerdo con una realización adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general (I) que comprende el acoplamiento peptídico de una piperidina (amina) de la fórmula general (II) con una pirrolidina (ácido) de fórmula general (III). De acuerdo con una realización preferida, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general (IA) que comprende el acoplamiento peptídico de una piperidina (amina) de la fórmula general (II) con una pirrolidina (ácido) de la fórmula general (IIIA). De acuerdo con una realización más preferida, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general (ID) que comprende acoplamiento peptídico de una piperidina (amina) de la fórmula general (IIB) con una pirrolidina (ácido) de la fórmula general (III). De acuerdo con una realización aún más preferida, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general (IC) que comprende acoplamiento peptídico de una piperidina (amina) de la fórmula general (IIA) con una pirrolidina (ácido) de la fórmula general (IIIA). De acuerdo con una realización preferida adicional más, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general (IE) que comprende acoplamiento peptídico de una piperidina (amina) de la fórmula general (IIB) con una pirrolidina (ácido) de la fórmula general (IIIA). De acuerdo con una realización
- 20
- 25

especialmente preferida, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general (IF) que comprende el acoplamiento peptídico de una piperidina (amina) de la fórmula general (IIB) con a pirrolidina (ácido) de la fórmula general (IIIB).

De acuerdo con una realización adicional más, la presente invención proporciona compuestos intermedios de las fórmulas generales (II), (IIA) y (IIB)

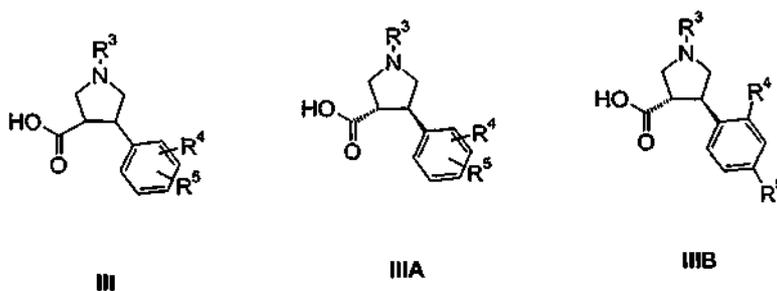


en las que R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente en el presente documento. Se prefieren en el presente documento intermedio de la fórmula (II), más preferentemente la fórmula (IIA) y especialmente la fórmula (IIB) en las que $R^2 = OH$ y $R^1 =$ fenilo mono sustituido, o fenilo 2,6- o 3,4- o 2,4- disustituido, o un grupo piridinilo, en el que los grupos sustituyentes de fenilo están seleccionados entre F, Cl y OCH_3 .

Un grupo altamente preferido de intermedios en el presente documento, son compuestos de la fórmula (II), más preferentemente la fórmula (IIA) y especialmente la fórmula (IIB) en las que $R^2 = -OH$ y R^1 es fenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo o piridin-2-ilo.

Por lo tanto, de acuerdo con una realización preferida, la presente invención proporciona intermedios de la fórmula general (IIB), en la que $R^2 = -OH$ y R^1 es fenilo, 4-fluorofenilo, 3, 4-difluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo o piridin-2-ilo.

De acuerdo con una realización adicional más, la presente invención proporciona compuestos intermedios de las fórmulas generales (III), (IIIA) y (IIIB)



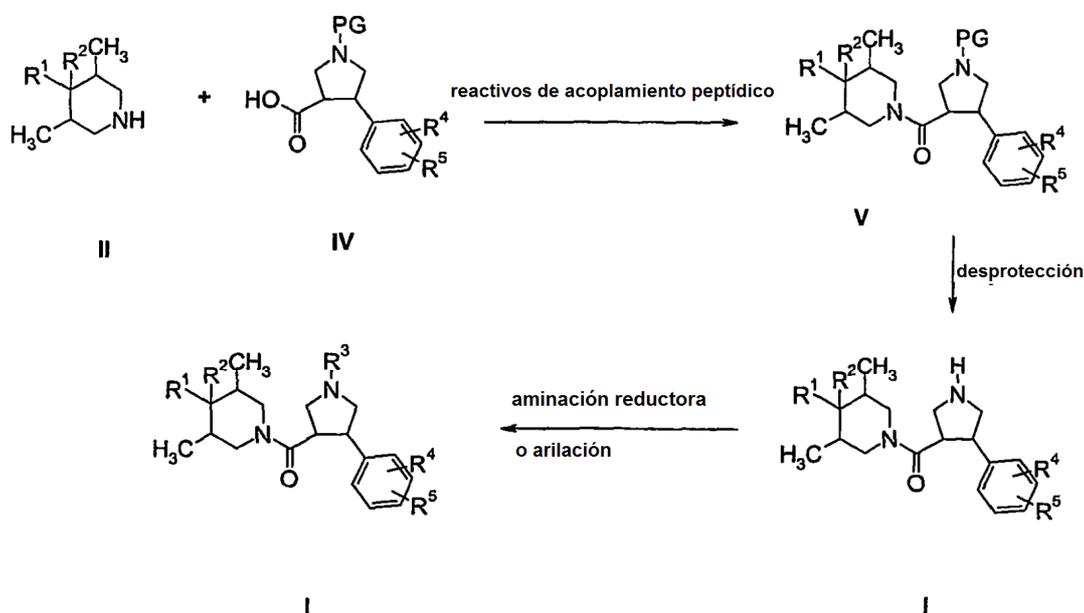
en las que R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en el presente documento. Se prefieren en el presente documento intermedios de la fórmula (II), más preferentemente la fórmula (IIA), lo más preferentemente la fórmula (IIB) en las que R^4 es H o F o Cl y en las que R^5 es F o Cl y en las que R^3 es H o -alquilo (C_2-C_4), -cicloalquilo (C_3-C_8), alquil (C_1-C_2) cicloalquilo (C_3-C_8) o heterocíclico. Un grupo preferido de intermedios en el presente documento son compuestos de la fórmula (III), más preferentemente la fórmula (IIIA) y especialmente la fórmula (IIIB) en las que R^3 es -H, i-Pr, Et o un grupo heterocíclico seleccionado entre grupos piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-3-ilo, pirazinilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-2-ilo o tetrahidroapiran-4-ilo.

Por lo tanto, de acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general (I), más preferentemente general formula (IC), aún más preferentemente la fórmula general (IE) y especialmente la fórmula general (IF) mediante acoplamiento peptídico de los intermedios (II) y (III), preferentemente (IIA) y (IIIA), más preferentemente (IIB) y (IIIA), especialmente (IIB) y (IIIB) en las que: R^2 es -OH; R^1 es fenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo o piridin-2-ilo; R^3 es -H, t-Bu, i-Pr, Et o un grupo heterocíclico seleccionado entre grupos piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-3-ilo, pirazinilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-2-ilo o tetrahidroapiran-4-ilo; R^4 es H, Cl o F y R^5 es Cl o F.

De acuerdo con un procedimiento preferido en el presente documento, los compuestos de la fórmula general (IF) se preparan mediante acoplamiento peptídico de los intermedios (IIA) y (IIIA), en los que: R^2 es -OH; R^1 es fenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo o piridin-2-ilo; R^3 es -H, t-Bu, i-Pr, Et o un grupo heterocíclico seleccionado entre grupos piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-3-ilo, pirazinilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-2-ilo o tetrahidraopiran-4-ilo; R^4 es H, Cl o F y R^5 es Cl o F.

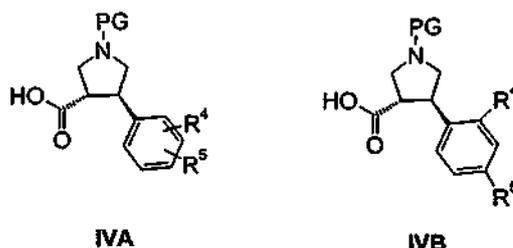
De acuerdo con un procedimiento preferido más en el presente documento, los compuestos de la fórmula general (IF) se preparan mediante acoplamiento peptídico de los intermedios (IIA) y (IIIA) en los que: R^2 es -OH; R^1 es fenilo, 4-fluorofenilo, 3, 4-difluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo o 3,4-difluorofenilo o piridin-2-ilo; R^3 es t-Bu, i-Pr o Et, y R^4 y R^5 son ambos F.

El Esquema 2 ilustra una ruta alternativa para la preparación de compuestos de la fórmula general (I) que tienen una selección de grupos R^3 mediante la utilización de una estrategia de grupo protector. Los compuestos de la fórmulas generales (IA) a (IF) también pueden prepararse de acuerdo con la ruta que se ilustra en el Esquema 2 mediante la utilización de los intermedios adecuados (II), (IIA) o (IIB) con la amina protegida adecuada de la fórmula (IV), (IVA) o (IVB) según se necesite.



Esquema 2

Con respecto a los compuestos (I), (II), (IV) y (V) en el Esquema 2 o (IVA) o (IVB), como se ilustra posteriormente en el presente documento, las definiciones de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en el presente documento para los compuestos de la fórmula (I) a menos que se indique lo contrario. PG es un grupo protector de nitrógeno.



En el esquema 2, los intermedios de amina de la fórmula general (II) y los intermedios ácidos de pirrolidina protegida de la fórmula general (IV) se acoplan usando procedimientos de acoplamiento peptídico convencionales como se ha

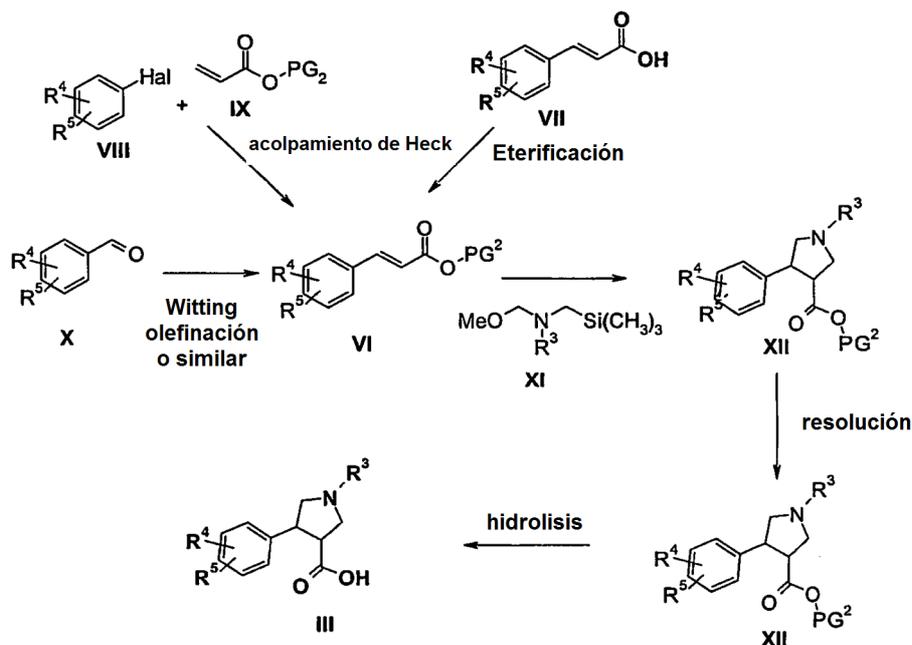
descrito previamente en el esquema 1 para proporcionar un intermedio acoplado y protegido de la fórmula general (V) del que puede retirarse el grupo protector de nitrógeno usando estrategias de desprotección convencionales para formar un compuesto de la fórmula general (I) en la que $R^3 = H$. Pueden usarse cualquiera de los grupos protectores de nitrógeno (como se describe en "Protecting Groups in Organic Synthesis" 3ª Edición T. W. Greene y P.G. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Un grupo protector de nitrógeno común (PG) adecuado para su uso en el presente documento es *tert*-butoxi carbonilo, que se retira fácilmente por tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno en un disolvente orgánico, tal como diclorometano o 1,4-dioxano.

Pueden introducirse grupos alternativos (a H) en R^3 usando técnicas de alquilación convencionales. Los procedimientos adecuados para la alquilación de aminas secundarias incluyen:

- 10 (i) reacción con un aldehído y un agente de reducción de hidruro, como triacetoxiborohidruro sódico, opcionalmente en presencia de ácido acético en un disolvente inerte, tal como diclorometano o acetonitrilo
- (ii) reacción con un haluro de alquilo o derivado de alcohol adecuadamente activado (por ejemplo, como un éster de sulfonato) en presencia de una base (tal como trietilamina) en un disolvente inerte;

Pueden introducirse grupos arilo y heteroarilo como R^3 por desplazamiento de un grupo saliente adecuado a partir de un precursor heteroaromático. Los grupos salientes adecuados incluyen halógenos. En ciertos casos pueden necesitarse catalizadores de metal de transición (por ejemplo, paladio, cobre) u opcionalmente junto con un ligando de fosfina, tal como 1,1'-binaftaleno-2,2'-diilbis(difenilfosfina), para alcanzar los productos de acoplamiento preferidos.

El Esquema 3a ilustra la ruta para la preparación de los intermedios ácidos de pirrolidina de la fórmula general (III) a partir de los intermedios de éster insaturados de la fórmula general (VI).



Esquema 3a

Con respecto a los compuestos (III), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) en el esquema 3a las definiciones de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en el presente documento para compuestos de fórmula (I) a menos que se indique lo contrario. PG^2 es un grupo protector de ácido carboxílico adecuado.

Los compuestos de la fórmula general (VI) pueden fabricarse por Wittig u olefinación similar de un intermedio de aldehído de la fórmula general (X) con un iluro adecuado por ejemplo (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo o un anión fosfato, por ejemplo que se ha obtenido a partir de desprotonación de fosfonoacetato de trimetilo, predominantemente en forma del isómero *trans*.

Existen muchos procedimientos alternativos en la bibliografía para la producción de intermedios de éster insaturados de la fórmula general (VI), incluyendo la esterificación de un derivado de ácido cinámico precursor (VII) usando procedimientos de esterificación convencionales o reacción de Heck de un haluro aromático (VIII) con éster de acrilato convencional, tal como acrilato de *t*-butilo (IX) en presencia de un catalizador de paladio y una base

adecuada, tal como trietilamina.

El intermedio de *E*-olefina resultante de la fórmula general (VI) se someterá a una cicloadición de iluro de [3+2]-azometina por reacción con un compuesto de la fórmula general (XI), para proporcionar una pirrolidina con casi exclusivamente la estereoquímica *trans*. Esta reacción requiere un disolvente inerte, tal como diclorometano, tolueno o tetrahidrofurano y activación mediante uno o más de: (1) un catalizador ácido, tal como TFA; (2) un agente de destilación, tal como fluoruro de plata; (3) calentamiento.

5

Como alternativa, se proporciona una pirrolidina con casi exclusivamente estereoquímica *cis*, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general (XI) con un éster o ácido insaturado de configuración *Z*-olefina. Dichas *Z*-olefinas pueden prepararse por medio de reducción de Lindlar de un alquieno o por la olefinación de Still-Gennari.

10 El compuesto de la fórmula general (XII) obtenido a partir de la reacción de cicloadición es un racemato y puede necesitar resolución en sus constituyentes enantioméricos, que puede conseguirse por HPLC preparativa usando una fase estacionaria quiral. Como alternativa, el intermedio ácido de la fórmula general (III) puede resolverse por procedimientos convencionales (por ejemplo, formación de derivados diastereoméricos por reacción con un reactivo enantioméricamente puro, separación de los diastereómeros resultantes por procedimientos físicos y escisión para dar un ácido (III).

15

Pueden convertirse compuestos intermedios de la fórmula general (XII) en compuestos de la fórmula general (III) por hidrólisis del éster. Están disponibles muchos procedimientos para alcanzar esta transformación (véase *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, y Structure*, Cuarte Edición. March, Jerry, 1992, págs. 378-383 publicado por Wiley, Nueva York, N. Y. Estados Unidos). En particular, el tratamiento de un compuesto de la fórmula general (XII) con una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico en un disolvente orgánico adecuado proporcionará los compuestos correspondientes de la fórmula general (III). Preferentemente, también se utilizan co-disolventes orgánicos miscibles en agua (tal como 1,4-dioxano o tetrahidrofurano) en dichas reacciones. Un procedimiento preferido en el presente documento para dicha hidrólisis de éster implica tratar el éster trimetilsilanolato potásico en un disolvente inerte, tal como éter dietílico a temperatura ambiente. Si se necesita, la reacción puede calentarse para ayudar a la hidrólisis. Ester hidrólisis también puede conseguirse usando condiciones ácidas, por ejemplo, calentando el éster en un ácido acuoso, tal como ácido clorhídrico. Ciertos ésteres se hidrolizan más convenientemente en condiciones ácidas, por ejemplo, ésteres de *tert*-butilo o benzhidrilo. Dichos ésteres pueden escindirse por tratamiento con ácidos anhídros, tales como ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno en un disolvente orgánico inerte, tal como.

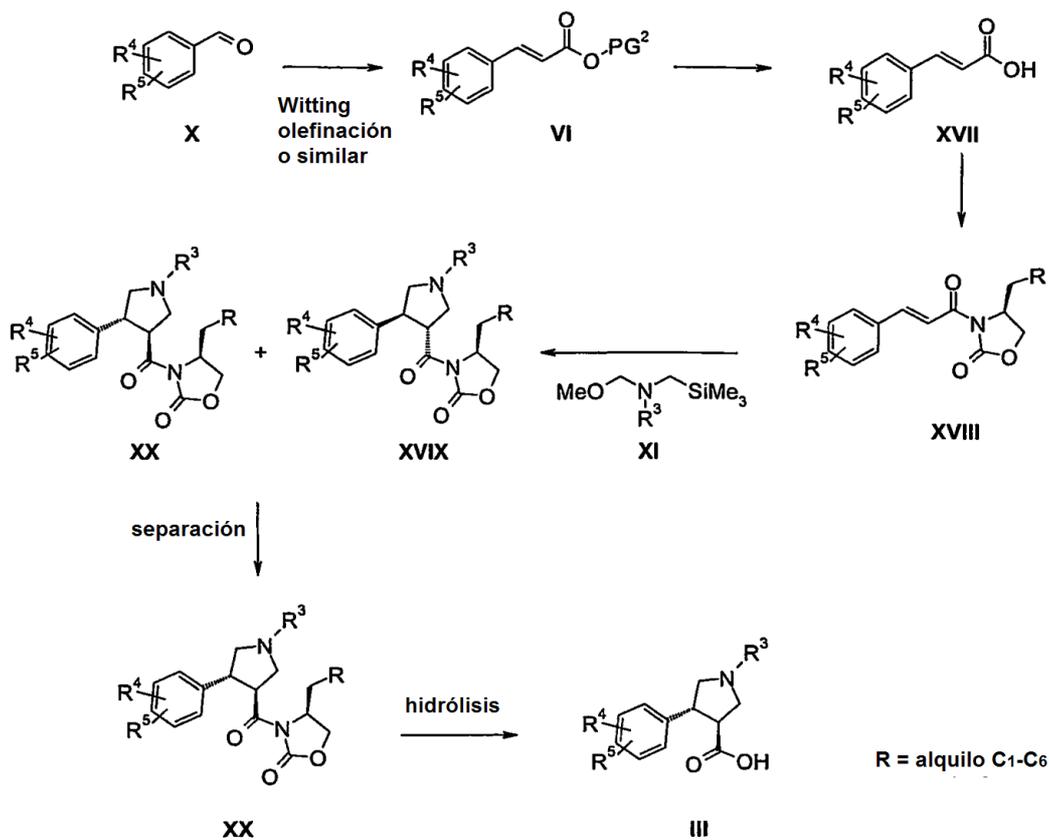
20

25

30 El Esquema 3b ilustra una ruta alternativa para la preparación de un enantiómero sencillo del intermedio ácido de pirrolidina de la fórmula general (III) a partir de intermedios de éster insaturados de la fórmula general (VI), usando una oxazolidinona como un auxiliar quiral. El ácido de la fórmula (XVIII) puede obtenerse por hidrólisis del éster insaturado (VI) y pueden emplearse una oxazolidinona como un auxiliar quiral (en el que R es preferentemente fenilo, *tert*-butilo o *iso*-propilo) para proporcionar el intermedio de la fórmula (XVIII). Como alternativa, la reacción de un compuesto de fórmula (VI) (cuando R = CO_t-Bu) con la sal de litio de una oxazolidinona, en un disolvente adecuado (por ejemplo, THF), también puede proporcionar un compuesto de fórmula (XVIII).

35

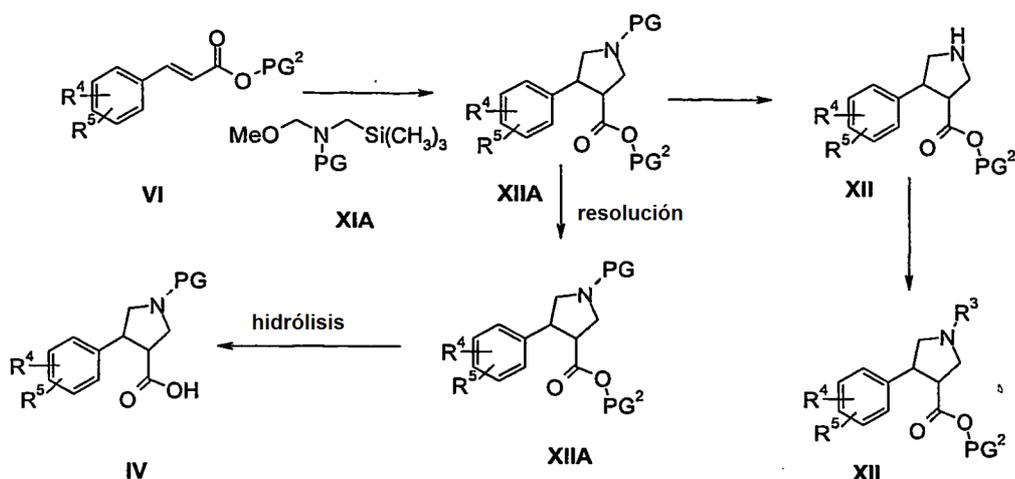
El compuesto de la fórmula (XVIII) se someterá a una cicloadición de [3+2]-azometina por reacción con el compuesto de la fórmula general (XI), para proporcionar los diastereómeros (XX) y (XIX) que pueden separarse por cromatografía o cristalización e hidrolizarse para dar una pirrolidina de la fórmula (III).



Esquema 3b

Esquema 4 ilustra que la síntesis de intermedio ácidos de pirrolidina protegida de la fórmula general (IV) puede conseguirse usando un procedimiento similar al procedimiento descrito anteriormente en el presente documento para el intermedio de la fórmula general (III) con la excepción de que el intermedio de la fórmula general (XIIA) contiene un grupo protector de nitrógeno que puede retirarse posteriormente en el esquema sintético. Una vez que el grupo protector se retira, usando cualquiera de las técnicas convencionales adecuadas, pueden introducirse grupos R³ alternativos mediante los procedimientos descritos el esquema 2.

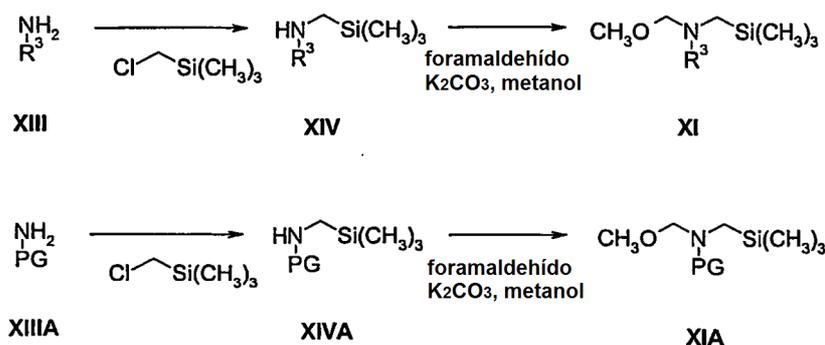
Las pirrolidinas de la fórmula general IV que portan un grupo protector de nitrógeno también pueden obtenerse enantioselectivamente mediante el empleo de un auxiliar quiral de oxazolidinona, de una manera similar a la descrita en el Esquema 3b.



Esquema 4

Con respecto a los compuestos (VI), (XIA), (XIIA), (XII) y (IV) en el Esquema 4, las definiciones de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en el presente documento para los compuestos de la fórmula (I) a menos que se indique lo contrario. En las fórmulas (XIA), (XIIA) y (IV), PG está seleccionado entre grupos protectores de nitrógeno adecuados. En las fórmulas (VI), (XIIA) y (VII), PG^2 está seleccionado entre grupos protectores de ácido carboxílico adecuados.

La síntesis de compuestos precusores de iluro de azometina de fórmula la general (XI) puede conseguirse como se ilustra en el esquema 5. Por lo tanto, una amina primaria de la fórmula general (XIII) puede alquilarse por tratamiento con clorometiltrimetilsilano, opcionalmente puro o en un disolvente inerte, calentando la reacción si se necesita. Después, los intermedios resultantes (XIV) pueden hacerse reaccionar con formaldehído en metanol y en presencia de una base adecuada, tal como carbonato potásico o *tert*-butilamina, para proporcionar los intermedios (XI). Para producir intermedios similares (XIA) que contienen un grupo protector de nitrógeno puede seguirse una secuencia de reacción similar.

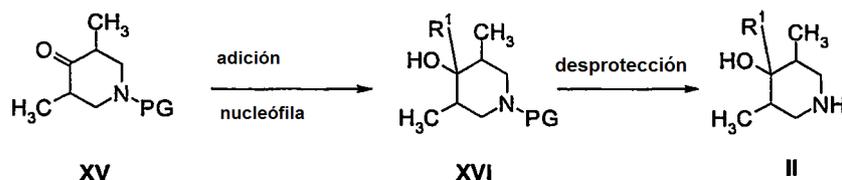


Esquema 5

Con respecto a los compuestos (XIII), (XIIIA), (XIV), (XIVA), (XIA) y (XI) en el Esquema 5, las definiciones de R^3 son como se han definido anteriormente en el presente documento para los compuestos de fórmula (I) a menos que se indique lo contrario. En las fórmulas (XIIIA), (XIVA) y (XIA), PG está seleccionado entre los grupos protectores de nitrógeno adecuados.

Como se ilustra en el Esquema 6, pueden prepararse intermedios de piperidina de la fórmula general (II), en la que $R^2 = OH$, mediante la adición de nucleófilos organometálicos a cetonas de la fórmula general (XV) que contienen un grupo protector de nitrógeno adecuado para formar intermedios de la fórmula general (XVI). Dicha adición nucleófila

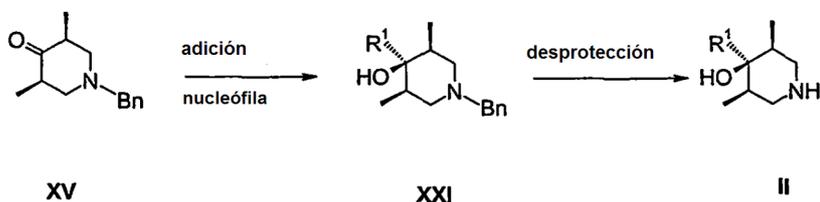
se realiza generalmente a baja temperatura en un disolvente no polar o etéreo anhidro, usando Grignard, organolitio u otro reactivo organometálico adecuado. Estos reactivos organometálicos pueden fabricarse por intercambio halógeno-metal, usando un precursor de haluro adecuado, Y-Br o Y-I y *n*-butil-litio o *t*-butil-litio. Los grupos protectores adecuados incluyen Bn, que puede retirarse por hidrogenación o Boc, que puede retirarse por tratamiento con un ácido, tal como TFA o PMB, que puede retirarse por tratamiento con DDQ, CAN o cloroformiato de cloroetilo, para proporcionar el intermedio de piperidina adecuado de la fórmula general (II). Con ciertos grupos protectores y en ciertas condiciones, el grupo protector puede ser lábil para el tratamiento con el reactivo organometálico y por lo tanto las reacciones se pueden completar en un solo paso. Por ejemplo, cuando PG = Boc el grupo protector puede escindirse algunas veces cuando se tratan intermedios de la fórmula VII con un reactivo organometálico.



Esquema 6

Con respecto a los compuestos (XV), (XVI) y (II) en el esquema 6, las definiciones de R¹ son como se han definido anteriormente en el presente documento para los compuestos de la fórmula (I), a menos que se indique lo contrario. En las fórmulas (XV), (XVI), PG está seleccionado entre grupos protectores de nitrógeno adecuados.

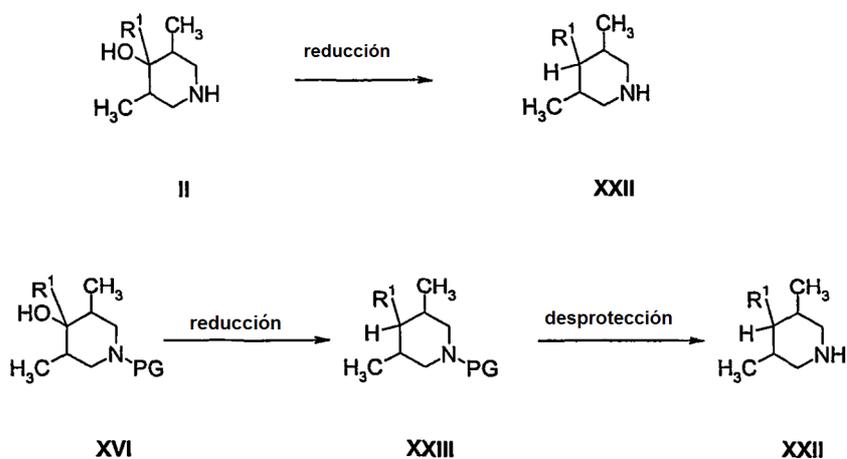
15 Como se ilustra mediante el esquema 7, cuando se usa (3R,5S)-1-bencil-3,5-dimetil-piperidin-4-ona la estereoquímica de la adición se favorece de tal manera el grupo hidroxilo en el producto es *cis* para los dos grupos metilo. La adición controlada a sistemas de carbonilo tales como este se han descrito en la bibliografía (Journal of Medicinal Chemistry (1964), 7(6), págs. 726-8).



Esquema 7

20 Con respecto a los compuestos (XV), (XXI) y (II) en el Esquema 7, las definiciones de R¹ son como se han definido anteriormente en el presente documento para los compuestos de fórmula (I) a menos que se indique lo contrario. En las fórmulas (XV), (XXI), PG está seleccionado entre grupos protectores de nitrógeno adecuados.

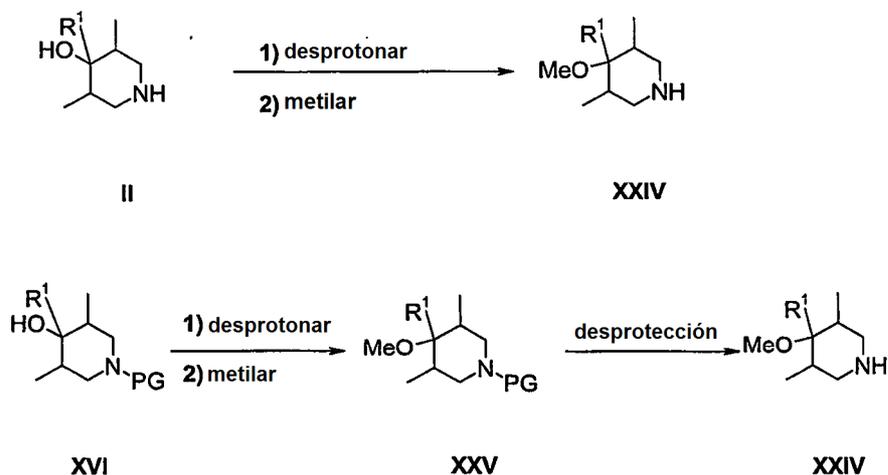
25 Además, el Esquema 8 ilustra bajo ciertas condiciones de reducción forzadas, tales como hidrogenación a alta presión y/o temperatura, o ácido fuerte más trietilsilano, compuestos intermedios de la fórmula general (II), en la que R² = OH pueden convertirse en compuestos intermedios adicionales de la fórmula general (II), en la que R² = H. En ciertos casos, la protección del átomo de nitrógeno de piperidina puede necesitarse para facilitar esta transformación. Por lo tanto, los intermedios de la fórmula general (XVI) puede convertirse en compuestos intermedios adicionales de la fórmula general (XXII), en la que R² = H y después protegerse posteriormente para proporcionar compuestos de la fórmula general (II) en la que R² = H.



Esquema 8

Con respecto a los compuestos (XVI) y (II) en el Esquema 8, las definiciones de R^1 son como se han definido anteriormente en el presente documento para los compuestos de fórmula (I) a menos que se indique lo contrario. En las fórmulas (II) y (XXIII), PG está seleccionado entre grupos protectores de nitrógeno adecuados.

- 5 Además, el esquema 9 ilustra que compuestos intermedios de la fórmula general (II), en la que $R^2 = OH$ pueden convertirse en compuestos intermedios adicionales de la fórmula general (II), en la que $R^2 = OMe$. Esta transformación puede conseguirse por síntesis de éter Williamson convencionales. Es decir, el grupo alcohol en el compuestos de fórmula general formula (II), en la que $R^2 = OH$ puede desprotonarse con una base fuerte, tal como hidruro sódico, en un disolvente anhidro, tal como tetrahidrofurano o dimetilformamida, y el anión resultante hacerse reaccionar con yodometano, calentando la reacción si es necesario. La protección del átomo de nitrógeno de piperidina puede necesitarse para facilitar esta transformación, por lo tanto los intermedios de fórmula general (XVI) en la que $R^2 = O H$ pueden convertirse en compuestos intermedios adicionales de la fórmula general (XXV), en la que $R^2 = OMe$, y después desprotegerse opcionalmente para proporcionar compuesto de la fórmula general (II) en la que $R^2 = Ome$, Como se ilustra en el Esquema 9.
- 10



$R^1 = Me, Ph$

Esquema 9

15

Con respecto a los compuestos (XVI) y (II) en el Esquema 9 las definiciones de R^1 son como se han definido anteriormente en el presente documento para los compuestos de fórmula (I) a menos que se indique lo contrario. En las fórmulas (II) y (XVI), PG está seleccionado entre grupos protectores de nitrógeno adecuados.

Los expertos en la materia apreciarán que, además de grupos protectores de nitrógeno, como se han analizado anteriormente, en diversos momentos durante la síntesis de los compuestos de fórmula I, puede ser necesario proteger más grupos, tales como por ejemplo, grupos hidroxilo, con un grupo protector adecuado y después retirar el grupo protector. Los procedimientos para la desprotección de cualquier grupo en particular dependerán del grupo protector. Para ejemplos de metodología de protección/desprotección véase "Protective groups in Organic synthesis", TW Greene y PGM Wutz. Por ejemplo, cuando se protege un grupo hidroxilo como éter metílico, las condiciones de desprotección comprenden someter a reflujo en HBr acuoso al 48%, o por agitación con tribromuro de borano en diclorometano. Como alternativa, cuando se protege un grupo hidroxilo como un éter bencílico, las condiciones de desprotección comprenden hidrogenación con un catalizador de paladio en una atmósfera de hidrógeno.

De acuerdo con una realización preferida, la presente invención proporciona procedimientos para la preparación de compuestos de la fórmula general (I) que usan procedimientos análogos a los que se han proporcionado para la preparación de los compuestos del Ejemplo 1 mediante las preparaciones 1 a 5 y 12 a 16 y más preferentemente el Ejemplo 5 mediante las preparaciones 1, 21, 22b, 4, 5 y 12 a 16 que tienen la estereoquímica definida en las mismas.

De acuerdo con una realización adicional, la presente invención proporciona independientemente: el compuesto intermedio de la preparación 1; y/o el compuesto intermedio de la preparación 2; y/o el compuesto intermedio de la preparación 3; y/o el compuesto intermedio de la preparación 4; y/o el compuesto intermedio de la preparación 5; y/o el compuesto intermedio de la preparación 21; y/o el compuesto intermedio de la preparación 22b; y/o el compuesto intermedio de la preparación 12; y/o el compuesto intermedio de la preparación 13; y/o el compuesto intermedio de la preparación 14; y/o el compuesto intermedio de la preparación 15; y/o el compuesto intermedio de la preparación 16.

Los mecanismos de reacción generales que se han descrito anteriormente en el presente documento para la preparación de nuevos materiales usados en los procedimientos anteriores son reactivos y condiciones de reacción convencionales y adecuadas para su funcionamiento o preparación, así como procedimientos para aislar los productos deseados serán bien conocidos por los expertos en la materia con referencia a precedentes bibliográficos y los Ejemplos y Preparaciones presentes.

Actividad de MCR4

Los compuestos de la presente invención tienen utilidad como agonistas de MCR4 en el tratamiento de diversas patologías.

Preferentemente dichos agonistas de MCR4 muestran una potencia funcional en el receptor de MCR4 expresada como una CE_{50} , menor de aproximadamente 1.000 nM, más preferentemente menor de 150 nM, aún más preferentemente menor de aproximadamente 100 nM, más preferentemente aún menor de aproximadamente 50 nM y especialmente menor de aproximadamente 10 nM en los que dicha medición de CE_{50} de potencia funcional de MCR4 puede llevarse a cabo usando los protocolos C o E como se describen en lo sucesivo en el presente documento. Los compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyendo los compuestos de los Ejemplos 12, 20, 16, 48, 1, 5, 6, 22, 13, 9, 10, 50, 14, 17, 19, 53, 40, 15, 52, 51, 8, 33, 31, 34, 35, 36, 42, 44 y 47, se han ensayado y se ha descubierto que muestran potencias funcionales de menos de aproximadamente 150 nM en el receptor de MC4. Por lo tanto de acuerdo con una realización adicional la presente invención proporciona compuestos de fórmula I que tienen una potencia funcional en el receptor MC4R de menos de aproximadamente 150 nM. Un grupo preferido de compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyendo los compuestos de los Ejemplos 1, 5, 6, 22, 13, 9, 17, 19, 53, 15, 52, 51, 8, 31, 34, 35, 42, 44 y 47 se han ensayado y se ha descubierto que demuestran potencias funcionales de menos de aproximadamente 50 nM en el receptor de MC4. Un grupo preferido adicional de compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyendo los compuestos de los Ejemplos 1, 5, 6, 22, 13, 9, 17, 19, 53, 15, 52, 51, 8, 31, 34, 35, 42, 44 y 47 se han ensayado y se ha descubierto que demuestran potencias funcionales de menos de aproximadamente 10 nM en el receptor de MC4.

Los compuestos preferidos en el presente documento muestran potencia funcional en el receptor MCR4 como se ha definido en el presente documento anteriormente y son selectivos para MCR4 frente a MCR1. Preferentemente dichos agonistas de MCR4 tienen una selectividad para MCR4 frente a MCR1 en la que dichos agonistas del receptor MCR4 son al menos aproximadamente 10 veces, preferentemente al menos aproximadamente 20 veces, más preferentemente al menos aproximadamente 30 veces, incluso más preferentemente al menos aproximadamente 100 veces, más preferentemente aún al menos aproximadamente 300 veces, incluso más preferentemente aún al menos aproximadamente 500 veces y especialmente al menos aproximadamente 1.000 veces más funcionalmente selectivos para un receptor MCR4 en comparación con el receptor MCR1 basándose en dichas evaluaciones de selectividad relativa en la medición de las potencias funcionales de MCR1 y MCR4 que pueden llevarse a cabo usando los protocolos A y C, o E como se describe en el presente documento posteriormente. Los compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyendo los compuestos de los Ejemplos 1, 5, 6, 13, 10, 50, 14, 17, 33, 31 y 35, muestran potencia funcional en el receptor MCR4 y se han ensayado y se ha descubierto que muestran selectividad para MCR4 frente a MCR1 de más de aproximadamente 10 veces. Por lo tanto de acuerdo con una realización adicional la presente invención proporciona compuestos de fórmula I que muestran

potencia funcional en el receptor MCR4 y muestran selectividad para MCR4 frente a MCR1 de más de aproximadamente 10 veces. Grupos preferidos de compuesto de acuerdo con la presente invención, incluyendo los compuestos de los Ejemplos 1, 5, 13, 14, 17, 31 y 35, muestran potencia funcional en el receptor MCR4 se han ensayado y se ha descubierto que presentan selectividad para MCR4 frente a MCR1 de más de aproximadamente 30 veces. Un grupo preferido adicional de compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyendo los compuestos de los Ejemplos 13, 14, 31 y 35, muestran potencia funcional en el receptor MCR4 y se han ensayado y se ha descubierto que presentan selectividad para MCR4 frente a MCR1 de más de aproximadamente 100 veces.

Preferentemente dichos agonistas de MCR4 tienen una selectividad para MCR4 frente a MCR3 en la que dichos agonistas del receptor MCR4 son al menos aproximadamente 10 veces, preferentemente al menos aproximadamente 30 veces, más preferentemente al menos aproximadamente 100 veces, más preferentemente aún al menos aproximadamente 300 veces, incluso más preferentemente aún al menos aproximadamente 500 veces y especialmente al menos aproximadamente 1.000 veces más funcionalmente selectivos para un receptor MCR4 en comparación con el receptor MCR3 basándose dichas evaluaciones de selectividad relativa en la medición de las potencias funcionales de MCR3 y MCR4 que pueden llevarse a cabo usando los protocolos A y B o E como se describe en lo sucesivo en el presente documento. Los compuestos de los Ejemplos 1, 2 y 3 muestran potencia funcional en el receptor MCR4 y se han ensayado y se ha descubierto que muestran selectividad para MCR4 frente a MCR3 de más de aproximadamente 30 veces.

Los compuestos preferidos en el presente documento muestran potencia funcional en el receptor MCR4 como se ha definido en el presente documento anteriormente y son selectivos para MCR4 frente a MCR5. Preferentemente dichos agonistas de MCR4 tienen una selectividad para MCR4 frente a MCR5 siendo dichos agonistas del receptor MCR4 al menos aproximadamente 10 veces, preferentemente al menos aproximadamente 30 veces, más preferentemente al menos aproximadamente 100 veces, más preferentemente aún al menos aproximadamente 300 veces, incluso más preferentemente aún al menos aproximadamente 500 veces y especialmente aproximadamente 1.000 veces más funcionalmente selectivos para un receptor MCR4 en comparación con el receptor MCR5 basándose dichas evaluaciones de selectividad relativa en la medición de las potencias funcionales de MCR5 y MCR4 que pueden llevarse a cabo usando los protocolos D y E como se describe en el presente documento posteriormente. Compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyendo los compuestos de los Ejemplos 1, 5, 6, 22, 13, 9, 10, 50, 14, 17, 19, 53, 15, 52, 51, 33, 31, 35, 42 y 44, muestran potencia funcional en el receptor MCR4 y se han ensayado y se ha descubierto que muestran selectividad para MCR4 frente a MCR5 de más de aproximadamente 10 veces. Por lo tanto de acuerdo con una realización adicional, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I que muestran potencia funcional en el receptor MCR4 y muestran selectividad para MCR4 frente a MCR5 de más de aproximadamente 10 veces. Un grupo preferido de compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyendo los compuestos de los Ejemplos 1, 5, 22, 13, 9, 50, 17, 19, 53, 15, 52, 31, 33, 35, 42 y 44, muestran potencia funcional en el receptor MCR4 y se han ensayado y se ha descubierto que presentan selectividad para MCR4 frente a MCR5 de más de aproximadamente 100 veces. Un grupo preferido adicional de compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyendo los compuestos de los Ejemplos 22, 13, 19, 15, 35, 42 y 44, muestran potencia funcional en el receptor MCR4 y se han ensayado y se ha descubierto que demuestran que presentan selectividad para MCR4 frente a MCR5 de más de aproximadamente 300 veces.

Preferentemente dichos agonistas de MCR4 tiene una selectividad para MCR4 frente a MCR1 y MCR3 siendo dichos agonistas del receptor MCR4 al menos aproximadamente 10 veces, preferentemente al menos aproximadamente 30 veces, más preferentemente al menos aproximadamente 100 veces, más preferentemente aún al menos aproximadamente 300 veces, incluso más preferentemente aún al menos aproximadamente 1.000 veces más funcionalmente selectivos para un receptor MCR4 en comparación con los receptores MCR1 y MCR3.

Los compuestos preferidos en el presente documento muestran potencia funcional en el receptor MCR4 como se ha definido anteriormente en el presente documento y son selectivos para MCR4 frente a MCR1 y MCR5. Preferentemente dichos agonistas de MCR4 tiene una selectividad para MCR4 frente a MCR1 y MCR5 siendo dichos agonistas del receptor MCR4 al menos aproximadamente 10 veces, preferentemente al menos aproximadamente 30 veces, más preferentemente al menos aproximadamente 100 veces, más preferentemente aún al menos aproximadamente 300 veces, incluso más preferentemente aún al menos aproximadamente 500 veces y especialmente al menos aproximadamente 1.000 veces más funcionalmente selectivos para un receptor MCR4 en comparación con los receptores MCR1 y MCR5.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyendo los compuestos de los Ejemplos 1, 5, 6, 13, 10, 50, 14, 17, 33, 31 y 35, muestran potencia funcional en el receptor MCR4 y se han ensayado y se ha descubierto que muestran selectividad para el receptor MCR4 en comparación con los receptores MCR1 y MCR5 de más de aproximadamente 10 veces. Por lo tanto de acuerdo con una realización adicional la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I que muestran potencia funcional en el receptor MCR4 y muestran selectividad para el receptor MCR4 en comparación con los receptores MCR1 y MCR5 de más de aproximadamente 10 veces. Un grupo preferido de compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyendo los compuestos de los Ejemplos 1, 5, 13, 31 y 35, muestran potencia funcional en el receptor MCR4 y se han ensayado y se ha descubierto que presentan selectividad para el receptor MCR4 en comparación con los receptores MCR1 y MCR5 de más de aproximadamente 100 veces.

Preferentemente dichos agonistas de MCR4 tiene una selectividad para MCR4 frente a MCR3 y MCR5 siendo dichos agonistas del receptor MCR4 al menos aproximadamente 10 veces, preferentemente al menos aproximadamente 30 veces, más preferentemente al menos aproximadamente 100 veces, más preferentemente aún al menos aproximadamente 300 veces, más preferentemente al menos aproximadamente 1.000 veces más funcionalmente selectivos para un receptor MCR4 en comparación con los receptores MCR3 y MCR5.

Además de su papel en el tratamiento de disfunción sexual los compuestos de la presente invención son probablemente eficaces en varias indicaciones adicionales como se describen en lo sucesivo en el presente documento. Las expresiones “que trata”, “tratar” o “tratamiento” como se usan en el presente documento pretenden abarcar tanto prevención como control es decir, tratamiento profiláctico y paliativo de las afecciones indicadas.

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones incluyendo, pero sin limitación, tratar disfunciones sexuales masculinas y femeninas incluyendo trastorno del deseo sexual hipoactivo, trastorno de excitación sexual, trastorno orgásmico y/o trastorno de dolor sexual en mujeres, disfunción eréctil masculina, obesidad (reduciendo el apetito, aumentando la tasa metabólica, reduciendo el consumo de grasas o reduciendo la apetencia de carbohidratos), diabetes mellitus (potenciando la tolerancia a la glucosa, reduciendo la resistencia a insulina), hipertensión, hiperlipidemia, osteoartritis, cáncer, enfermedad de la vesícula biliar, apnea del sueño, depresión, ansiedad, compulsión, neurosis, insomnio/trastorno del sueño, abuso de sustancias, dolor, fiebre, inflamación, inmunomodulación, artritis reumatoide, bronceado de la piel, acné y otros trastornos cutáneos, mejora neuroprotectora, cognitiva y de memoria incluyendo el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Algunos compuestos de fórmula I muestran actividad altamente específica hacia el receptor de melanocortina-4 que los hacen especialmente útiles en el tratamiento de disfunciones sexuales masculinas y femeninas, así como obesidad.

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de disfunción sexual masculina y femenina, particularmente disfunción eréctil masculina.

La disfunción sexual femenina (FSD) incluye trastorno de la excitación sexual femenina (FSAD), trastornos del deseo tales como trastorno del deseo sexual hipoactivo (falta de interés en el sexo) y trastornos orgásmicos tales como anorgasmia (incapaz de alcanzar el orgasmo).

La disfunción sexual masculina incluye disfunción eréctil masculina (MED) y trastornos de la eyaculación tales como anorgasmia (incapacidad de alcanzar el orgasmo) o trastornos del deseo tales como trastorno del deseo sexual hipoactivo (falta de interés en el sexo).

Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles en el tratamiento de disfunciones sexuales femeninas incluyendo trastorno del deseo sexual hipoactivo, trastorno de la excitación sexual, trastorno orgásmico, trastorno de dolor sexual y disfunción eréctil masculina.

Los compuestos de la presente invención son particularmente adecuados para tratar disfunciones sexuales femeninas, disfunción eréctil masculina, obesidad y diabetes.

Disfunción Eréctil Masculina (MED)

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de disfunción sexual masculina, particularmente disfunción eréctil masculina. La disfunción eréctil masculina (MED), conocida de otro modo como trastorno eréctil masculino, se define como:

“la incapacidad de conseguir y/o mantener una erección del pene para una actividad sexual satisfactoria” (NIH Consensus Development Panel on Impotence, 1993)”

Se ha estimado que la prevalencia de disfunción eréctil (ED) de todos los grados (impotencia mínima, moderada y completa) es del 52 % en hombres de 40 a 70 años de edad, con tasas mayores en los mayores de 70 (Melman y col 1999, J. Urology, 161, pág. 5-11). La afección tiene un impacto negativo significativo en la calidad de vida del individuo y su pareja, dando como resultado con frecuencia un aumento de la ansiedad y la tensión que puede conducir a depresión y baja autoestima. Aunque hace dos décadas la MED se consideraba principalmente un trastorno psicológico (Benet y col 1994 Comp. Ther., 20: 669-673), ahora se sabe que para la mayoría de individuos existe una causa orgánica subyacente. Como resultado, se ha realizado un gran progreso en la identificación del mecanismo de la erección del pene normal y las patofisiologías de la MED.

La erección del pene es un acontecimiento hemodinámico dependiente del equilibrio de la contracción y la relajación del músculo liso y vasculatura del cuerpo cavernoso del pene (Lerner y col 1993, J. Urology, 149, 1256-1255). El músculo liso del cuerpo cavernoso también se denomina en el presente documento músculo liso corporal o en el sentido plural cuerpo cavernoso. La relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso conduce a un aumento del flujo sanguíneo en los espacios trabeculares del cuerpo cavernoso, provocando que se expandan contra la túnica circundante y compriman las venas de drenaje. Esto produce una amplia elevación de la presión sanguínea, lo que da como resultado una erección (Naylor, 1998, J. Urology, 81, 424-431).

Los cambios que se producen durante el proceso eréctil son complejos y requieren un alto grado de control coordinado que implica a los sistemas nervioso central y periférico y al sistema endocrino (Naylor, 1998, J. Urology, 81, 424-431). La contracción del músculo liso corporal se modula por inervación noradrenérgica simpática mediante activación de los adrenoceptores α_1 postsinápticos. La MED puede estar asociada con un aumento en el tono del músculo liso endógeno del cuerpo cavernoso. Sin embargo, el proceso de relajación de músculo liso corporal está mediado parcialmente por neurotransmisión no-adrenérgica, no-colinérgica (NANC). Existen varios otros neurotransmisores NANC hallados en el pene, distintos de NO, tales como péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y péptido intestinal vasoactivo (VIP). El principal factor relajante responsable de la mediación de esta relajación es el óxido nítrico (NO), que se sintetiza a partir de L-arginina por óxido nítrico sintasa (NOS) (Taub y col 1993 Urology, 42, 698-704). Se cree que reducir el tono del músculo liso corporal puede ayudar a NO a inducir la relajación del cuerpo cavernoso. Durante la excitación sexual en el hombre, se libera NO de las neuronas y el endotelio y se une a, y activa, la guanilato ciclasa soluble (sGC) localizada en las células de músculo liso y el endotelio, lo que conduce a una elevación de los niveles de guanosín 3', 5'-monofosfato cíclico (GMPc) intracelular. Este aumento de GMPc conduce a una relajación del cuerpo cavernoso debido a una reducción de la concentración intracelular de calcio ($[Ca^{2+}]_i$), mediante mecanismos desconocidos que se cree que implican la activación de proteína quinasa G (posiblemente debido a activación de bombas de Ca^{2+} y canales de K^+ activados por Ca^{2+}).

Se han identificado múltiples sitios potenciales dentro del sistema nervioso central para la modulación del comportamiento sexual. Se cree que los neurotransmisores claves son serotonina, norepinefrina, oxitocina, óxido nítrico, dopamina y melanocortina, por ejemplo hormona estimuladora de alfa-melanocitos. Imitando las acciones de uno de estos neurotransmisores claves puede ajustarse la función sexual.

Las melanocortinas son péptidos derivados de pro-opiomelanocortinas (POMC) que se unen a y activan los receptores acoplados a proteína G (GPCR) de la familia del receptor de melanocortina. Las melanocortinas regulan una variedad diversa de procesos fisiológicos incluyendo función sexual y comportamiento sexual, consumo de alimentos y metabolismo.

Existen cinco receptores de melanocortina que se han clonado, MCR1, MCR2, MCR3, MCR4, MCR5, y se expresan en diversos tejidos. MCR1 se expresa específicamente en melanocitos y células de melanoma, MCR2 es el receptor de ACTH y se expresa en tejido adrenal, MCR3 se expresa predominantemente en el cerebro y el sistema límbico, MCR4 se expresa ampliamente en el cerebro y la médula espinal y MCR5 se expresa en el cerebro y muchos tejidos periféricos incluyendo piel, tejido adiposo, músculo esquelético y tejido linfóide. MCR3 puede estar implicado en el control de la función sexual, consumo de alimentos y termogénesis. Se ha mostrado que la activación de MCR4 induce la erección del pene en roedores y se ha mostrado que la inactivación de MCR4 provoca obesidad (revisado en Hadley, 1999, Ann N Y Acad Sci., 885: 1-21, Wikberg y col 2000, Pharmacol Res., 42(5), 393-420).

Se ha descubierto que los agonistas del receptor de melanocortina sintético inician erecciones en hombres con disfunción eréctil psicogénica (Wessells y col, Int J Impot Res. 2000 Oct; 12 Suppl 4: S74-9). Wessela y col describen los efectos de Melanotan II (MT II), un agonista de receptor de melanocortina no selectivo, en sujetos humanos con disfunción eréctil (ED). MT II se administró a 20 hombres ED orgánica y psicogénica usando un diseño cruzado de doble ciego controlado con placebo. La rigidez del pene se controló durante 6 horas usando RigiScan. El nivel de deseo sexual y los efectos secundarios se indicaron con un cuestionario. En ausencia de estimulación sexual, Melanotan II condujo a erección del pene en 17 de 20 hombres. Los sujetos experimentaron una media de rigidez del extremo de RigiScan de 41 minutos > 80 %. Se indicó un aumento del deseo sexual después de 13/19 (68 %) de dosis de MT II frente a 4/21 (19 %) de placebo ($P < 0,01$). Se indicaron frecuentemente náuseas y bostezos como efectos secundarios debido a MT II; a una dosis de 0,025 mg/kg, 12,9 % de los sujetos tuvieron náuseas graves. Las reacciones adversas observadas con MT II pueden ser el resultado de la activación de MC-1 R, MC-2R, MC-3R y/o MC 5R.

Se propone en el presente documento que un agonista de MCR4 selectivo puede administrarse por vía oral (incluyendo administración bucal o sublingual) y será eficaz en el tratamiento de disfunción sexual femenina o disfunción eréctil masculina pero estará desprovisto de efectos secundarios adversos significativos tales como los observados por Wessells y col, es decir un agente selectivo se tolerará mejor.

PT-141 de Palatin es otro análogo peptídico sintético de alfa-MSH. Es un agonista en receptores de melanocortina incluyendo el MC3R y MC4R. Molinoff y col (Ann N.Y. Acad. Sci. (2003), 994, 96-102) describen como "la administración de PT-141 a ratas y primates no humanos da como resultado erecciones del pene. La administración sistémica de PT-141 a ratas activa neuronas en el hipotálamo como se muestra por un aumento en la inmunoreactividad de c-Fos. Las neuronas en la misma región del sistema nervioso central captan virus de pseudorrabia inyectados en el cuerpo cavernoso del pene de la rata. La administración de PT-141 (por vía intranasal y subcutánea) a hombres normales y a pacientes con disfunción eréctil dio como resultado un rápido aumento dependiente de dosis en la actividad eréctil".

El uso de PT-141 para disfunción sexual se describe en los documentos U.S. 5.576.290, U.S. 6.579.968 y U.S. 2002/0107.182A1. Además, péptidos tales como MT-II o PT-141 se metabolizan ampliamente en el intestino y como tal se administran más eficazmente por vía parenteral, tal como por vía subcutánea, intravenosa, intranasal o intramuscular, puesto que no se absorbe en la circulación sistémica cuando se suministra por la vía oral.

Por lo tanto sería deseable desarrollar compuestos agonistas de MCR4 para el tratamiento de disfunciones sexuales femenina y masculina adecuados para suministro oral (incluyendo administración oral o sublingual) y reducir o superar los efectos secundarios no deseables tales como náuseas.

5 Se propone en el presente documento que agonistas de MCR4 selectivos de acuerdo con la presente invención presentarán biodisponibilidad oral y como tal podrán administrarse adicionalmente por vía oral (incluyendo administración bucal o sublingual).

10 Ha habido varios informes que ilustran que los agonistas de MCR4 selectivos aumentan la actividad eréctil en ratas (Martin y col, 2002, Eur J Pharmacol., 454(1), 71-79; Van Der Ploeg y col, 2002, Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 99(17), 11381-11386). Un ejemplo de un agonista de MCR4 usado en estos estudios es N-[(3R)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio-3-ilcarbonil]-(1R)-1-(4-clorobencil)-2-[4-ciclohexil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)piperidin-1-il]-2-oxoetilamina (1), que es un agonista del receptor de melanocortina subtipo 4 potente selectivo (Sebhat y col, 2002, J. Med. Chem., 45(21), 4589-4593).

15 Cragnolini y col (Neuropeptides, 34 (3-4), 211-5) han mostrado que alfa-MSH aumenta significativamente el comportamiento sexual de lordosis en ratas hembra después de su inyección en el núcleo ventromedial del cerebro. Además, mostraron que HS014 (un antagonista potencial de MCR4, Vergoni 1998, Eur. J. Pharmacol. 362 (2-3), 95-101) bloquea de forma dependiente de dosis el efecto prosexual de alfa-MSH en lordosis en ratas hembra. Se han desvelado procedimientos para estimular la respuesta sexual en hembras usando diversos péptidos melanotrópicos (similares a MT II) en el documento U.S. 6.051.555.

20 En esencia, MCR4 es un iniciador del comportamiento sexual masculino y femenino. En consecuencia, la presente invención posibilita el uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de disfunción sexual masculina y femenina y en particular disfunción eréctil masculina.

25 Los pacientes con MED de suave a severa se beneficiarían del tratamiento con los compuestos de acuerdo con la presente invención. Sin embargo, investigaciones tempranas sugieren que la tasa de respuesta de pacientes con MED suave, moderada y grave puede ser mayor con una combinación de inhibidor de PDE5/agonista de MCR4 selectivo. MED suave, moderada y grave serán términos conocidos para el experto en la materia, pero pueden encontrarse directrices en The Journal of Urology, vol. 151, 54-61 (Ene 1994).

30 Investigaciones tempranas sugieren que los grupos de pacientes con MED mencionados a continuación se beneficiarían del tratamiento con un agonista de MCR4 selectivo y/o un PDE5i (u otra combinación expuesta a continuación en el presente documento). Estos grupos de pacientes, que se describen en más detalle en Clinical Andrology vol. 23, número 4, pág. 773-782 y el capítulo 3 del libro de I. Eardley y K.Sethia "Erectile Dysfunction-Current Investigation and Management", publicado por Mosby-Wolfe, son como sigue: disfunción sexual psicogénica, orgánica, vascular, endocrinológica, neurogénica, arteriogénica, inducida por drogas (lactogénica) y disfunción sexual relacionada con factores cavernosos, particularmente causas venogénicas.

35 En consecuencia la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I en la preparación de un medicamento en combinación con inhibidor de PDE5 para el tratamiento de disfunción eréctil masculina.

Se describen inhibidores adecuados de PDE5 en el presente documento a continuación.

Disfunción Sexual Femenina (FSD)

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de disfunción sexual femenina (FSD), particularmente FSAD.

40 De acuerdo con la invención, FSD puede definirse como la dificultad o incapacidad de una mujer para encontrar satisfacción en su expresión sexual. FSD es un término colectivo para varios trastornos sexuales femeninos diversos (Leiblum, S.R. (1998) – Definition and classification of female sexual disorders. Int. J. Impotence Res., 10, S104-S106; Berman, J.R., Berman, L. & Goldstein, I. (1999) – Female sexual dysfunction: Incidence, pathophysiology, evaluations and treatment options. Urology, 54, 385-391). La mujer puede tener falta de deseo, dificultad con la excitación o el orgasmo, dolor en las relación o una combinación de estos problemas. Varios tipos de enfermedades, medicaciones, lesiones o problemas psicológicos pueden provocar FSD. Los tratamientos en desarrollo se dirigen a tratar subtipos específicos de FSD, predominantemente trastornos del deseo y la excitación.

50 Las categorías de FSD se definen mejor por contraste con las fases de la respuesta sexual femenina normal: deseo, excitación y orgasmo (Leiblum, S.R. (1998) – Definition and classification of female sexual disorders. Int. J. Impotence Res., 10, S104-S106). El deseo o libido es el impulso de expresión sexual. Sus manifestaciones incluyen con frecuencia pensamientos sexuales cuando se está en compañía de una pareja interesada o cuando se expone a otros estímulos eróticos. La excitación es la respuesta vascular a la estimulación sexual, un componente importante de la cual es la dilatación genital e incluye aumento de la lubricación vaginal, elongación de la vagina y aumento de la sensación/sensibilidad genital. El orgasmo es la liberación de la tensión sexual que ha culminado durante la excitación.

55

Por lo tanto, FSD se produce cuando una mujer tiene una respuesta inadecuada o insatisfactoria en cualquiera de estas fases, habitualmente deseo, excitación u orgasmo. Las categorías de FSD incluyen trastorno del deseo sexual hipoactivo, trastorno de la excitación sexual, trastornos orgásmicos y trastornos de dolor sexual. Aunque los compuestos de la invención pueden mejorar la respuesta genital a estimulación sexual (como en el trastorno de la excitación sexual femenina), al hacerlo pueden además mejorar el dolor asociado, distrés e incomodidad asociados con la relación y tratar de este modo otros trastornos sexuales femeninos.

El trastorno del deseo sexual hipoactivo se presenta si una mujer tiene poco o ningún deseo sexual y tiene pocos o ningún pensamiento o fantasías sexuales. Este tipo de FSD puede estar causado por niveles bajos de testosterona debido a la menopausia natural o menopausia quirúrgica. Otras causas incluyen enfermedad, medicaciones, fatiga, depresión y ansiedad.

El trastorno de la excitación sexual femenina (FSAD) está caracterizado por una respuesta genital inadecuada a la estimulación sexual. Los genitales no experimentan la dilatación que caracteriza la excitación sexual normal. Las paredes vaginales se lubrican de forma escasa de modo que la relación es dolorosa. Los orgasmos pueden verse impedidos. El trastorno de la excitación puede estar causado por una reducción de estrógenos en la menopausia o después del parto y durante la lactancia, así como por enfermedades, con componentes vasculares tales como diabetes y aterosclerosis. Otras causas resultan del tratamiento con diuréticos, antihistamínicos, antidepressivos, por ejemplo, inhibidores de recaptación de serotonina selectivos (SSRI) o agentes antihipertensivos.

Los trastornos de dolor sexual (que incluyen dispareunia y vaginismo) se caracterizan por dolor resultante de la penetración y pueden causarse por medicaciones que reducen la lubricación, endometriosis, enfermedad inflamatoria pélvica, enfermedad inflamatoria del intestino y problemas del tracto urinario.

Como se ha analizado anteriormente, se cree que MCR4 es un iniciador del comportamiento sexual. El clítoris se considera que es un homólogo del pene (Levin, R.J. (1991), Exp. Clin. Endocrinol., 98, 61-69); el mismo mecanismo que proporciona una respuesta eréctil en el hombre provoca un aumento en el flujo sanguíneo genital en la mujer con un efecto asociado tras FSD. Además existen cambios en proceptividad y receptividad (lordosis).

Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto preferido de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de disfunción sexual femenina, más particularmente trastorno del deseo sexual hipoactivo, trastorno de la excitación sexual, trastorno orgásmico y trastorno de dolor sexual.

Preferentemente los compuestos de fórmula (I) son útiles en el tratamiento o profilaxis de trastorno de la excitación sexual, trastorno orgásmico y trastorno del deseo sexual hipoactivo y más preferentemente en el tratamiento o profilaxis de trastorno de la excitación sexual.

En una realización preferida los compuestos de fórmula (I) son útiles en el tratamiento de un sujeto con trastorno de la excitación sexual femenina y trastorno del deseo sexual hipoactivo conjunto.

The Diagnostic and Statistical Manual (DSM) IV de la American Psychiatric Association define el trastorno de la excitación sexual femenina (FSAD) como:

"... una incapacidad persistente o recurrente de obtener o mantener hasta la compleción de la actividad sexual una respuesta de lubricación-hinchamiento adecuada de la excitación sexual. La perturbación debe provocar un distrés o dificultad interpersonal notable...."

La respuesta de excitación consiste en vasocongestión en la pelvis, lubricación vaginal y expansión e hinchamiento de los genitales externos. La perturbación provoca un distrés y/o dificultad interpersonal notables.

FSAD es un trastorno sexual altamente prevalente que afecta a mujeres pre, peri y post menopaúsicas (\pm terapia de reemplazo hormonal (HRT)). Está asociado con trastornos conjuntos tales como depresión, enfermedades cardiovasculares, diabetes y trastornos urogenitales (UG).

Las consecuencias principales de FSAD son falta de dilatación/hinchamiento, falta de lubricación y falta de sensación genital placentera. Las consecuencias secundarias de FSAD son deseo sexual reducido, dolor durante la relación y dificultad para conseguir un orgasmo.

Se ha presentado la hipótesis recientemente de que existe una base vascular para al menos una proporción de los pacientes con síntomas de FSAD (Goldstein y col, Int J. Impot. Res., 10, S84-S90, 1998) con datos de animales que apoyan esta visión (Park y col., Int J. Impot. Res., 9, 27-37, 1997).

R.J. Levin nos enseña que debido a que *"... los genitales masculinos y femeninos se desarrollan embriológicamente a partir del principio tisular común, [que] las estructuras genitales masculinas y femeninas se consideran homólogas entre sí. Por lo tanto el clítoris es el homólogo del pene y los labios homólogos del saco escrotal..."* (Levin, R.J. (1991), Exp. Clin. Endocrinol., 98, 61-69).

Los candidatos a fármaco para tratamiento de FSAD, que están en investigación con respecto a eficacia, son

principalmente terapias de disfunción eréctil que promueven la circulación a los genitales masculinos.

Los compuestos de la presente invención son ventajosos proporcionando un medio para restaurar una respuesta de excitación sexual normal, concretamente aumento del flujo sanguíneo genital que conduce a dilatación vaginal, clitoridiana y labial. Esto dará como resultado un aumento de la lubricación vaginal mediante transudación de plasma, aumento de la conformidad vaginal y aumento de la sensibilidad genital. Por lo tanto, la presente invención proporciona un medio para restaurar o potenciar la respuesta de excitación sexual normal.

Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto preferido de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de trastorno de la excitación sexual femenina.

Por genitales femeninos en el presente documento los autores de la invención entienden: "los órganos genitales consisten en un grupo interno y externo. Los órganos internos están situados dentro de la pelvis y consisten en ovarios, los tubos uterinos, el útero y la vagina. Los órganos externos son superficiales al diafragma urogenital y están por debajo del arco pélvico. Comprenden el monte púbico, los labios mayores y menores, el clítoris, el vestíbulo, el bulbo vestibular y las glándulas vestibulares mayores" (Gray's Anatomy, C.D. Clemente, 13ª Edición Americana). Los compuestos de la invención tienen su aplicación en las siguientes subpoblaciones de pacientes con FSD: las mujeres jóvenes, mayores, premenopáusicas, perimenopáusicas, posmenopáusicas con o sin terapia de reemplazo hormonal.

Los compuestos de la invención tienen su aplicación en pacientes con FSD que surge de:

i) etiologías vasculogénicas por ejemplo enfermedades cardiovasculares o ateroscleróticas, hipercolesterolemia, tabaquismo, diabetes, hipertensión, radiación y traumatismo perineal, lesión traumática al sistema vascular pudiendo iliohipogástrico;

ii) etiologías neurogénicas tales como lesiones de la médula espinal o enfermedades del sistema nervioso central incluyendo esclerosis múltiple, diabetes, enfermedad de Parkinson, accidentes cerebrovasculares, neuropatías periféricas, traumatismo o cirugía pélvica radical;

iii) etiologías hormonales/endocrinas tales como disfunción del eje hipotalámico/hipofisario/gonadal o disfunción de los ovarios, disfunción del páncreas, castración quirúrgica o médica, deficiencia de andrógenos, niveles altos en circulación de prolactina, por ejemplo, hiperprolactinemia, menopausia natural, insuficiencia ovárica prematura, hiper e hipotiroidismo;

iv) etiologías psicogénicas tales como depresión, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad, depresión postparto/"melancolía de la maternidad", problemas emocionales y relacionales, ansiedad de rendimiento, discordia marital, actitudes disfuncionales, fobias sexuales, inhibición religiosa o experiencias pasadas traumáticas; y/o

v) disfunción sexual inducida por fármacos resultante de terapia con inhibidores de la recaptación de serotonina selectivos (SSRI) y otras terapias antidepresivas (tricíclicos y tranquilizadores principales), terapias antihipertensivas, fármacos simpatolíticos, terapia de píldora anticonceptiva oral crónica.

Los compuestos de la presente invención pueden suministrarse en combinación con un agente activo auxiliar para el tratamiento de disfunción sexual, obesidad o diabetes. Los agentes activos auxiliares adecuados para su uso en las combinaciones de la presente invención incluyen:

1) Compuestos que modulan la acción de factores naturréticos en particular factor naturrético auricular (también conocido como péptido naturrético auricular), factores naturréticos tipo B y tipo C tales como inhibidores de endopeptidasa neutra y en particular los compuestos descritos y reivindicados en los documentos WO 02/02513, WO 02/03995, WO 02/079143 y EP-A-1258474 y especialmente el compuesto del Ejemplo 22 del documento WO 02/079143, ácido (2S)-2-[[1-(3-4(-clorofenil)propil)amino]carbonil]-ciclopentil]metil]-4-metoxibutanoico;

2) Compuestos que inhiben la enzima convertidora de angiotensina tales como enaprilol e inhibidores combinados de enzima convertidora de angiotensina y endopeptidasa neutra tales como omapatrilat;

3) Sustratos para NO-sintasa, tales como L-arginina;

4) Agentes reductores de colesterol tales como estatinas (por ejemplo, atorvastatina/Lipitor-marca registrada) y fibratos;

5) Moduladores del receptor de estrógenos y/o agonistas de estrógenos y/o antagonistas de estrógenos, preferentemente raloxifeno o lasofoxifeno, (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismo, la preparación de los cuales se detalla en el documento WO 96/21656;

6) Un inhibidor de PDE, más particularmente un inhibidor de PDE 2, 3, 4, 5, 7 u 8, preferentemente inhibidor de PDE2 o PDE5 y más preferentemente un inhibidor de PDE5 (véase posteriormente en el presente documento), teniendo dichos inhibidores preferentemente una CI50 frente a la enzima respectiva de menos de 100 nM (con tal de que los inhibidores de PDE3 y PDE4 se administren solamente por vía tópica o por inyección al pene);

7) Proteína intestinal vasoactiva (VIP), mimético de VIP, análogo de VIP, más particularmente mediada por uno o más de los subtipos de receptor VIP, VPAC1, VPAC o PACAP (péptido activador de adenilato ciclasa de la hipófisis), uno o más de un agonista de receptor de VIP o un análogo de VIP (por ejemplo, Ro-125-1553) o un

fragmento de VIP, uno o más de un antagonista de α adrenoceptor con combinación de VIP (por ejemplo, Invicorp, Aviptadil);

8) Un agonista, antagonista, o modulador del receptor de serotonina, más particularmente agonistas, antagonistas o moduladores para 5HT1A (incluyendo VML 670 (documento WO02/074288) y flibanserina [documento US2003/0104980]), receptores de 5HT2A, 5HT2C, 5HT3 y/o 5HT6, incluyendo los descritos en los documentos WO-09902159, WO-00002550 y/o WO-00028993;

9) Un agente de reemplazo de testosterona (incluyendo deshidroandrostendiona), testosterona (por ejemplo, Tostrelle, LibiGel), dihidrotestosterona o un implante de testosterona;

10) Moduladores del receptor de andrógeno selectivos por ejemplo LGD-2226;

11) Estrógeno, estrógeno y medroxiprogesterona o acetato de medroxiprogesterona (MPA) (es decir como una combinación), o estrógeno y agente de terapia de reemplazo hormonal de metil testosterona (por ejemplo, HRT especialmente Premarin, Cenestin, Oestrofeminal, Equin, Estrace, Estroferm, Elleste Solo, Estring, Eastraderm TTS, Matriz de Eastraderm, Dermestrilo, Premphase, Preempro, Prempak, Premique, Estratest, Estratest HS, Tibolona);

12) Un modulador de transportadores para noradrenalina, dopamina y/o serotonina, tal como bupropión, GW-320659;

13) Un agonista o modulador para receptores de oxitocina/vasopresina, preferentemente un agonista modulador de oxitocina selectivo; y

14) Un agonista o modulador para receptores de dopamina, preferentemente un agonista o modulador selectivo de D3 o D4 por ejemplo apomorfina.

Se prefieren en el presente documento combinaciones de los compuestos de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de: inhibidores de PDE5; inhibidores de NEP; agonistas o moduladores selectivos de D3 o D4; moduladores del receptor de estrógenos y/o agonistas de estrógenos y/o antagonistas de estrógenos; agentes de reemplazo de testosterona, testosterona o un implante de testosterona; estrógeno, estrógeno y medroxiprogesterona o acetato de medroxiprogesterona (MPA) o estrógeno y agente de terapia de reemplazo hormonal de metil testosterona.

Son combinaciones preferidas para el tratamiento de MED combinaciones de los compuestos de la presente invención y uno o más inhibidores de PDE5 y/o inhibidores de NEP.

Son combinaciones preferidas para el tratamiento de FSD combinaciones de los compuestos de la presente invención e inhibidores de PDE5 y/o inhibidores de NEP y/o agonistas o moduladores selectivos de D3 o Dr4 y/o moduladores del receptor de estrógenos, agonistas de estrógenos, antagonistas de estrógenos y/o agentes de reemplazo de testosterona, testosterona, implante de testosterona y/o estrógeno, estrógeno y medroxiprogesterona o acetato de medroxiprogesterona (MPA), estrógeno y agente de terapia de reemplazo hormonal de metil testosterona.

Son inhibidores de PDE5 particularmente preferidos para tales productos combinados para el tratamiento de MED o FSD sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo y 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona.

Son inhibidores de NEP particularmente preferidos para tales productos combinados para el tratamiento de MED o FSD los compuestos ejemplificados en el documento WO 02/079143.

Son productos combinados preferidos en el presente documento para el tratamiento de MED o FSD: una combinación de sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo o 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona con el compuesto del Ejemplo 1 en el presente documento; y/o una combinación de cualquiera de los compuestos ejemplificados en el documento WO 02/079143 con el compuesto del Ejemplo 1 en el presente documento.

Por referencia cruzada en el presente documento a compuestos contenidos en patentes y solicitudes de patente que pueden usarse de acuerdo con la invención, los autores de la invención entienden compuestos terapéuticamente activos como se definen en las reivindicaciones (en particular de la reivindicación 1) y los ejemplos específicos (todos los cuales se incorporan en el presente documento por referencia).

Si se administra una combinación de agentes activos, entonces éstos pueden administrarse simultáneamente, separadamente o de forma secuencial.

Agentes Auxiliares – Inhibidores de PDE5

Se prefieren particularmente en el presente documento como agentes activos auxiliares los inhibidores de PDE5.

La idoneidad de cualquier inhibidor de PDE5 de GMPc particular puede determinarse fácilmente por evaluación de su potencia y selectividad usando procedimientos de la bibliografía seguido de evaluación de su toxicidad, absorción, metabolismo, farmacocinética, etc. de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional.

Los valores de CI50 para los inhibidores de PDE5 de GMPc pueden determinarse usando el ensayo de PDE5 (véase

posteriormente en el presente documento).

Preferentemente los inhibidores de PDE5 de GMPc usados en las combinaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención son selectivos para la enzima PDE5. Preferentemente (cuando se usan por vía oral) son selectivos frente a PDE3, más preferentemente frente a PDE3 y PDE4. Preferentemente (cuando son orales), los inhibidores de PDE5 de GMPc de la invención tienen una relación de selectividad mayor de 100, más preferentemente mayor de 300, frente a PDE3 y más preferentemente frente a PDE3 y PDE4.

Las relaciones de selectividad pueden determinarse fácilmente por el experto en la materia. Los valores de Cl_{50} para la enzima PDE3 y PDE4 pueden determinarse usando metodología establecida en la bibliografía, véase S A Ballard y col, Journal of Urology, 1998, vol. 159, páginas 2164-2171 y como se detalla posteriormente en el presente documento.

Los inhibidores de PDE5 de GMPc adecuados para el uso de acuerdo con la presente invención incluyen:

- (i) 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil) también conocido como 1-[[3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-etoxifenil]sulfonil]-4-metilpiperazina (véase el documento EP-A-0463756);
- (ii) 5-(2-etoxi-5-morfolinoacetilfenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento EP-A-0526004);
- (iii) 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxifenil)-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO98/49166);
- (iv) 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo [4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO99/54333);
- (v) (+)-3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxi-1(R)-metiletoxi)piridin-3-il]-2-metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, también conocido como 3-etil-5-[5-[4-etilpiperazin-1-ilsulfonil]-2-((1R)-2-metoxi-1-metiletil)oxi]piridin-3-il]-2-metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO99/54333);
- (vi) 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, también conocido como 1-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-dihidro-2-(2-metoxietil)-7-oxo-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil}-4-etilpiperazina (véase el documento WO 01/27113, Ejemplo 8);
- (vii) 5-[2-iso-Butoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-(1-metilpiperidin-4-il)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO 01/27113, Ejemplo 15);
- (viii) 5-[2-Etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-fenil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO 01/27113, Ejemplo 66);
- (ix) 5-(5-Acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO 01/27112, Ejemplo 124);
- (x) 5-(5-Acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO 01/27112, Ejemplo 132);
- (xi) (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxi)fenil-pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (tadalafil, IC-351, Cialis®), es decir el compuesto de los ejemplos 78 y 95 de la solicitud internacional publicada WO95/19978, así como el compuesto de los ejemplos 1, 3, 7 y 8;
- (xii) 2-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafilo) también conocido como 1-[[3-(3,4-dihidro-5-metil-4-oxo-7-propilimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-il)-4-etoxifenil]sulfonil]-4-etilpiperazina, es decir el compuesto de los ejemplos 20, 19, 337 y 336 de la solicitud internacional publicada WO99/24433;
- (xiii) las pirazolo [4,3-d]pirimidin-4-onas desveladas en el documento WO00/27848, in particular N-[[3-(4,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-propoxifenil]sulfonil]-1-metil-2-pirrolidinopropanamida [DA-8159 (Ejemplo 68 del documento WO00/27848)];
- (xiv) el compuesto del ejemplo 11 de la solicitud internacional publicada WO93/07124;
- (xv) 4-(4-clorobencil)amino-6,7,8-trimetoxiquinazolina; y
- (xvi) 7,8-dihidro-8-oxo-6-[2-propoxifenil]-1H-imidazo[4,5-g]quinazolina;
- (xvii) 1-[3-[1-[(4-fluorofenil)metil]-7,8-dihidro-8-oxo-1H-imidazo[4,5-g]quinazolin-6-il]-4-propoxifenil]carboxamida;
- (xviii) 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona; y
- (xix) 1-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-dihidro-2-(2-metoxietil)-7-oxo-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil}-4-etilpiperazina; y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La idoneidad de cualquier inhibidor de PDE5 particular puede determinarse fácilmente por evaluación de su potencia y selectividad usando procedimientos de la bibliografía seguido de la evaluación de su toxicidad, absorción, metabolismo, farmacocinética, etc. de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional.

Preferentemente los inhibidores de PDE5 tiene una CI_{50} a menos de 100 nmolar, más preferentemente, a menos de 50 nmolar, aún más preferentemente a menos de 10 nmolar.

5 Preferentemente los inhibidores de PDE5 usados en las combinaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención son selectivos para la enzima PDE5. Preferentemente tienen una selectividad de PDE5 frente a PDE3 de más de 100, más preferentemente más de 300. Más preferentemente el inhibidor de PDE5 tiene una selectividad frente a tanto PDE3 como PDE4 de más de 100, más preferentemente mayor de 300. Las relaciones de selectividad pueden determinarse fácilmente por el experto en la materia a partir de los valores de CI_{50} relevantes. Los valores de CI_{50} para la enzima PDE3 y PDE4 pueden determinarse usando metodología establecida en la bibliografía, tal como el procedimiento descrito en S A Ballard y col, Journal of Urology, 1998, vol. 159, páginas 2164-2171. Los valores de CI_{50} para la enzima PDE5 pueden determinarse usando metodología establecida en la bibliografía y como se describe en el documento WO 01/27113.

Datos Pro Sexuales *in vivo*

Los datos *in vivo* de MCR4 para el compuesto del Ejemplo 1 se evaluaron por activación selectiva de receptores MCR4 de melanocortina usando la metodología que evalúa la erección del pene espontánea en la rata consciente.

15 Las respuestas eréctiles se registraron midiendo la presión intracavernosa usando un dispositivo telemétrico implantado quirúrgicamente (TA11 PA-C40, catéter de 8 mm, punta de 3 mm modificada, disponible de Data Sciences International Inc.). Un aumento en la presión intracavernosa es indicativo de erección del pene, puesto que un aumento en la presión intracavernosa es un acontecimiento hemodinámico esencial durante el inicio y mantenimiento de la erección del pene. Los detalles específicos de los procedimientos quirúrgicos, adquisición de datos y análisis usados en el presente documento para medir aumentos en la presión intracavernosa pueden encontrarse en detalle en Bernabe J., Rampin O., Sachs B. D., Giuliano F., "Intracavernous pressure during erection in rats: an integrative approach based on telemetric recording", Am. J. Physiol. 1999 Feb; 276 (2 Pt 2): R441-9.

20 Los animales de ensayo (ratas) (durante el ciclo de oscuridad) se habituaron durante 18 horas antes de la evaluación de medida basal de la función eréctil. Antes de la administración del agente de ensayo la actividad eréctil basal (B) se evaluó para el vehículo durante 10 minutos usando registro telemétrico de presión intracavernosa. Después de la administración subcutánea del compuesto del Ejemplo 1 (en el mismo vehículo), se evaluaron las erecciones del pene (usando registro telemétrico de presión intracavernosa) durante periodos de 10 minutos, a intervalos de 30, 60 y 90 minutos después de la dosificación.

30 El compuesto del Ejemplo 1 produjo un aumento dependiente de dosis en el número de erecciones del pene cuando se dosificó a un nivel de 1-100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ por vía subcutánea (s.c.). (Véase Figuras 1 y 2). Los animales tratados con vehículo/medida basal mostraron actividad eréctil mínima (véase Figura 1). La Figura 1 ilustra los resultados de estudios preliminares y compara el número de erecciones observado durante un periodo de 10 minutos comenzando a los 60 minutos después de la dosificación para animales dosificados con 1, 10 y 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ s.c. del compuesto del Ejemplo 1 con la actividad eréctil basal (B). Los datos de la Figura 1 ilustran que a todas las dosis ensayadas el compuesto del Ejemplo 1 aumenta la actividad eréctil frente a la actividad eréctil basal (B). Adicionalmente la Figura 1 ilustra que el compuesto del Ejemplo 1 aumentó de forma dependiente de dosis el número de erecciones espontáneas en la rata consciente. La dosis eficaz máxima observada en este estudio preliminar fue de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ s.c.

35 La Figura 2 ilustra los resultados de un estudio adicional, más detallado, y compara el número de erecciones observado durante un periodo de 10 minutos comenzando a los 30 minutos después de la dosificación para animales dosificados con 1, 10 y 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ s.c. del compuesto del Ejemplo 1 con la actividad eréctil basal (vehículo de tratamiento). Los datos en la Figura 2 ilustran que a todas las dosis ensayadas el compuesto del Ejemplo 1 aumenta la actividad eréctil frente a la actividad eréctil basal (vehículo de tratamiento). Además la Figura 2 ilustra que el compuesto del Ejemplo 1 aumentó de forma dependiente de dosis el número de erecciones espontáneas en la rata consciente. La dosis eficaz máxima observada en este estudio adicional, más detallado, fue de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ s.c.

40 Para el compuesto del Ejemplo 1, en el estudio preliminar la dosis eficaz máxima observada en este estudio preliminar fue de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ s.c. y en el estudio adicional, más detallado, la dosis eficaz máxima observada fue de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ s.c. El número de erecciones observado no fue significativamente diferente entre estos dos estudios y a estos niveles de dosis. La misma conclusión, que el compuesto del Ejemplo 1 aumentó de forma dependiente de dosis el número de las erecciones espontáneas en la rata consciente, puede concluirse independientemente a partir de ambos de estos estudios. Se propone en el presente documento que la diferencia observada entre el estudio preliminar y más detallado con respecto a la dosis a la que el efecto máximo se observó es un reflejo de la variación biológica anticipada asociada con este tipo de modelo animal.

45 Los datos ilustrados por las Figuras 1 y 2 sugieren firmemente que los receptores de MCR4 están implicados en la inducción y mantenimiento de la erección del pene y se propone en el presente documento que los agonistas de MCR4 selectivos de acuerdo con la presente invención pueden proporcionar una oportunidad para tratar la disfunción eréctil masculina.

Ensayo

La estimulación de adenilato ciclasa después de la activación del receptor es una medida ampliamente usada de la actividad funcional para varios sistemas de receptor. El ensayo funcional para medir AMP cíclico (AMPc) utiliza células de riñón embrionario humano (HEK) que expresan de forma estable el receptor de melanocortina humana MCR1, MCR3 o MCR4. La activación de los receptores MCR1, MCR3 o MCR4 estimula la adenilato ciclasa generando AMPc que se mide usando kits de ensayo AlphaScreen™ (PerkinElmer).

El kit de ensayo de AMPc AlphaScreen™ consiste en “perlas donadoras”, “perlasceptoras” y AMPc biotinilado que liga las diferentes perlas entre sí. La excitación de este complejo ligado a 680 nm en el analizador de microplaca Fusion™-α da como resultado emisión de luz entre 520 y 620 nm.

El AMPc generado en el ensayo compite con el AMPc biotinilado por sitios de unión en las perlasceptoras evitando la unión de las perlas “donadoras” y “ceptoras” y reduciendo de este modo la emisión de luz.

Metodología de ensayo funcional convencional de MCR1, MCR3 y MCR4 [PROTOCOLO DE ENSAYO A, B Y C RESPECTIVAMENTE]CONCEPTO DE ENSAYO

Se llevó a cabo determinación de la actividad frente a los subtipos de receptor humano MCR1, MCR3 y MCR4 para compuestos de acuerdo con la presente invención usando tres líneas celulares de riñón embrionario humano (HEK) inmortalizadas que se habían modificado por ingeniería genética biológicamente para expresar los subtipos de receptores de melanocortina humana MCR1, MCR3 y MCR4. Estas líneas celulares se obtuvieron por ingeniería genética usando protocolos similares a los descritos por Gouarderes y col (Gouarderes, C., (2002) Neuroscience, 115(2); 349-361).

Tal activación inducida por compuesto de estos receptores MCR1, MCR3 y MCR4 conduce a la estimulación de la enzima celular de adenilato ciclasa, que a su vez conduce a la generación celular y acumulación intracelular de adenosín monofosfato cíclico (AMPc). Se descubrió que la magnitud de estos aumentos en AMPc intracelular era proporcional al grado al que el compuesto de ensayo activaba los receptores MCR1, MCR3 o MCR4 presentes en estas líneas celulares. Los niveles intracelulares de AMPc se cuantificaron usando los kits de ensayo disponibles en el mercado AlphaScreen™ de PerkinElmer. Un protocolo de ensayo detallado y una explicación del concepto que subyace este kit están disponibles a través del sitio web de PerkinElmer (www.perkinelmer.com). El protocolo enumerado posteriormente proporciona un resumen de esta información.

La cantidad de AMPc intracelular producida por activación inducida por compuesto de los receptores MCR1, MCR3 y MCR4 en estas tres líneas celulares se midió usando un analizador de microplacas Fusion™-α ajustado para estimular a una longitud de onda de 680 nm y para medir la energía emitida a longitudes de onda entre 520 y 620 nm. Los aumentos inducidos por compuesto en activación de receptor MCR1, MCR3 o MCR4 se cuantificaron posteriormente como una reducción de la cantidad de luz emitida a longitudes de onda entre 520 y 620 nm. Se realizaron posteriormente análisis de datos usando un programa de ajuste de curva y la potencia aparente del compuesto de ensayo (expresada como una CE₅₀ y definida como la concentración de compuesto eficaz que indujo el 50 % de la respuesta inducida por compuestos máxima) se extrapoló a partir de la curva ajustada.

MATERIALES

De PerkinElmer: Kit de ensayo de AMPc AlphaScreen™, Cat N° 6760600M, analizador de microplacas Fusion™-α (ajustado para estimular a una longitud de onda de 680 nm y para registrar luz emitida a longitudes de onda entre 520 y 620 nm).

De Invitrogen: Solución salina tamponada con fosfato (PBS) (sin Ca²⁺ ni Mg²⁺), Cat N° 14190-094; medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) alto en glucosa, Cat N° 21969-035; solución salina equilibrada de Hank (HBSS), Cat N° 14065-049; Geneticina, Cat N° 10131-027.

De Sigma: Albúmina de suero bovino (BSA), Cat N° A7030; L-Glutamina, Cat N° G7513; (N-(2-Hidroxietil)piperazin-N'-(ácido 2-etanesulfónico) (HEPES), Cat N° H0887; Fluido de solución de disociación celular, Cat N° C5914; Dimetil sulfoxido (DMSO), Cat N° D8418; Adenosin monofosfato cíclico (AMPc), Cat N° A9501; 3-Isobutil-1-metilxantina (IBMX), Cat N° I5879; solución de Cloruro de magnesio (MgCl₂) 1 M, Cat N° M1028; Azul de tripano, Cat N° T-8154, Cámara de conteo celular (Bright-line 35,962-9).

De PAA laboratories GmbH: suero de ternero fetal (FCS), Cat N° A15-043.

De Gilson: pipetas que varían de 10 µl a 1.000 µl.

De Hereaus; incubador Celular de CO₂ Hera Cell.

De Medical Air Technology; cabina de seguridad microbiológica de clase II BioMat².

De Bachem: Hormona estimuladora de Melanocitos α α -MSH, Cat N° H1075, usada como un control positivo.

TAMPONES

Tampón de estimulación (según el protocolo AlphaSreen™): HBSS complementado con IBMS 0,5 mM, HEPES 5 mM, BSA 0,1 % (p/v) y MgCl₂ 10 mM.

- 5 Tampón de lisis (según el protocolo AlphaSreen™): solución HEPES 5 mM complementado con BSA 0,1 % (p/v) y Tween-20 0,3 % (v/v).

Mezcla de detección (según el protocolo AlphaSreen™): tampón de lisis complementado con el AMPc biotinilado (10 nM) y perlas Donadoras (10 μ g/ml) según se proporcionan en el kit de ensayo de AMPc AlphaSreen™.

CONSUMIBLES

- 10 De Fisher: Placas de ensayo de 384 pocillos de superficie sin unión, Cat N° DPS-172.020Q.

De Costar: Pipetas estériles de volúmenes de 2 a 50 ml, puntas estériles de P10 hasta P1.000; Depósitos estériles, Cat N° 4878; tapa con abertura de matraces T225, Cat N° 3001.

PREPARACIÓN DE COMPUESTOS

- 15 Para las metodologías de ensayo funcional Convencional de MCR1, MCR3 y MCR4 los compuestos se disolvieron inicialmente en DMSO para proporcionar una concentración de compuesto de 4 mM y después se diluyeron adicionalmente para el ensayo en tampón de estimulación para proporcionar concentraciones reales dos veces mayores que la deseada como la concentración de ensayo final.

CULTIVO CELULAR DIARIO

- 20 Las tres líneas celulares HEK, como se han detallado anteriormente en el presente documento, que expresan los subtipos de receptor humano MCR1, MCR3 o MCR4 se cultivaron en matraces de tapón con abertura T225 que contenían 50 ml de medio de crecimiento (DMEM complementado con FCS 10 % (v/v), L-Glutamina 2 mM, HEPES 25 mM y Geneticina 1,0 mg/ml) y se mantuvieron en un incubador celular a una temperatura de 37 °C y en un ambiente que contenía CO₂ 5 %. Las células se recogieron cuando alcanzaron el 80-90 % de confluencia retirando primero el medio de crecimiento existente y lavando después con PBS que se había pre-calentado a una temperatura de 37 °C. Este PBS se retiró después y se añadieron 5 ml de fluido de disociación celular al matraz. Los matraces se incubaron durante 5 minutos en un incubador celular ajustado a una temperatura de 37 °C y en un ambiente que contenía CO₂ al 5 % para separar las células. Las células se desalojaron del fondo del matraz administrando un golpe seco al matraz. Cuando las células se separaron, se añadió medio de crecimiento pre-calentado a una temperatura de 37 °C, las células se resuspendieron y se mezclaron suavemente para conseguir una suspensión celular sencilla por pipeteo. Esta suspensión celular se contó después usando una cámara de conteo celular y se usó para experimentación o se transfirió a un nuevo matraz T225 para perpetuar el cultivo celular.
- 30

PROCEDIMIENTO DE ENSAYO

- 35 El procedimiento de ensayo usado fue esencialmente como se describe en la metodología del kit AlphaSreen™ (www.perkinelmer.com), sin embargo, para facilitar el manejo del líquido todos los volúmenes de ensayo se doblaron.

En primer lugar, se transfirieron 10 μ l de las soluciones de compuesto de ensayo a la placa de ensayo 384 pocillos de superficie sin unión.

En segundo lugar, se recolectaron las células de ensayo como se ha descrito anteriormente.

- 40 (i) Para la metodología de ensayo funcional convencional de MCR1 se preparó una suspensión de células a 3×10^5 células/ml en tampón de estimulación (complementado con 10 μ l/ml de la solución de perlas aceptoras anti-AMPc proporcionadas en el kit de ensayo de AMPc AlphaSreen™);

- 45 (ii) Para la metodología de ensayo funcional convencional de MCR3 se preparó una suspensión de células a 5×10^4 células/ml en tampón de estimulación (complementado con 10 μ l/ml de la solución de perlas aceptoras anti-AMPc proporcionadas en el kit de ensayo de AMPc AlphaSreen™); y

(iii) Para la metodología de ensayo funcional convencional de MCR4 se preparó una suspensión de células a 1×10^5 células/ml en tampón de estimulación (complementado con 10 μ l/ml de la solución de perlas aceptoras anti-AMPc proporcionadas en el kit de ensayo de AMPc AlphaSreen™).

- 50 Posteriormente, se transfirieron 10 μ l de las suspensiones celulares a cada pocillo de la placa de ensayo de 384 pocillos de superficie sin unión. Las placas de ensayo se incubaron después en oscuridad a temperatura ambiente

durante 30 minutos.

En tercer lugar, la reacción de ensayo se terminó por la adición de 30 µl por pocillo de mezcla de detección. Las placas se incubaron durante una noche en oscuridad a temperatura ambiente antes de transferirlas al analizador de microplaca Fusión™-α para cuantificación.

5 (ii) METODOLOGÍA DE ENSAYO FUNCIONAL CONVENCIONAL DE MCR5 Y METODOLOGÍA DE ENSAYO FUNCIONAL MEJORADA DE MCR4 [PROTOCOLO DE ENSAYO D Y E RESPECTIVAMENTE]

CONCEPTO DE ENSAYO

La determinación de actividad del compuesto frente al subtipo del receptor MCR5 humano se llevó a cabo usando una línea celular de ovario de hámster Chimo inmortalizada (CHO-K1) que se había modificado por ingeniería genética para expresar de forma estable tanto el receptor MCR5 humano recombinante como un gen indicador de β-lactamasa (CHO-K1-MCR5-CRE-β-lactamasa). De forma similar, usando una metodología de ensayo mejorada se determinó también la actividad de los compuestos contra el subtipo de receptor MCR4 humano usando una línea celular CHO-K1 inmortalizada que se había modificado por ingeniería genética para expresar de forma estable tanto el receptor MCR4 humano recombinante como un indicador génico de β-lactamasa (CHO-K1-MC4R-CRE-β-lactamasa). Estas líneas celulares se modificaron por ingeniería genética usando protocolos similares a los descritos por Zaccolo y col (Zaccolo, M., (2000) Nature, 2(1); 25-29).

La activación inducida por compuesto de los receptores MCR5 o MCR4 en estas dos líneas celulares estimuló la producción y acumulación intracelular de la enzima β-lactamasa. La cantidad de enzima β-lactamasa producida fue directamente proporcional al grado al que el compuesto de ensayo activó los receptores MCR5 o MCR4 presentes en estas células y se cuantificó usando el kit de análisis indicador génico de β-lactamasa que está disponible en el mercado de Invitrogen Life Technologies. Una descripción en profundidad de esta tecnología y protocolos de ensayo está disponible del sitio web de Invitrogen (www.invitrogen.com). El protocolo enumerado posteriormente proporciona un resumen de esa metodología de ensayo.

La cantidad de enzima β-lactamasa producida por activación inducida por compuesto de los receptores MCR4 o MCR5 expresada en estas líneas celulares se cuantificó usando un lector de placas Ljl Biosystems Analyst™ HT 96.384 ajustado para excitar a una longitud de onda de 405 nm y medir la energía emitida a longitudes de onda de 450 nm y 530 nm. Las respuestas celulares se cuantificaron dividiendo la energía medida emitida a una longitud de onda de 450 nm por la energía medida emitida a una longitud de onda de 530 nm. El análisis de los datos se realizó posteriormente usando un programa de ajuste de curva y la potencia aparente del compuesto de ensayo (expresada como una CE₅₀ y definida como la concentración de compuesto eficaz que indujo el 50 % de la respuesta inducida por compuesto máxima) se extrapoló a partir de la curva ajustada.

MATERIALES

De Invitrogen: Medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) con Glutamax-1, Cat N° 32430-027; Aminoácidos no esenciales, Cat N° 1140-0.35; Geneticina (G418), Cat N° 10131-027; Tampón de disociación celular (basado en PBS sin enzimas), Cat N° 13151-014; Solución salina tamponada con fosfato (PBS) (sin Ca²⁺ ni Mg²⁺), Cat N° 14190-094; CCF4-AM, Cat N° K 1028; Solución de Pluronic F 127s (Solución B), Cat N° K 1026N; Solución de PEG 24 % y TR40 18 % (Solución C), Cat N° K1026N; Zeocina, Cat N° R250-05.

De Sigma: Suero de ternero fetal (FCS), Cat N° F7524; piruvato sódico, Cat N° S8636; N-(2-Hidroxietil)piperazin-N'-(ácido 2-etanosulfónico) (HEPES), Cat N° H0887; Dimetil sulfóxido (DMSO), Cat N° D-8418; Ciclohexamida, Cat N° C-7698; Solución de azul de tripano, Cat N° T-4424; Probenecid, Cat N° P8761; Albúmina de suero bovino (BSA), Cat N° A2153; Pluronic F-127, Cat N° 9003-11-6.

De Gilson: pipetas que varían de 10 µl a 1.000 µl.

De Hereaus; incubador celular de CO₂ Hera Cell.

De Medical Air Technology; cabina de seguridad Microbiológica BioMat² Clase II.

45 De Ljl Biosystems; lector de placa Analyst™ HT 96.384 ajustado para excitar a una longitud de onda de 405 nm y medir la energía emitida a longitudes de onda de 450 nm y 530 nm.

De Bachem: Hormona Estimuladora de Melanocitos α α-MSH, Cat N° H1075, usada como un compuesto de control positivo.

TAMPONES

50 Se disolvió CCF4-AM en DMSO 100 % para proporcionar una concentración de solución final de 1 mM. Esta solución se denominó Solución A.

Se disolvió Probenecid en NaOH 200 mM para proporcionar una concentración de solución final de 200 mM. Esta solución se denominó Solución D.

Composición de la solución de colorante de ensayo de β -lactamasa: para 1.072 μ l de solución de colorante de ensayo combinar: 12 μ l de Solución A, 60 μ l de Solución B, 925 μ l de Solución C y 75 μ l de Solución D.

5 CONSUMIBLES

De Greiner: Placas de ensayo de microplaca de fondo transparente negras de 384 pocillos, Cat N° 781091.

De Coster Pipetas Estériles de 2 hasta 50 ml de volumen, puntas estériles de P10 hasta P1.000; Depósitos estériles, Cat N° 4878; tapones con abertura de matraces T225, Cat N° 3001.

PREPARACIÓN DE COMPUESTOS

10 Para la metodología del ensayo funcional convencional de MCR5 todos los compuestos de ensayo se disolvieron inicialmente en DMSO para proporcionar una concentración de compuesto de 4 mM y después se diluyeron adicionalmente para el ensayo en PBS, que contenía DMSO 1,25 % v/v y BSA 0,1 % p/v, para proporcionar concentraciones reales 5 veces mayores que la deseada como la concentración de ensayo final.

15 Para la metodología del ensayo funcional mejorado de MCR4 todos los compuestos de ensayo se disolvieron inicialmente en DMSO para proporcionar una concentración de compuesto de 4 mM y después se diluyeron adicionalmente para el ensayo en PBS, que contenía DMSO 2,5 % v/v y pluronic F-127 0,05 % p/v, para proporcionar concentraciones reales 5 veces mayores que la deseada como la concentración de ensayo final.

CULTIVO CELULAR DIARIO

20 Las células se cultivaron en matraces de tapón con abertura T225 que contenían 50 ml de medio de crecimiento y se mantuvieron en un incubador celular a una temperatura de 37 °C y en un ambiente que contenía CO₂ al 5 %. La composición del medio de crecimiento para CHO-K1-MC5R-CRE- β -lactamasa fue DMEM al 90 % v/v complementado con: Glutamax-1, HEPES 25 mM, suero de ternera fetal 10 % v/v (FCS), piruvato sódico 1 mM, aminoácidos no esenciales 0,1 mM y geneticina 800 μ g/ml. Para CHO-K1-MC4R-CRE- β -lactamasa este medio de crecimiento se complementó adicionalmente con Zeocina 200 μ g/ml. Las células se recogieron cuando alcanzaron el 80-90 % de confluencia retirando primero el medio de crecimiento existente y lavando después con PBS que se había precalentado a una temperatura de 37 °C. Este PBS se retiró después y se añadieron 5 ml de fluido de disociación celular al matraz. Estas células se incubaron durante 5 minutos en un incubador celular ajustado a una temperatura de 37 °C y en un ambiente que contenía CO₂ al 5 % para separar las células. Cuando las células se separaron, se añadió medio de crecimiento pre-calentado, las células se resuspendieron y se mezclaron suavemente para conseguir una suspensión celular sencilla por pipeteo. Esta suspensión celular se usó después para experimentación o se transfirió a un matraz T225 nuevo para perpetuar el cultivo celular.

PROCEDIMIENTO DE ENSAYO

35 El primer día del ensayo las células se recogieron como se ha descrito anteriormente. Para la metodología de ensayo funcional convencional de MCR5 se preparó una suspensión de células a $3,33 \times 10^5$ células/ml en medio de crecimiento modificado, que contenía FCS 1 % en lugar de 10 %, y se añadieron 30 μ l de esta suspensión celular a cada pocillo de una placa de ensayo de Microplaca de fondo transparente μ negra de 384 pocillos Greiner.

40 Para la metodología de ensayo funcional mejorado de MCR4 se preparó una suspensión de células a 2×10^5 células/ml en medio de crecimiento modificado, que contenía FCS al 5 % en lugar del 10 %, y se añadieron 40 μ l de esa suspensión celular a cada pocillo de una placa de ensayo de Microplaca de fondo transparente μ negra de 384 pocillos Greiner.

Para cada ensayo las placas celulares se devolvieron después a un incubador celular mantenido a una temperatura de 37 °C y en un ambiente que contenía CO₂ al 5 % durante una noche antes de realizar el ensayo el segundo día del ensayo.

45 El segundo día del ensayo para la metodología de ensayo funcional convencional de MCR5 la placa celular se retiró del incubador celular y se añadieron 10 μ l de una solución de ciclohexamina 5 μ M (preparada en PBS con DMSO 5 % v/v) a cada pocillo de la placa de ensayo. Para la metodología de ensayo funcional mejorada de MCR4 la solución de ciclohexamida no se añadió. Posteriormente, se transfirieron 10 μ l de la solución del compuesto de ensayo a la placa de ensayo. La placa de ensayo se transfirió después a un incubador celular, ajustado a 37 °C y en un ambiente que contenía CO₂ al 5 % y se dejó durante 4 horas para la metodología de ensayo mejorado de MCR4 o 5 horas para la metodología de ensayo convencional de MCR5. Después de este periodo de incubación la placa se retiró del incubador, se añadieron 10 μ l de la solución de colorante de ensayo de β -lactamasa a cada pocillo y después la placa se devolvió al incubador celular. Después de un periodo de incubación adicional de 60 minutos para la metodología de ensayo mejorado de MCR4 o 90 minutos para la metodología de ensayo convencional de MCR5 las placas se retiraron del incubador y se transfirieron al lector de placa Ljl Biosystems Analyst™ H T 96.384

para cuantificación.

OBESIDAD

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse junto con agentes farmacéuticos para el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos relacionados con la obesidad. Por lo tanto, también se proporcionan composiciones (o medicamentos) para su uso en el tratamiento de obesidad que incluyen compuestos de la presente invención en combinación con agentes anti-obesidad. Los agentes anti-obesidad adecuados incluyen antagonistas del receptor cannabinoide 1 (CB-1) (tal como rimonabant), inhibidores de proteína de transferencia de triglicéridos microsomales/secreción de apolipoproteína B (apo-B/MTP) (en particular, inhibidores de MTP selectiva de intestino, tales como edipatapida o dirlotapida), inhibidores de 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa-1 (11 β -HSD de tipo 1), péptido YY₃₋₃₆ y análogos del mismo, agonistas de colecistoquinina-A (CCK-A), inhibidores de la captación de monoamina (tales como sibutramina), agentes simpatomiméticos, agonistas del receptor β_3 adrenérgico, agonistas de receptor de dopamina (tales como bromocriptina), análogos del receptor de la hormona estimuladora de melanocitos, agonistas de receptor de 5HT_{2c}, antagonistas de hormona concentradora de melanina, leptina (la proteína OB), análogos de leptina, agonistas del receptor de leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasa (tales como tetrahidrolipstatina, es decir orlistat), agentes anoréxicos (tales como un agonista de bombesina), antagonistas del receptor de Neuropeptido Y (en particular antagonistas del receptor de NPY-5), agentes tiromiméticos, deshidroepiandrosterona o un análogo de la misma, agonistas o antagonistas del receptor de glucocorticoides, antagonistas del receptor de orexina, agonistas del receptor de péptido de tipo glucagón 1, factores neurotróficos ciliares (tales como Axokine™ disponible de Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY y Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), inhibidores de proteína relacionada con agouti humano (AGRP), antagonistas del receptor de grelina, antagonistas o agonistas inversos del receptor de histamina 3, agonistas del receptor de neuromedina U y similares. Otros agentes anti-obesidad, incluyendo los agentes preferidos expuestos posteriormente en el presente documento, se conocen bien o resultarán fácilmente evidentes a la luz de la divulgación presente, para un experto habitual en la materia. Los compuestos de la presente invención pueden también administrarse en combinación con un compuesto de origen natural que actúa para reducir los niveles de colesterol en plasma. Tales compuestos de origen natural se denominan habitualmente nutracéuticos e incluyen, por ejemplo extracto de ajo, extractos de la planta Hoodia y niacina.

Especialmente se prefieren agentes anti-obesidad seleccionados del grupo que consiste en antagonistas de CB-1, inhibidores de MTP selectivos de intestino, orlistat, sibutramina, bromocriptina, efedrina, leptina, Péptido YY₃₋₃₆ y análogos del mismo y seudofedrina. Preferentemente, los compuestos de la presente invención y terapias de combinación para el tratamiento de obesidad y afecciones relacionadas se administran junto con ejercicio y una dieta sensata.

Los antagonistas preferidos de CB-1 incluyen Rimonabant (SR141716A también conocido por el nombre comercial Acomplia™ disponible de Sanofi-Synthelabo) descrito en la Patente de Estados Unidos N° 5.624.941; y compuestos descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 5.747.524, 6.432.984 y 6.518.264; las Publicaciones de Patente de Estados Unidos N° US2004/0092520, US2004/0157839, US2004/0214855 y US2004/0214838; Solicitud de Patente de Estados Unidos N° de Serie10/971599 presentada el 22 de octubre de 2004; y Publicaciones de Patente de PCT N° WO 02/076949, WO 03/075660, WO04/048317, WO04/013120 y WO 04/012671.

Los inhibidores de MTP selectivos de intestino preferidos incluyen dirlotapida descrita en la Patente de Estados Unidos N° 6.720.351; 4-(4-(4-(4-((2-((4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)-2-(4-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)piperazin-1-il)fenil)-2-sec-butil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona (R103757) descrita en las Patentes de Estados Unidos N° 5.521.186 y 5.929.075; e implitapida (BAY 13-9952) descrita en la Patente de Estados Unidos N° 6.265.431.

Otros agentes anti-obesidad representativos para su uso en las combinaciones, composiciones farmacéuticas y procedimientos de la invención pueden prepararse usando procedimientos conocidos para un experto en la materia, por ejemplo; sibutramina puede prepararse como se ha descrito en la Patente de Estados Unidos N° 4.929.629; bromocriptina puede prepararse como se ha descrito en las Patentes de Estados Unidos N° 3.752.814 y 3.752.888; orlistat puede prepararse como se ha descrito en las Patentes de Estados Unidos N° 5.274.143; 5.420.305; 5.540.917 y 5.643.874 y PYY₃₋₃₆ (incluyendo análogos) puede prepararse como se describe en la Publicación de Estados Unidos N° 2002/0141985 y el documento WO 03/027637.

Consumo de alimentos

La siguiente exploración puede usarse para evaluar la eficacia de los compuestos de ensayo para inhibir el consumo de alimentos en ratas Sprague-Dawley después de un ayuno durante una noche.

Las ratas macho Sprague-Dawley pueden obtenerse de Charles River Laboratories, Inc. (Wilmington, MA). Las ratas se alojan individualmente y se alimentan con pienso en polvo. Se mantienen en un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad y reciben alimento y agua a voluntad. Los animales se aclimatan al vivario durante un período de una semana antes de que se realice el ensayo. El ensayo se completa durante la parte de luz del ciclo.

Para realizar la exploración de eficacia del consumo de alimentos, las ratas se transfieren a jaulas de ensayo

individuales sin alimentos la tarde anterior al ensayo y se mantiene a las ratas en ayunas durante una noche. Después del ayuno de una noche, se dosifica a las ratas la siguiente mañana con vehículo o compuestos de ensayo. Se dosifica un antagonista conocido (3 mg/kg) como un control positivo y un grupo de control recibe solamente vehículo (sin compuesto). Los compuestos de ensayo se dosifican a intervalos entre 0,1 y 100 mg/kg dependiendo del compuesto. El vehículo convencional es metilcelulosa 0,5 % (p/v) en agua y la vía convencional de administración es oral. Sin embargo, pueden usarse diferentes vehículos y vías de administración para acomodar diversos compuestos cuando se requiera. Se proporciona alimento a las ratas 30 minutos después de la dosificación y el sistema de consumo de alimentos automático Oxymax (Columbus Instruments, Columbus, Ohio) se inicia. El consumo de alimentos de ratas individuales se registra continuamente a intervalos de 10 minutos durante un período de dos horas. Cuando se requiera, se registra el consumo de alimentos manualmente usando una escala electrónica; el alimento se pesa cada 30 minutos después de proporcionarse el alimento hasta cuatro horas después de proporcionarse el alimento. La eficacia del compuesto se determina comparando el patrón de consumo de alimentos de ratas tratadas con compuesto con el vehículo y el control positivo convencional.

Administración e Intervalos de Dosificación

Los compuestos de fórmula (I) deberían evaluarse con respecto a sus propiedades biofarmacéuticas, tales como por ejemplo, solubilidad, estabilidad en solución (a lo largo de un intervalo de pH), nivel de dosis probable y permeabilidad, para seleccionar las formas de dosificación más apropiadas y vías de administración consideradas apropiadas para el tratamiento de la indicación deseada. Las evaluaciones biofarmacéuticas preliminares han indicado que algunos compuestos de acuerdo con la presente invención pueden adecuarse especialmente para administración mediante la vía oral (incluyendo bucal y sublingual) o la vía intranasal. Por ejemplo la vía oral sublingual o intranasal puede ser adecuada para el compuesto de los Ejemplos 1 y 5, prefiriéndose la vía oral sublingual. Otros compuestos pueden ser más adecuados para cualquier forma de administración oral, tal como por ejemplo el compuesto del Ejemplo 9.

Por lo tanto de acuerdo con una realización adicional la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula general I como se ha definido anteriormente en el presente documento, preferentemente el compuesto de los Ejemplos 1 y 5, formulados para suministro sublingual.

Los compuestos de la invención pretendidos para su uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos. Estos pueden obtenerse, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos o películas por procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado por evaporación. Puede usarse secado por microondas o radiofrecuencia para este propósito.

Pueden administrarse solos o en combinación con uno o más compuestos adicionales de la invención o en combinación con uno o más fármacos adicionales (o como cualquier combinación de los mismos). Generalmente, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto o los compuestos de la invención. La selección de excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente en la solubilidad y estabilidad y la naturaleza de la forma farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el suministro de compuestos de la presente invención y procedimientos para su preparación resultarán fácilmente evidentes para los expertos en la materia. Tales composiciones y procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995).

Puede emplearse cualquier vía adecuada de administración para proporcionar a un mamífero, especialmente un ser humano una dosificación eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, pueden emplearse oral (incluyendo administración bucal y sublingual), rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal y similares. Las formas farmacéuticas incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, pomadas, aerosoles y similares. Preferentemente se administran compuestos de fórmula (I) por vía oral o vía intranasal.

La dosificación eficaz de principio activo empleada puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, el modo de administración, la afección a tratar y la gravedad de la afección que se trata. Dicha dosificación puede determinarse fácilmente por un experto en la materia.

Para el tratamiento de disfunción sexual se proporcionan compuestos de la presente invención en un intervalo de dosis de aproximadamente 0,001 miligramos (mg) a aproximadamente 1000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 500 mg, más preferentemente de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg, incluso más preferentemente de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 50 mg y especialmente de aproximadamente 0,002 mg a aproximadamente 25 mg por kilogramo de peso corporal, preferentemente como una dosis sencilla por vía oral o como una pulverización nasal. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 1000 mg, mientras que una dosis intravenosa puede requerir solamente de aproximadamente 0,001 mg hasta aproximadamente 100

mg. La dosis diaria total puede administrarse en dosis sencillas o divididas y puede, a discreción del médico, quedar fuera del intervalo típico proporcionado en el presente documento.

5 Cuando se trata la obesidad, junto con diabetes y/o hiperglucemia, o solamente, se obtienen resultados generalmente satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran a una dosificación diaria de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 1000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 500 mg, más preferentemente de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 100 mg y especialmente de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal del animal, preferentemente proporcionados en una dosis sencilla o en dosis divididas de dos a seis veces al día o en forma de liberación prolongada. En el caso de un adulto humano de 70 kg, la dosis diaria total generalmente será de 10 aproximadamente 0,7 mg hasta aproximadamente 3500 mg. Este régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

15 Cuando se trata de diabetes mellitus y/o hiperglucemia, así como otras enfermedades o trastornos para los que los compuestos de fórmula I son útiles, se obtienen resultados generalmente satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran a una dosificación diaria de aproximadamente 0,001 mg hasta aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal del animal, preferentemente proporcionados en una dosis sencilla o en dosis divididas de dos a seis veces al día o en una forma de liberación prolongada. En el caso de un adulto humano de 70 kg, la dosis diaria total generalmente será de aproximadamente 0,07 mg hasta aproximadamente 350 mg. Este régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

20 Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 65 kg a 70 kg. El médico será capaz de determinar fácilmente las dosis para sujetos cuyo peso queda fuera de este intervalo, tales como niños y ancianos.

ADMINISTRACIÓN ORAL

25 Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede incluir deglución, de modo que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal y/o administración bucal, lingual o sublingual por la que el compuesto entra directamente en el flujo sanguíneo desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen sistemas sólidos, semisólidos y líquidos tales como comprimidos, cápsulas duras o blandas que contienen multi o nano partículas, líquidos o polvos; pastillas (incluyendo rellenas de líquido); pastillas masticables; geles; formas farmacéuticas de dispersión rápida; películas; óvulos; pulverizaciones; y parches bucales/mucoadhesivos.

30 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires; tales formulaciones pueden emplearse como rellenos en cápsulas blandas o duras (preparadas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse por la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobrecito, también pueden prepararse por la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobrecito.

35 Los compuestos de la invención también pueden usarse en formas farmacéuticas de rápida disolución, rápida desintegración tales como las descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 por Liang y Chen (2001).

40 Para formas farmacéuticas de comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede componer de 1 % en peso a 80 % en peso de la forma farmacéutica, más típicamente de 5 % en peso al 60 % en peso de la forma farmacéutica. Además del fármaco, los comprimidos generalmente contienen un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen glicolato de almidón sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metil celulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. Generalmente, el disgregante comprenderá de 1 % en peso a 25 % en peso, preferentemente de 5 % en peso a 20 % en peso de la forma farmacéutica.

45 Generalmente se usan aglutinantes para transmitir cualidades cohesivas a una formulación de comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropil celulosa e hidroxipropil metilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhídrido y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y dihidrato de fosfato cálcico dibásico.

50 Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales como lauril sulfato sódico y polisorbato 80 y emolientes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender de 0,2 % en peso a 5 % en peso del comprimido y los emolientes pueden comprender de 0,2 % en peso a 1 % en peso del comprimido.

Los comprimidos también contienen generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato cálcico,

estearato de cinc, estearil fumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato sódico. Los lubricantes generalmente comprenden de 0,25 % en peso a 10 % en peso, preferentemente de 0,5 % en peso a 3 % en peso del comprimido.

5 Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, agentes saporíferos, conservantes y agentes enmascaradores del sabor.

Los comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente 80 % de fármaco, de aproximadamente 10 % en peso a aproximadamente 90 % en peso de aglutinante, de aproximadamente 0 % en peso a aproximadamente 85 % en peso de diluyente, de aproximadamente 2 % en peso a aproximadamente 10 % en peso de disgregante y de aproximadamente 0,25 % en peso a aproximadamente 10 % en peso de lubricante.

10 Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o por rodillo para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o partes de mezclas pueden como alternativa granularse húmedas, secas o en fusión, congelarse en fusión o extruirse antes de comprimirse. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar revestida o no revestida; puede incluso estar encapsulada.

15 La formulación de comprimidos se analiza en *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Vol. 1, por H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

20 Las películas orales consumibles para uso humano o veterinario son típicamente formas farmacéuticas de película fina solubles en agua o hinchables en agua flexibles que pueden disolverse rápidamente o ser mucoadhesivas y típicamente comprenden un compuesto de fórmula I, un polímero formador de película, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un plastificador, un estabilizador o emulsionante, un agente modificador de viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.

25 El compuesto de fórmula I puede ser soluble en agua o insoluble. Un compuesto soluble en agua típicamente comprende de 1 % en peso a 80 % en peso, más típicamente de 20 % en peso a 50 % en peso, de los solutos. Compuestos menos solubles pueden comprender una proporción mayor de la composición, típicamente hasta 88 % en peso de los solutos. Como alternativa, el compuesto de fórmula I puede estar en forma de perlas de multipartículas.

El polímero formador de película puede seleccionarse de polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos y típicamente está presente en el intervalo de 0,01 a 99 % en peso, más típicamente en el intervalo de 30 a 80 % en peso.

30 Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, saporíferos y potenciadores del sabor, conservantes, agentes estimuladores salivales, agentes de enfriamiento, codisolventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes formadores de volumen, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes enmascaradores del sabor.

Las películas de acuerdo con la invención típicamente se preparan por secado de evaporación de películas acuosas finas que revisten un soporte de apoyo fracturable o papel. Esto puede realizarse en un horno de secado o túnel, típicamente un secador revestido combinado o por liofilización o vacío.

35 Las formulaciones sólidas para administración oral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, prolongada, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

40 Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención se describen en la Patente de Estados Unidos N° 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y revestidas se encuentran en *Pharmaceutical Technology On-line*, 25(2), 1-14 por Verma y col (2001). El uso de goma de mascar para conseguir liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

ADMINISTRACIÓN PARENTERAL

45 Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

50 Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferentemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse de forma más adecuada como una solución estéril no acuosa o como una forma seca para usarse junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril sin pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, puede conseguirse fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas para los expertos en la

materia.

La solubilidad de compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

- 5 Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, prolongada, por pulsos, controlada, dirigida y programada. Por lo tanto los compuestos de la invención pueden formularse como una suspensión o como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para administración como un depósito implantado que proporciona liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen endoprótesis vasculares revestidas con fármaco y semisólidos y suspensiones que comprenden microesferas de ácido poli (D-láctico-co-glucólico) (PGLA) cargadas con fármaco.

ADMINISTRACIÓN TÓPICA

- 15 Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía tópica, (intra) dérmica, o transdérmica a la piel o mucosa. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos de uso externo, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de penetración, véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 por Finin y Morgan (octubre de 1999).

- 20 Otros medios de administración tópica incluyen suministro por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.).

Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, prolongada, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

ADMINISTRACIÓN INHALADA/INTRNASAL

- 25 Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa o como una partícula de componente mixto, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tal como fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco o como un pulverizador de aerosol desde un depósito presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente un atomizador que usa electrodinámica para producir una bruma fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano o como gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosán o ciclodextrina.

- 35 El depósito presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del compuesto o los compuestos de la invención que comprenden, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o prolongar la liberación del principio activo, un propulsor o propulsores como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como sorbitán trioleato, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

- 40 Antes de su uso en una formulación de polvo seco o de suspensión, el producto farmacológico se microniza a un tamaño adecuado para suministro por inhalación (típicamente menor de 5 micrómetros). Esto puede conseguirse por cualquier procedimiento de desmenuzamiento apropiado, tal como molienda en chorro espiral, molienda de chorro de lecho fluido, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización de alta presión o secado por pulverización.

- 45 Las cápsulas (preparadas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa, blisters y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla de polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento tal como *l*-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhídrida o en forma del monohidrato, preferentemente lo segundo. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

- 50 Una formulación de solución adecuada para su uso en un atomizador que usa electrodinámica para producir una bruma fina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por accionamiento y el volumen de accionamiento puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Los disolventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

- 55 Pueden añadirse saporíferos adecuados, tales como mentol y levomentol o edulcorantes, tales como sacarina o

sacarina sódica, a las formulaciones de la invención pretendidas para administración inhalada/intranasal.

Las formulaciones para administración inhalada/intranasal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, prolongada, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

- 5 En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que suministra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención se disponen típicamente para administrar una dosis medida o "descarga" que contiene de 0,001 mg a 10 mg del compuesto de fórmula (I). La dosis diaria global típicamente estará en el intervalo de 0,001 mg a 40 mg que puede administrarse en una dosis única o, más habitualmente, como dosis divididas a lo largo del día.

10 ADMINISTRACIÓN RECTAL/INTRAVAGINAL

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero pueden usarse diversas alternativas según sea apropiado.

- 15 Las formulaciones para administración rectal/vaginal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, prolongada, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

ADMINISTRACIÓN OCULAR/ÓTICA

- 20 Los compuestos de la invención pueden administrarse también directamente al ojo o al oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión micronizada o solución en solución salina estéril, con pH ajustado, isotónica. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y ótica incluyen pomadas, geles, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas de partículas o vesículas, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, polivinilalcohol, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metil celulosa o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelan, pueden incorporarse junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también pueden suministrarse por iontoforesis.

- 25 Las formulaciones para administración ocular/ótica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, prolongada, por pulsos, controlada, dirigida o programada.

OTRAS TECNOLOGÍAS

- 30 Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de la misma o polímeros que contienen polietilenglicol, para mejorar su solubilidad, tasa de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos anteriormente mencionados de administración.

- 35 Se ha descubierto que los complejos de ciclodextrina-fármaco, por ejemplo, son generalmente útiles para la mayoría de las formas farmacéuticas y vías de administración. Pueden usarse complejos tanto de inclusión como no de inclusión. Como una alternativa a formación de complejos directa con el fármaco, puede usarse la ciclodextrina como un aditivo auxiliar, es decir como un vehículo, diluyente o solubilizador. Se usan de forma más habitual para estos fines alfa, beta y gamma-ciclodextrinas, ejemplos de las cuales pueden encontrarse en las solicitudes de patente internacional N° WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

40 EQUIPO DE HERRAMIENTAS

En la medida en que puede ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, para el fin de tratar una enfermedad o afección particular, está dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con la invención, pueden combinarse de forma conveniente en forma de un kit adecuado para coadministración de las composiciones.

- 45 Por lo tanto el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención y medios para conservar de forma separada dichas composiciones, tales como un depósito, frasco dividido o paquete de papel de aluminio dividido. Un ejemplo de un kit tal es el envase de blíster familiar usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

- 50 El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas farmacéuticas, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a intervalos de dosificación diferentes o para titular las composiciones separadas entre sí. Para ayudar a la conformidad, el kit típicamente comprende instrucciones para la administración y puede proporcionarse con un llamado recordatorio.

Para evitar dudas, las referencias en el presente documento a "tratamiento" incluyen referencias a tratamiento

curativo, paliativo y profiláctico.

La invención se ilustra por los siguientes ejemplos no limitantes en los que se usan las siguientes abreviaturas y definiciones:

Abreviaturas

| | | |
|----|--------------|---|
| 5 | APCI | espectro de masas de ionización química a presión atmosférica |
| | $[\alpha]_D$ | rotación específica a 587 nm. |
| | Arbocel® | agente de filtro |
| | δ | desplazamiento químico |
| | d | Doblete |
| 10 | dd | doble doblete |
| | CG-EM | cromatografía de gases-espectrometría de masas |
| | HPLC | cromatografía líquida de alto rendimiento |
| | HRMS | espectro de masas de alta resolución |
| | CL-EM | cromatografía líquida-espectrometría de masas |
| 15 | LRMS | espectrometría de masas de baja resolución |
| | m | Multiplete |
| | min | Minutos |
| | m/z | pico de espectro de masas |
| | RMN | resonancia magnética nuclear |
| 20 | MPa (psi) | Megapascuales (libras por pulgada cuadrada) |
| | q | Cuartete |
| | s | Singlete |
| | t | Triplete |

Por conveniencia sintética aunque en muchos casos se han aislado compuestos inicialmente en sus formas de base libre, a menudo éstos se han convertido en sus sales clorhidrato correspondientes para propósitos de identificación analítica. Para evitar dudas ambas formas de base libre y sal de HCl se consideran proporcionadas en el presente documento.

Datos cristalográficos de Rayos X

Se obtuvieron materiales cristalinos para cuatro compuestos como se indica a continuación: (1) El compuesto del Ejemplo 5 se disolvió a reflujo en i-PrOH/MeCN/AcOH 90:5:5 y después la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente para formar un material cristalino que puede aislarse para análisis adicional; (2) el compuesto de la Preparación 16 se disolvió a reflujo en MeCN/THF 95:5 y después la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente para formar un material cristalino que puede aislarse para análisis adicional; (3) el compuesto de la Preparación 22b se disolvió en EtOAc caliente, después se añadió pentano hasta el punto de turbidez y después la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente para formar un material cristalino que puede aislarse para análisis adicional; y (4) para clorhidrato de (3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-N-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxamida, se obtuvo material cristalino a partir de EtOH/i-Pr₂O por metodología de difusión de vapor.

La esteereoquímica del material cristalino obtenido para estos cuatro compuestos se determinó usando cristalografía de rayos X. Se ilustran representaciones de la estructura 3D de estos compuestos en las Figuras 3, 4, 5 y 6 más adelante en el presente documento.

La Figura 3 ilustra una representación gráfica de ORTEP con elipsoides térmicos trazados al nivel de confianza del 50% para la unidad asimétrica de la estructura cristalina del compuesto del Ejemplo 5.

La Figura 4 ilustra una representación gráfica de ORTEP con elipsoides térmicos trazados al nivel de confianza del 50% para la unidad asimétrica de la estructura cristalina del compuesto de la Preparación 16.

La Figura 5 ilustra una representación gráfica de ORTEP con elipsoides térmicos trazados al nivel de confianza del 50% para la unidad asimétrica de la estructura cristalina del compuesto de la Preparación 22b.

La Figura 6 ilustra una representación gráfica de ORTEP con elipsoides térmicos trazados al nivel de confianza del 50% para la unidad asimétrica de la estructura cristalina clorhidrato de (3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-N-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxamida. El desorden del anillo de difluorofenilo y del anillo de fenilo se han omitido por motivos de claridad.

Los datos cristalográficos de rayos X para el compuesto de Ejemplo 5 (en el que R¹ = fenilo, R² = OH, R³ = Bu^t y R⁴ y R⁵ = F) ilustran: la relación *cis* relativa de los sustituyentes metilo en el anillo de piperidina; la estructura *cis* de R² para los sustituyentes metilo en el anillo de piperidina; la estructura *trans* relativa para los grupos en las posiciones C3 y C4 del anillo de pirrolidina; y la configuración absoluta en C3 y C4 del anillo de pirrolidina.

Los datos cristalográficos de rayos X para el compuesto intermedio de la Preparación 16 (en la que R¹ = fenilo y R² =

OH) ilustran: la relación *cis* relativa de los sustituyentes metilo en el anillo de piperidina y la estructura *cis* de R² para los sustituyentes metilo en el anillo de piperidina. El compuesto de la Preparación 16 es un precursor directo para el compuesto del Ejemplo 5. Los datos de rayos X confirman que no hay interconversión estereoquímica en el anillo de piperidina en la reacción posterior del compuesto de la Preparación 16 y del compuesto de la Preparación 1 para formar el compuesto del Ejemplo 5.

Los datos cristalográficos de rayos X para el compuesto intermedio de la Preparación 22b (en la que R³ = Bu^t y R⁴ y R⁵ = F) ilustran: la estructura *trans* relativa para los grupos en las posiciones C3 y C4 del anillo de pirrolidina; y (en virtud de la configuración absoluta conocida del resto benciloxazolidinona) la configuración absoluta en C3 y C4. El compuesto intermedio de la Preparación 22b se hidroliza para proporcionar el compuesto intermedio de la Preparación 1 que es un precursor directo para el compuesto final del Ejemplo 5. Los datos de rayos X confirman que no hay interconversión estereoquímica en el anillo de pirrolidina en procedimiento sintético para la conversión del intermedio de la Preparación 22b en el intermedio de la Preparación 16 y su reacción posterior con el intermedio de la Preparación 1 para formar el compuesto final del Ejemplo 5.

La configuración absoluta y relativa del compuesto de la Preparación 53 se determinó mediante su conversión en clorhidrato de (3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-N-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxamida. Esta conversión se alcanzó por:

- (i) Reacción del compuesto de la Preparación 53 con (*R*)-(+)- α -metilbencilamina en presencia de clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol en tetrahidrofurano a temperatura ambiente para formar (3R,4S)-3-(2,4-difluorofenil)-4-(((1R)-1-feniletil)amino)carbonilpirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo;
- (ii) Desprotección de Boc por tratamiento de una solución de (3R,4S)-3-(2,4-difluorofenil)-4-(((1R)-1-feniletil)amino)carbonilpirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en diclorometano con una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano a temperatura ambiente para formar clorhidrato de (3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-N-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxamida. Los datos cristalográficos de rayos X para clorhidrato de (3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-N-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxamida demostraron tanto la relación *trans* relativa de los sustituyentes C3 y C4 del anillo de pirrolidina como también la configuración absoluta en C3 y C4 del anillo de pirrolidina. Se ilustra la representación de la estructura en 3D de éste en la Figura 6 más adelante en el presente documento.

Las estereoquímicas ilustradas para los compuestos restantes en los Ejemplos y Preparaciones se han asignado en base a los precedentes estereoquímicos establecidos en la síntesis de los compuestos del Ejemplo, Preparación 22b, Preparación 16 y Preparación 53 como se ha descrito anteriormente en el presente documento. La excepción a esto, es el compuesto del Ejemplo 7 que tiene una estructura *cis* en las posiciones 3 y 4 del anillo de pirrolidina.

Los datos de difracción de rayos X para los monocristales de los compuestos del Ejemplo 5 y Preparaciones 16 y 22b se registraron a temperatura ambiente usando un difractor detector de área Bruker AXS SMART-APEX CCD (Radiación Mo K α). La intensidades se integraron de varias series de exposiciones usando la metodología descrita en software SMART v5.622 (control) y SAINT v6.02 (integración), Bruker AXS Inc., Madison, WI 1994. Cada exposición cubrió 0,3 ° en ω , con un tiempo de exposición de 60 s (Ejemplo 5), 10 s (Preparación 16) o 120 s (Preparación 22b) y los ajustes totales de datos fueron: más de una esfera (Ejemplo 5); semiesfera (Preparaciones 16 y 22b). Los ajustes de datos se corrigieron para absorción, usando el procedimiento multibarridos, como se describe en SADABS, programa para el ajuste y corrección de datos del detector de área, G. M. Sheldrick, University of Göttingen, 1997 (basado en el procedimiento de R. H. Blessing, Acta Cryst. 1995, A51, 33-38).

Los datos de difracción de rayos X para el cristal de clorhidrato de (3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-N-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxamida se registraron a 100 K usando un difractor detector de área (Bruker AXS SMART-APEX CCD) (Radiación Mo K α) equipado con una Criocorriente de Nitrógeno Líquido Serie 700 de Oxford Cryosystems. Las intensidades se integraron de diversas series de exposiciones (como se ha descrito anteriormente en el presente documento). Cada exposición cubrió 0,3 ° en ω , con un tiempo de exposición de 60 s y el conjunto de datos totales fue más de una esfera. El conjunto de datos se corrigió para absorción usando el procedimiento multibarridos (como se ha detallado anteriormente en el presente documento).

Las estructuras cristalinas se disolvieron con éxito por procedimientos directos usando SHELXS-97, (como se ha descrito en SHELXS-97. Programa para solución de estructura cristalina. G. M. Sheldrick, University of Göttingen, Alemania, 1997, publicación 97-2) en: Grupo Espacial P2₁ (Ejemplo 5); Grupo Espacial Pna2₁ (Preparación 16); Grupo Espacial P2₁2₁2₁ (Preparación 22b y clorhidrato de (3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-N-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxamida) y todos los átomos distintos de hidrógeno en las unidades asimétricas se localizaron a partir de los mapas de densidad electrónica resultantes. A partir de estos mapas y refinamientos estructurales posteriores se descubrió que: había un catión y un ión cloruro en la unidad asimétrica para el compuesto del Ejemplo 5 (como se ilustra en la Figura 3); había una molécula del compuesto de la Preparación 16 en la unidad asimétrica (como se ilustra en la Figura 4); había una molécula del compuesto de la Preparación 22b en la unidad asimétrica (como se ilustra en la Figura 5); y que había un catión clorhidrato de (3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-N-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxamida y un anión cloruro en la unidad asimétrica (como se ilustra en la Figura 6).

Para los cuatro cristales evaluados, las coordenadas de los átomos distintos de hidrógeno se refinaron frente a los datos de difracción por el procedimiento de mínimos cuadrados usando SHELXL-97 (como se describe en SHELXL-97. Programa para refinamiento de estructura cristalina. G. M. Sheldrick, University of Göttingen, Alemania, 1997, publicación 97-2) cada uno con parámetros de desplazamiento anisotrópico.

5 Para el cristal del Ejemplo 5, las posiciones del hidroxilo y átomos de hidrógeno N-H+ se localizaron a partir del mapa de diferencia de Fourier y sus coordenadas se refinaron con restricciones situadas en los ángulos y distancias de enlace O-H y N-H respectivos, de manera que los grupos restantes mantuvieron una geometría idealizada. Los átomos de hidrógeno restantes se situaron en posiciones calculadas y se refinaron con un modelo direccional y todos los átomos de hidrógeno se refinaron con parámetros de desplazamiento isotrópicos. La configuración absoluta para la estereoquímica del catión para el compuesto del Ejemplo 5 se determinó directamente de los datos de difracción de rayos X por el procedimiento de Flack.(como se detalla en H. D. Flack, Acta Cryst. 1983, A39, 876-881). El parámetro de Flack refinado final fue 0,00(5) para el enantiómero representado en la Figura 3.

15 Para el cristal de la Preparación 16, la posición de los átomo de hidrógeno de hidroxilo y amina se localizaron a partir de un mapa de diferencia de Fourier y sus coordenadas se refinaron con restricciones situadas en las distancias y ángulos de los enlaces N-H y O-H respectivos, de manera que el grupo restante mantuvo una geometría idealizada. Los átomos de hidrógeno restantes estaban situados en posiciones calculadas y se refinaron con un modelo direccional y todos los átomos de hidrógeno se refinaron con parámetros de desplazamiento isotrópico.

20 Para el cristal de la Preparación 22b, los átomos de hidrógeno se situaron en posiciones calculadas y se refinaron con un modelo direccional y todo con parámetros de desplazamiento isotrópico. La estereoquímica absoluta del compuesto de la Preparación 22b no se pudo determinar directamente de los datos de difracción. Sin embargo, esta estructura cristalina estableció que la configuración pudo ser solo una de un par de enantiómeros (tanto la mostrada en la Figura 5 o su imagen especular con todos los centros quirales invertidos). Si se supone que la configuración del centro en C4 del anillo de oxazolidnona era igual que en el material de partida, es decir "S", por deducción los otros dos centros pueden asignarse como en la Figura 5.

25 Para el cristal de clorhidrato de (3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-N-[(1R)-1-feniletíl]-pirrolidin-3-carboxamida, elipsoides térmicos grandes asociados con ambos anillos de fenilo sugieren fuertemente que los dos grupos estaban desordenados. El anillo de difluorofenilo se modeló en dos orientaciones relacionadas por una rotación doble entorno a los ejes C14,...C17 con una ocupación relativa de 80:20. El anillo de fenilo sin sustituir se modeló finalmente en dos orientaciones de solapamiento con ocupaciones iguales. Los átomos de hidrógeno se situaron en las posiciones calculadas y se refinaron con un modelo direccional y todo con parámetros de desplazamiento isotrópico. La posición de los átomos de hidrógeno N-H de amina y amida se localizaron a partir de un mapa de diferencia de Fourier con parámetros de desplazamiento isotrópico. Los átomos de hidrógeno restantes se situaron en las posiciones calculadas y se refinaron con un modelo direccional y todo con parámetros de desplazamiento isotrópico. La configuración absoluta de la estereoquímica del catión clorhidrato de (3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-N-[(1R)-1-feniletíl]pirrolidin-3-carboxamida se determinó directamente a partir de los datos de difracción de rayos X por el procedimiento de Flack (como se ha detallado anteriormente en el presente documento). El parámetro de Flack refinado final fue -0,01 (7) para el diastereómero representado en la Figura 6.

40 Los % de factor R refinado final [Para datos $I > 2\sigma$] son: para el Ejemplo 5, 4,15%; Preparación 16, 4,07%; Preparación 22b, 4,62%; y para clorhidrato de (3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-N-[(1R)-1-feniletíl]pirrolidin-3-carboxamida, 5,00%.

Datos Simulados De Difracción de Rayos X de Polvo

(i) Compuesto del Ejemplo 5

45 Los ángulos 2-theta, las distancias interplanares d y las intensidades relativas se calcularon a partir de la estructura monocristalina del compuesto del Ejemplo 5 usando el módulo "Reflex Powder Diffraction" de Accelrys Materials Studio™ [versión 3.0]. Los parámetros de simulación pertinentes en cada caso fueron: Longitud de onda = 1,540562 Å (Cu K α); Factor de Polarización = 0,5; Perfil Pseudo-Voigt (U = 0,01, V = -0,001, W = 0,002).

Los datos de estructura monocristalina obtenidos a partir de la metodología descrita anteriormente en el presente documento se usaron en estos cálculos. La Tabla 1 muestra los picos de mayor intensidad del Patrón de Polvo Simulado del Ejemplo 5 a partir de la Recogida de Datos Monocristalinos (como se ilustra en la Figura 7).

50

TABLA 1

| Ángulo (° 2-theta) | Intensidad (%) | Ángulo (° 2-theta) | Intensidad (%) |
|--------------------|----------------|--------------------|----------------|
| 8,6 | 17,4 | 24,7 | 12 |
| 10,9 | 42,3 | 25,3 | 29,5 |
| 11,3 | 86 | 25,8 | 11,8 |
| 11,7 | 53,6 | 28,1 | 10,3 |
| 13,9 | 100 | | |
| 16,1 | 61,5 | | |
| 18,2 | 13,6 | | |
| 18,9 | 51,4 | | |
| 19,7 | 72,5 | | |
| 20,3 | 32,2 | | |
| 23,5 | 33,5 | | |
| 24,1 | 22,2 | | |

5 Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona el compuesto del Ejemplo 5 que tiene el patrón PXRD simulado que se ilustra en la Figura 7 con los picos de mayor intensidad como se ilustran en la Tabla 1 cuando dicho patrón PXRD simulado se genera por el procedimiento indicado anteriormente en el presente documento.

(ii) Compuesto de la Preparación 16

10 Los ángulos 2-theta, las distancias interplanares d y las intensidades relativas se calcularon a partir de la estructura monocristalina de la Preparación 16 usando el módulo "Reflex Powder Diffraction" de Accelrys Materials Studio™ [versión 3.0]. Los parámetros de simulación pertinentes fueron en cada caso: Longitud de onda = 1,540562 Å (Cu $K\alpha$); Factor de Polarización = 0,5; Perfil Pseudo-Voigt ($U = 0,01$, $V = -0,001$, $W = 0,002$).

Los datos de estructura monocristalina obtenidos a partir de la metodología descrita anteriormente en el presente documento se usaron en estos cálculos. La Tabla 2 muestra los picos de mayor intensidad del

15 Patrón de Polvo Simulado de la Preparación 16 a partir de la Recogida Datos Monocristalinos (como se ilustra en la Figura 8).

TABLA 2

| Ángulo (° 2-theta) | Intensidad (%) |
|--------------------|----------------|
| 9,2 | 65,5 |
| 11,6 | 14,4 |
| 14,3 | 100 |
| 15,5 | 41,6 |
| 16,6 | 78,9 |
| 18,1 | 85,7 |
| 20,8 | 13,5 |

(cont.)

| Ángulo (° 2-theta) | Intensidad (%) |
|--------------------|----------------|
| 22,6 | 16 |
| 24,6 | 17,1 |
| 25,7 | 12,5 |
| 26,4 | 14,9 |
| 27,2 | 15,5 |

5 Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona el compuesto de la Preparación 16 que tiene el patrón PXRD simulado que se ilustra en la Figura 8 con picos de mayor intensidad como se ilustran en la Tabla 2 cuando dicho patrón PXRD simulado se genera mediante el procedimiento indicado anteriormente en el presente documento.

(iii) Compuesto de la Preparación 22b

10 los ángulos 2-theta, las distancias interplanares d y las intensidades relativas se calcularon a partir de la estructura monocristalina de la Preparación 22b usando el módulo "Reflex Powder Diffraction" de Accelrys Materials Studios™ [versión 3.0]. Los parámetros de simulación pertinentes fueron en cada caso: Longitud de onda = 1,540562 Å (Cu $K\alpha$); Factor de Polarización = 0,5; Perfil Pseudo-Voigt ($U = 0,01$, $V = -0,001$, $W = 0,002$).

Los datos de estructura monocristalina obtenidos a partir de la metodología descrita anteriormente en el presente documento se usaron en estos cálculos. La Tabla 3 muestra los picos de mayor intensidad del Patrón de Polvo Simulado de la Preparación 22b a partir de la Recogida de Datos Monocristalinos (como se ilustra en la Figura 9).

15

TABLA 3

| Ángulo (° 2-theta) | Intensidad (%) | Ángulo (° 2-theta) | Intensidad (%) |
|--------------------|----------------|--------------------|----------------|
| 6,5 | 20,7 | 20,1 | 23,7 |
| 9,1 | 34,3 | 20,3 | 17,3 |
| 9,4 | 60,1 | 20,6 | 28,2 |
| 10,5 | 17,4 | 21,9 | 16,2 |
| 14,9 | 35,2 | 23,4 | 27,3 |
| 16,9 | 100 | 23,7 | 11,3 |
| 17,1 | 19,8 | 24,1 | 24,1 |
| 17,5 | 43,6 | 25,4 | 12,5 |
| 18,3 | 24,5 | 27,4 | 19,2 |
| 18,9 | 73,1 | 29,2 | 16,2 |
| 19,4 | 28,3 | | |
| 19,7 | 13,3 | | |

20 Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona el compuesto de la Preparación 22b que tiene el patrón PXRD simulado que se ilustra en la Figura 9 con picos de mayor intensidad como se ilustran en la Tabla 2 cuando dicho patrón PXRD simulado se genera mediante el procedimiento indicado anteriormente en el presente documento.

(iv) Clorhidrato de (3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-N-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxamida

Los ángulos 2-theta, las distancias interplanares d y las intensidades relativas se calcularon a partir de la estructura

monocristalina de clorhidrato de (3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-N-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxamida usando el módulo "Reflex Powder Diffraction" de Accelrys Materials Studio™ [versión 3.0]. Los parámetros de simulación pertinentes fueron en cada caso: Longitud de onda = 1,540562 Å (Cu K α); Factor de polarización = 0,5; Perfil Pseudo-Voigt (U = 0,01, V = -0,001, W = 0,002).

- 5 Los datos de estructura monocristalina obtenidos a partir de la metodología descrita anteriormente en el presente documento se usaron en estos cálculos. La Tabla 4 muestra los picos de mayor intensidad de los Patrones de Polvo Simulados de clorhidrato de (3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-N-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxamida a partir de la Recogida de Datos Monocristalinos (como se ilustra en la Figura 10).

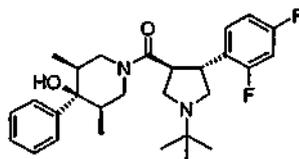
TABLA 4

| Ángulo (° 2-theta) | Intensidad (%) |
|--------------------|----------------|
| 4,4 | 100 |
| 8,8 | 17,1 |
| 11,4 | 20,1 |
| 18,1 | 17,4 |
| 18,7 | 12,7 |
| 19,0 | 14,6 |
| 20,0 | 11,7 |
| 20,6 | 11,2 |
| 22,8 | 11,8 |
| 23,9 | 24 |
| 25,2 | 10,8 |
| | |

10

Ejemplo 1

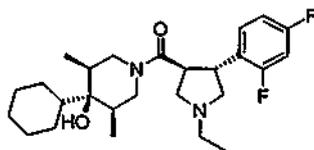
(3R,4R,5S)-1-([(3S,4R)-1-*terc*-Butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil)-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



- 15 A una suspensión agitada de sal clorhidrato del ácido (3S,4R)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico de la preparación 1, (57 mg, 0,2 mmol) en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno seco, se le añadió hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N,N*-tetrametiluronio (76 mg, 0,2 mmol), seguido de *N*-metilmorfolina (132 μ l, 0,4 mmol) y después (3R,4s,5S)-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol, de la preparación 16 (45 mg, 0,2 mmol), todo en porciones sencillas. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno seco durante 18 horas, se inactivó mediante la adición de agua (10 ml), después se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 10% en diclorometano, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (72 mg, 77%). LRMS (APCI) 471 (100%) [MH⁺], 298 (40%), 220 (20%); HRMS C₂₈H₃₇F₂O₂ [MH⁺] requiere 471,2818, encontrado 471,2815.

25 Ejemplo 2

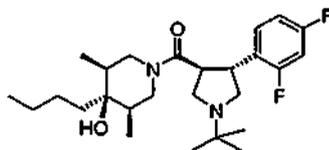
(3R,4R,5S)-4-Ciclohexil-1-([(3S*,4R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-etilpirrolidin-3-il]carbonil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



5 A una suspensión agitada de sal clorhidrato del ácido (3S*,4R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-etilpirrolidin-3-carboxílico de la preparación 17 (161 mg, 0,6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno seco, se le añadió trietilamina (0,2 ml, 1,4 mmol), después 1-hidroxibenzotriazol hidrato (77 mg, 0,6 mmol),
 10 clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (109 mg, 0,6 mmol) y (3*R*,4*s*,5*S*)-4-ciclohexil-3,5-dimetilpiperidin-4-ol (de la preparación 7) (100 mg, 0,5 mmol), todo en porciones sencillas. La mezcla resultante se agitó a 30 °C en una atmósfera de nitrógeno seco durante 25 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de solución 2 M de hidróxido sódico (75 ml), después se extrajo con éter dietílico (80 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml) se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite transparente (209 mg, 99%). LRMS (APCI) 449 (100%) [MH⁺], 298 (40%), 220 (20%); HRMS C₂₆H₃₉F₂O₂ [MH⁺] requiere 449,2974, encontrado 449,2970.

Ejemplo 3

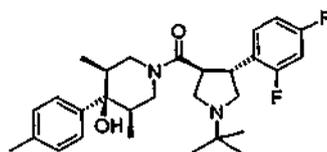
(3*R*,4*R*,5*S*)-4-Butil-1-[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



15 A una suspensión agitada de sal clorhidrato del ácido (3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico de la preparación 1, (71 mg, 0,3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno seco, se le añadió hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (95 mg, 0,3 mmol), *N*-metilmorfolina (83 μl, 0,8 mmol) y después (3*R*,4*s*,5*S*)-4-butil-3,5-dimetilpiperidin-4-ol (de la preparación 9) (50 mg, 0,3 mmol), todo en porciones sencillas. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno seco durante 2,5 días, después se inactivó mediante la adición de agua (5 ml) y se extrajo con éter dietílico (10 ml). La fase orgánica se separó, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC usando una columna Phenomenex Luna C18(2) 150 x 15mm (tamaño de partícula 10 micrómetros, porosidad 100 Å), usando un eluyente de 2 disolventes de acetonitrilo:agua:ácido trifluoroacético (5:95:0,1) [disolvente A] y acetonitrilo [disolvente B]. Un gradiente de disolvente ejecutó a un caudal de 20 ml/min como se indica a continuación: Tiempo 0 min - B al 5%; 0,6 min - B al 5%; 9,5 min - B al 95%; 10,5 min - B al 95%.
 20 Esto proporcionó el compuesto del título, tiempo de retención 6,05 min, en forma de un aceite (18 mg, 13%). LRMS (APCI) 451 (100%) [MH⁺]; HRMS C₂₆H₄₀F₂O₂ requiere 451,3131, encontrado 451,3114.

Ejemplo 4

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-Butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-(4-metilfenil)piperidin-4-ol



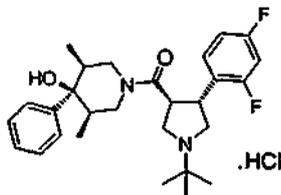
30 A una suspensión agitada de la sal clorhidrato del ácido (3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico de la preparación 1, (172 mg, 0,6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno seco, se le añadió hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (231 mg, 0,6 mmol), *N*-metilmorfolina (201 μl, 1,8 mmol) y después (3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-dimetil-4-(4-metilfenil)piperidin-4-ol (de la preparación 10) (136 mg, 0,6 mmol), todo en porciones sencillas. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno seco durante 2,5 días, se inactivó mediante la adición de agua (5 ml) y después se extrajo con éter dietílico (10 ml). La fase orgánica se separó y después se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC usando una columna C18(1) Phenomenex Luna 150 x 15 mm (tamaño de partícula 10 micrómetros, porosidad 100 Å), usando un eluyente de 2 disolventes acetonitrilo:agua:ácido trifluoroacético (5:95:0,1) [disolvente A] y acetonitrilo [disolvente B]. Un gradiente de disolvente se ejecutó a un caudal de 20 ml/min como se indica a continuación: Tiempo 0 min - B al 5%; 0,6 min - B al 5%; 9,5 min - B al 95%; 10,5 min - B al 95%.

Esto proporcionó el compuesto del título, tiempo de retención 6,15 min, en forma de un aceite (24 mg, 9%). LRMS (APCI) 485 (100%) [MH⁺]; HRMS C₂₉H₃₉F₂O₂ requiere 485,2974, encontrado 485,2959.

Ejemplo 5

Clorhidrato de

5 (3R,4R,5S)-1-[(3S,4R)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



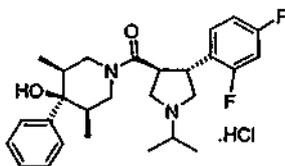
Se suspendieron ácido (3S,4R)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico de la Preparación 1 (26,0 g, 92 mmol) y (3R,4s,5S)-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol de la Preparación 16 (17,4 g, 85 mmol) en diclorometano (1000 ml). Se añadió trietilamina (14,2 ml, 102 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C con agitación en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (50% en acetato de etilo) (54,5 ml, 92 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. Después, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación continua. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadió ácido acético (5 ml) para retirar las últimas trazas de (3R, 4s,5S)-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol. La mezcla de reacción se agitó durante cuatro horas más a temperatura ambiente. Se añadió una solución al 10% de carbonato potásico (500 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas. La fase orgánica se separó y después se agitó con una solución al 10% de carbonato potásico (500 ml) durante 1 hora. Después, se separó la fase de diclorometano, se lavó con agua (3 x 300 ml), se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después, se añadió una solución de hidrógeno cloruro 4 M en dioxano (50 ml) a la solución de diclorometano. Después, el disolvente se evaporó para dar el clorhidrato en bruto en forma de un polvo de color blanco. Se añadió acetona (500 ml) al clorhidrato en bruto, la mezcla hirvió durante 30 minutos y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La sal clorhidrato se retiró por filtración y se lavó con acetona (5 x 100 ml). La recristalización del producto a partir de alcohol isopropílico dio un clorhidrato analíticamente puro (39,5 g). EM (APCI⁺) 471 (M+H)

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD δ (Rotámetros), 0,35 (d, 2H), 0,50 (m, 3,60H), 0,95 (m, 0,6H), 1,22 (s, 9H), 1,65 (m, 0,75H), 1,97 (m, 0,48H), 2,70 (m, 1,02H), 2,87 (m, 0,54H), 3,2 (m, 0,66H), 3,70 (m, 0,8H), 3,20-3,40 (m, H), 3,57 (m, 0,66H), 3,65 (m, 0,24H), 3,80 (m, 1,5H), 4,30 (m, 1H), 7,05 (m, 0,5H), 7,20 (m, 1,5H), 7,25 (m, 3,5H), 7,45 (m, 0,5H), 7,60 (m, 1H). [α]_D²⁵ = -51,9 (c = 0,3, MeOH).

Ejemplo 6

Clorhidrato De

30 (3R,4R,5S)-1-H[(3S,4R)-4-(2,4-Difluorofenil)-1-isopropilpirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol

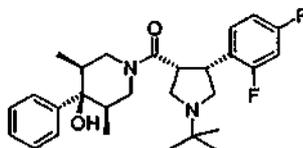


A una solución agitada de ácido (3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-1-isopropilpirrolidin-3-carboxílico, de la preparación 33 (160 mg, 0,58 mmol) y (3R,4s,5S)-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol, de la preparación 16 (100 mg, 0,48 mmol) en acetato de etilo (2 ml) se le añadió trietilamina (140 μl, 0,97 mmol) y anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (50% en acetato de etilo) (290 μl, 0,48 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, después se calentó a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano (20 ml) y una solución saturada de carbonato potásico (2 x 20 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (99:1:0,1 - 98:2:0,2 - 97:3:0,3) como eluyente dio 170 mg del producto en forma de un aceite incoloro. El aceite se disolvió en 1,4-dioxano (3 ml) y se añadió lentamente cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (6 ml). Después, el disolvente se retiró al vacío. La recristalización en acetona proporcionó el producto deseado, 110,8 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0,27-0,56 (m, 6H), 1,45 (m, 7H), 1,69 -2,02 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 4,01-4,17 (m, 1H), 4,32 (dd, 1H), 7,05- 7,24 (m, 4H), 7,34 (m, 3H), 7,62-7,72 (m, 1H). LRMS (APCI) 457 [MH⁺]. [α]_D²⁵ = -53,5 (c = 0,26, MeOH).

Ejemplo 7

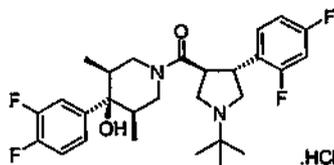
(3R,4S,5S)-1-((3R*,4R*)-1-*tert*-Butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il)carbonil)-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



5 A una solución enfriada de ácido (*R**,*R**)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico, de la preparación 36 (500 mg, 1,76 mmol) en diclorometano (20 ml), se le añadió una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida seguido de cloruro de oxalilo (309 μ l, 3,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y después el disolvente se retiró al vacío. El polvo de color blanco residual obtenido se destiló azeotrópicamente con diclorometano (2 x 10 ml). El polvo de color blanco se disolvió de nuevo en diclorometano (10 ml) y se añadió gota a gota a una solución de (3*R*,4*S*,5*S*)-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol [preparado como en la preparación 16] (362 mg, 1,76 mmol) y trietilamina (246 μ l, 1,76 mmol) en diclorometano (10 ml) durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 24 horas, se diluyó con diclorometano (10 ml) y se repartió con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (2 x 30 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar el residuo en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (99:1:0,1-98:2:0,2) dio el producto deseado en forma de una espuma de color blanco, 497 mg. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (Rotámeros) δ 0,43-0,55 (m, 6H), 0,75-0,79 (m, 1H), 1,25 (s, 9H), 1,87-1,97 (m, 1H), 2,16-2,66 (m, 2H), 3,09 (t, 2H), 3,18-3,30 (m, 2H), 3,41-3,61 (m, 2H), 3,80-4,17 (m, 3H), 6,91-7,09 (m, 3H), 7,28-7,35 (m, 3H), 7,47 (c, 1H). CLEM (APCI) = 471 [MH⁺].

Ejemplo 8

20 Clorhidrato de (3R,4R,5S)-1-((3S,4R)-1-*tert*-Butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il)carbonil)-4-(3,4-difluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol

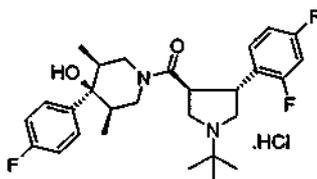


25 Una solución de ácido (3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico de la Preparación 1 (159 mg, 0,49 mmol), (3*R*,4*S*,5*S*)-4-(3,4-difluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol (100 mg, 0,41 mmol) de la Preparación 39, anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (50% en acetato de etilo) (244 μ l, 0,41 mmol) y trietilamina (120 μ l, 0,41 mmol) en diclorometano (2,5 ml) se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La reacción después se diluyó con diclorometano (20 ml) y se repartió con una solución al 10% de carbonato potásico (20 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (99:1:0,1-96:4:0,4) como eluyente dio la base libre en forma de un aceite incoloro 117 mg. El aceite se disolvió en diclorometano (1 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno 2 M en éter dietílico (3 ml). Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con éter dietílico, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 108 mg.

35 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (Rotámeros) δ 0,30-0,56 (m, 6H), 1,48 (s, 9H), 1,62-1,94 (m, 1H), 2,64-2,75 (m, 1H), 3,12 (t, 2H), 3,40-3,54 (m, 2H), 3,70-3,96 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 4,2 (dd, 1H), 7,02-7,21 (m, 4H), 7,52 (m, 1H), 7,65 (m, 1H). LRMS (APCI) 507 [MH⁺]. $[\alpha]_D^{25} = -34,89$ ($c = 0,23$, MeOH).

Ejemplo 9

40 Clorhidrato de (3R,4R,5S)-1-((3S,4R)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il)carbonil)-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol

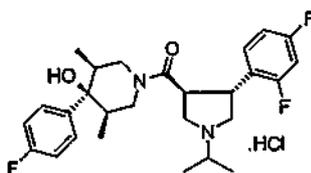


Se añadió gota a gota anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (solución al 50% en peso en acetato de etilo) (0,67 ml, 2,0 mmol) a una mezcla de (3R,4s,5S)-4-((4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol de la Preparación 41 (267 mg, 1,2 mmol), ácido (3S,4R)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico de la Preparación 1 (450 mg, 1,4 mmol) y trietilamina (0,48 ml, 3,6 mmol) en diclorometano (25 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Cuando se completó la adición, la solución homogénea resultante se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. La solución se lavó con una solución acuosa al 10% del carbonato potásico (3 x 20 ml), después se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (Fase inversa C-18, cartucho Redisep® de 40 g), utilizando un sistema de autopurificación ISCO Companion®. Gradiente de fase móvil durante 20 minutos: MeCN/H₂O/TFA (5%/95%/0,1%) 95% : MeCN (100%) 5% eluyendo a;

MeCN/H₂O/TFA (5%/95%/0,1%) 5%:MeCN (100%) 95%. Después, el producto se disolvió en 1,4-dioxano (100 ml) y se añadió una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (20 ml). Después, la solución se evaporó a sequedad, se disolvió de nuevo en una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (100 ml) y se evaporó a sequedad una vez más. Después, el residuo se secó al vacío a 50 °C, dando el producto clorhidrato (391 mg) en forma de un sólido amorfo de color blanco. RMN ¹H (CD₃OD 400 MHz): (Rotámetros), 0,31 - 0,57 (3 x d, 6H), 0,83-2,08 (3 x m, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,60-2,07 (3 x m, 2H), 2,68-3,20(2 x m, 2H), 3,20-4,12(m, 5H), 4,29(m, 1,H), 6,95-7,19 (m, 5H), 7,38-7,85 (m, 2H) LRMS (APCI) = 489 [MH⁺] [α]_D²⁵ = -42,7 (c = 0,31, MeOH)

Ejemplo 10

Clorhidrato de
 (3R,4R,5S)-1-((3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-1-isopirrolidin-3-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol

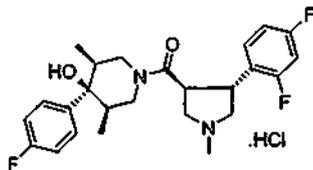


El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de las Preparaciones 33 y 41 por un procedimiento similar al que se ha descrito para el Ejemplo 9.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (Rotámetros), 0,31-0,57 (m, 6H), 0,83-2,08 (m, 2H), 1,42 (m, 6H), 1,64-2,35 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 3,11-4,18 (m, 7H), 4,35 (m, 1,H), 6,95-7,19 (m, 5H), 7,38-7,85 (m, 2H) LRMS (APCI) 475 [MH⁺] [α]_D²⁵ = -39,6 (c = 0,3, MeOH)

Ejemplo 11

Clorhidrato de
 (3R,4R,5S)-1-((3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de las Preparaciones 62 y 41 por un procedimiento similar al que se ha descrito para el Ejemplo 9.

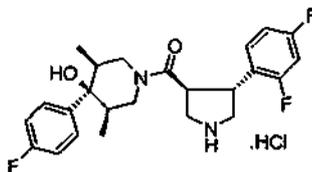
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (Rotámetros), 0,23-0,60 (m, 6H) 1,03-1,98 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 3,11-4,18 (m, 11H), 4,35 (m, 1H), 6,95-7,19 (m, 5H), 7,38-7,85 (m, 2H)

LRMS (APCI) 448 [MH⁺]

[α]_D²⁵ = +49,7 (c = 0,3, MeOH)

Ejemplo 12

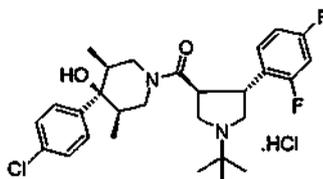
Clorhidrato de

(3R,4R,5S)-1-((3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il)carbonil)-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol

- 5 Se añadió gota a gota anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (solución al 50% en peso en acetato de etilo) (0,67 ml, 2,0 mmol) a una mezcla de (3R,4s,5S)-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol de la Preparación 41 (265 mg, 1,2 mmol), ácido (3S,4R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico de la Preparación 53 (0,75 mg, 1,4mmol) y trietilamina (0,48 ml, 3,6 mmol) en diclorometano (25 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Cuando se completó la adición, la solución homogénea resultante se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente.
- 10 La solución se lavó con una solución acuosa al 10% de carbonato potásico (3 x 20 ml), ácido cítrico acuoso al 3% (3 x 50 ml), después se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con acetato de etilo:pentano (gradiente de 1:9 a 4:6) para dar el producto protegido con Boc en forma de un sólido de color blanco (529 mg). Una porción de este producto (300 mg, 5,6 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (20 ml) y después se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (80 ml). La solución se agitó durante unas 8 horas más y después el disolvente se retiró al vacío. Después, el residuo se secó al vacío a 50 °C para dar el compuesto del título (311 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (Rotámetros), 0,36-0,66 (m, 6H) 0,81-1,97 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 3,19-4,05 (m, 8H), 4,31 (m, 1H), 6,85-7,31 (m, 6H), 7,28-7,80 (m, 2H) LRMS (APCI) 433 [MH⁺] [α]_D²⁵ = -62,2 (c = 0,3, MeOH)

20 Ejemplo 13

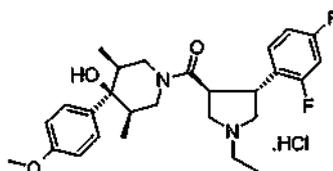
Clorhidrato de

(3R,4R,5S)-1-((3S,4R)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il)carbonil)-4-(4-clorofenil)-3,5-dimetil-piperidin-4-ol

- 25 El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de las Preparaciones 1 y 43 por un procedimiento similar al que se ha descrito para el Ejemplo 9.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (Rotámetros), 0,31-0,57 (m, 6H), 0,79-1,99 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,60-2,07 (m 2H), 2,68-3,20 (m, 2H), 3,20-4,12 (m, 5H), 4,29 (m, 1H), 7,05-7,29 (m, 5H), 7,40-7,75 (m, 2H)

LRMS (APCI) 505 [MH⁺] [α]_D²⁵ = -37,6 (c = 0,3, MeOH)

Ejemplo 1430 Clorhidrato de(3R,4R,5S)-1-((3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-1-etilpirrolidin-3-il)carbonil)-4-(4-metoxifenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol

- El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de las Preparaciones 48 y 75 por un procedimiento similar al que se ha descrito para el Ejemplo 9.

35 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (Rotámetros), 0,20-0,57 (m, 6H) 1,05 (t, 3H), 1,81 (c, 2H), 0,79-1,99 (m, 4H), 1,60-2,07

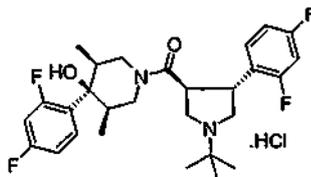
(m, 3H), 2,68-3,20 (m, 2H), 3,20-4,12 (m, 5H), 4,29 (m, 1H), 6,81-7,29 (m, 5H), 7,60-7,74 (m, 2H)

LRMS (APCI) 472 [MH⁺]

$[\alpha]_D^{25} = -42,7$ (c = 0,3, MeOH)

Ejemplo 15

- 5 Clorhidrato de
(3R,4R,5S)-1-[(3S,4R)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-4-(2,4-difluorofenil)-3,5-dimetil-piperidin-4-ol



- 10 El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de las Preparaciones 1 y 49 por un procedimiento similar al que se ha descrito para el Ejemplo 9.

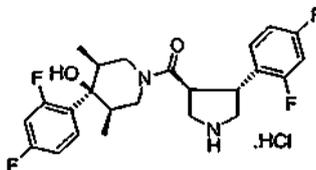
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) **8** (Rotámetros), 0,31-0,55 (m, 6H) 0,83-1,95 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,57-2,01 (m, 2H), 2,68-3,20 (m, 2H), 3,12-4,17 (m, 5H), 4,29 (m, 1H), 7,04-7,28 (m, 4H), 7,55-7,72 (m, 2H)

LRMS (APCI) 507 [MH⁺]

$[\alpha]_D^{25} = -79,7$ (c = 0,3, MeOH)

- 15 Ejemplo 16

Clorhidrato de
(3R,4R,5S)-4-(2,4-difluorofenil)-1-[(3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



- 20 El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de las Preparaciones 49 y 53 por un procedimiento similar al que se ha descrito para el Ejemplo 12.

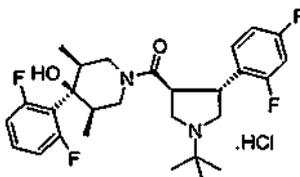
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (Rotámetros), 0,36-0,66 (m, 6H), 0,81-1,97 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 3,19-4,05 (m, 8H), 4,31 (m, 1H), 7,05-7,35 (m, 4H), 7,45-7,65 (m, 2H)

LRMS (APCI) 451 [MH⁺]

$[\alpha]_D^{25} = -42,7$ (c = 0,3, MeOH)

- 25 Ejemplo 17

Clorhidrato de
(3R,4R,5S)-1-[(3S,4R)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-4-(2,6-difluorofenil)-3,5-dimetil-piperidin-4-ol



- 30 El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de las Preparaciones 1 y 44 por un procedimiento

similar al que se ha descrito para el Ejemplo 9.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (Rotámetros), 0,31-0,59 (m, 6H), 0,83-2,08 (m, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,60-2,07 (m, 2H), 2,68-3,20(m, 2H), 3,20-4,12 (m, 5H), 4,29 (m, 1H), 7,05-7,15 (m, 4H), 7,45-7,65 (m, 2H)

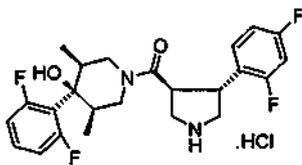
LRMS (APCI) 507 [MH⁺]

5 [α]_D²⁵ = -77,7 (c = 0,3, MeOH)

Ejemplo 18

Clorhidrato de

(3R,4R,5S)-4-(2,6-difluorofenil)-1-(((3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



10 El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de las Preparaciones 44 y 53 por un procedimiento similar al que se ha usado para el Ejemplo 12.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (Rotámetros), 0,36-0,57 (m, 6H), 0,81-1,97 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 3,15-4,05 (m, 8H), 4,31 (m, 1H), 7,05-7,35 (m, 4H), 7,50-7,63 (m, 2H).

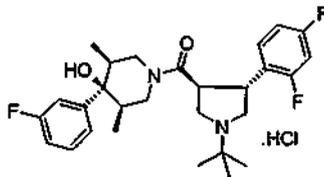
LRMS (APCI) 451 [MH⁺]

15 [α]_D²⁵ = -22,7 (c = 0,3, MeOH)

Ejemplo 19

Clorhidrato de

(3R,4R,5S)-1-4-(((3S,4R)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-4-(3-fluorofenil)-3,5-dimetil-piperidin-4-ol



20 El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de las Preparaciones 1 y 46 por un procedimiento similar al que se ha descrito para el Ejemplo 9.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (Rotámetros), 0,31-0,54 (m, 6H), 0,83-2,08 (m, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,58-2,09 (m, 2H), 2,68-3,20 (m, 2H), 3,25-4,15 (m, 5H), 4,29 (m, 1 .H), 6,95-7,19 (m, 4H), 7,33 (m, 1H), 7,38-7,85 (m, 2H))

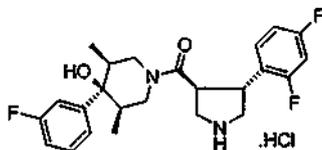
25 LRMS (APCI) 489 [MH⁺]

[α]_D²⁵ = -81,3 (c = 0,3, MeOH)

Ejemplo 20

Clorhidrato de

(3R,4R,5S)-1-(((3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil)-4-(3-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



30 El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de las Preparaciones 46 y 53 por un procedimiento

similar al que se ha descrito para el Ejemplo 12.

RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) (Rotámeros), 0,36-0,60, (m, 6H) 0,81-2,01 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 3,19-4,05 (m, 8H), 4,31 (m, 1H), 6,95-7,15 (m, 4H), 7,32 (m, 1H), 7,28-7,80 (m, 2H)

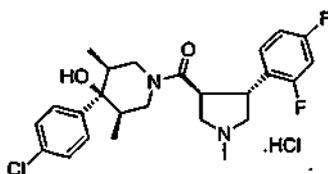
LRMS (APCI) 433 [MH^+]

5 $[\alpha]_D^{25} = -72,7$ ($c = 0,3$, MeOH)

Ejemplo 21

Clorhidrato de

(3R,4R,5S)-4-(4-clorofenil)-1-(((3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-il)carbonil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



10 El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de las Preparaciones 43 y 62 por un procedimiento similar al que se ha descrito para el Ejemplo 9.

RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) (Rotámeros), 0,20-0,62 (m, 6H) 1,03-1,98 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 3,0,9-4,16 (m, 10H), 4,31 (m, 1H), 6,95-7,19 (m, 5H), 7,38-7,85 (m, 2H)

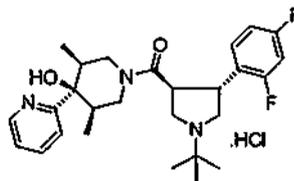
LRMS (APCI) 463 [MH^+]

15 $[\alpha]_D^{25} = -39,3$ ($c = 0,3$, MeOH)

Ejemplo 22

Clorhidrato de

(3R,4R,5S)-1-(((3S,4R)-1-*tert*-Butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il)carbonil)-3,5-dimetil-4-piridin-2-ilpiperidin-4-ol



20 Una solución de (3R,4s,5S)-3,5-dimetil-4-piridin-2-ilpiperidin-4,-ol, de la preparación 74 (260 mg, 1,26 mmol), ácido (3R,4S)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico, de la preparación 1 (267 mg, 0,94 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (181 mg, 0,95 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (9 mg, 0,07 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre agua (5 ml) y acetato de etilo (5 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para el residuo en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (100:0 - 99:1 - 97:3 - 94:6 - 92:8) y después diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (95:5:0,5) proporcionó el producto deseado en forma de un aceite incoloro, 11 mg. Éste se convirtió en la sal clorhidrato por tratamiento con cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano seguido de la evaporación del disolvente.

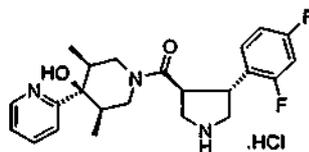
30 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,32-0,64 (m, 6H), 0,69-2,42 (m, 5H), 2,60-3,22 (m, 5H), 3,47-4,17 (m, 10H), 4,46 (m, 1H), 7,00-7,26 (m, 2H), 7,97 (m, 1H), 7,53-8,66 (m, 3H), 8,71 (d, 1H)

LRMS (APCI) 472 [MH^+]

$[\alpha]_D^{25} = -42,46$ ($c = 0,35$, MeOH)

Ejemplo 23

35 Clorhidrato de (3R,4R,5S)-1-(((3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il)carbonil)-3,5-dimetil-4-piridin-2-ilpiperidin-4-ol



- 5 A una solución agitada de (3*R*,4*R*,5*S*)-3-((3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, de la preparación 54 (250 mg, 0,48 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió una solución 4 M de ácido clorhídrico en dioxano (3,9 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 27 horas y el disolvente se retiró al vacío para dar un sólido de color blanco que se trituró con éter dietílico para dar el producto deseado con rendimiento cuantitativo.

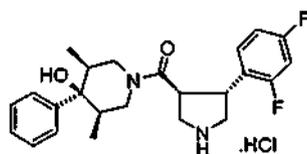
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (Rotámetros) δ 0,36-0,66 (m, 6H), 1,08-2,41 (m, 2H), 2,66-3,23 (m, 2H), 3,45-4,10 (m, 7H), 4,47 (m, 1H), 7,01-7,24 (m, 2H), 7,53-7,72 (2 x c, 1H), 7,74-8,22 (m, 2H), 8,63 (m, 1H), 8,72 (d, 1H)

LRMS (APCI) 472 [MH⁺]

- 10 [α]_D²⁵ = -44,00 (c = 0,37, MeOH)

Ejemplo 24

Clorhidrato de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-((3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



- 15 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la Preparación 55 por un procedimiento similar al que se ha descrito para el Ejemplo 23.

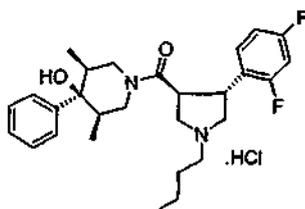
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (Rotámetros) δ 0,27-0,56 (m, 6H), 0,77-2,06 (m, 2H), 2,68-3,19 (m, 2H), 3,40-4,08 (m, 7H), 4,30 (m, 1H), 6,98-7,39 (m, 7H), 7,46-7,64 (2 x c, 1H)

LRMS (APCI) 415 [MH⁺]

[α]_D²⁵ = -51,81 (c = 0,47, MeOH)

- 20 Ejemplo 25

Clorhidrato de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-((3*S*,4*R*)-1-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



- 25 A una solución agitada de clorhidrato de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-((3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol, del Ejemplo 24 (135 mg, 0,3 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió trietilamina (85 μl, 0,61 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y se añadió butiraldehído (54 μl, 0,61 mmol) y la solución se agitó durante 20 minutos más. Después, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (95 mg, 0,45 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (3 x 2 ml) y se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (6 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 2 ml).
- 30 Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para dar el residuo en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol (100:0-97:3) como eluyente proporcionó el producto puro, 45 mg. Éste se convirtió en la sal clorhidrato por disolución en diclorometano, tratamiento con cloruro de hidrógeno 2 M hidrógeno en éter dietílico y después evaporación del disolvente.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,20-0,58 (m, 6H), 0,65-2,06 (m, 2H), 1,02 (t, 3H), 1,47 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 2,67-3,20 (m, 2H), 3,32-4,22 (m, 9H), 4,32 (m, 1H), 7,00-7,40 (m, 7H), 7,54-7,74 (m, 1H)

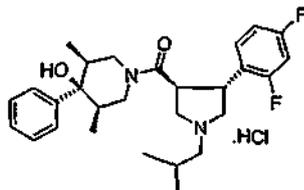
LRMS (APCI+) = 471 [MH^+]

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -60,39$ ($c = 0,32$, MeOH)

5 Ejemplo 26

Clorhidrato de

(3R,4R,5S)-1-[(3S,4R)-4-(2,4-Difluorofenil)-1-isobutilpirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



10 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 24 e isobutiraldehído por un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 25.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,19-0,79 (m, 6H), 1,10 (t, 6H), 0,93-2,07 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 2,68-4,22 (m, 11H), 4,32 (m, 1H), 6,60-7,43 (m, 7H), 7,56-7,76 (m, 1H)

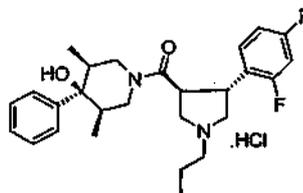
LRMS (APCI) 471 [MH^+]

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -71,94$ ($c = 0,31$, MeOH)

15 Ejemplo 27

Clorhidrato de

(3R,4R,5S)-1-[(3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-1-propilpirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



20 A una solución de clorhidrato de (3R,4R,5S)-1-[(3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol, del ejemplo 24 (250 mg, 0,55 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se le añadió trietilamina (115 μl , 0,83 mmol), carbonato potásico (151 mg, 1,11 mmol) y 1-bromopropano (55 μl , 0,61 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 40 $^{\circ}\text{C}$ durante 90 minutos. La mezcla se enfrió y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre agua (40 ml) y acetato de etilo (40 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para el residuo en bruto. La purificación por
25 cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol (100:0 - 99:1 - 98:2 - 97:3 - 96:4) proporcionó el producto deseado en forma de un aceite incoloro, 193 mg (70%). Éste se convirtió en la sal clorhidrato por tratamiento con clorhidrato 4 M en dioxano seguido de evaporación del disolvente para dar un sólido de color blanco.

30 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,20-0,57 (m, 6H), 1,05 (t, 3H), 1,81 (c, 2H), 0,83-2,04 (m, 2H), 2,69-3,18 (2 x m, 2H), 3,20-4,18 (m, 9H), 4,31 (m, 1H), 6,94-7,38 (m, 7H), 7,51-7,70 (m, 1H)

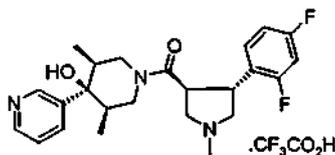
LRMS (APCI) 457 [MH^+]

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -62,57$ ($c = 0,33$, MeOH)

Ejemplo 28

trifluoroacetato de

35 (3R,4R,5S)-1-[(3S,4R)-4-(2,4-Difluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-piridin-3-ilpiperidin-4-ol



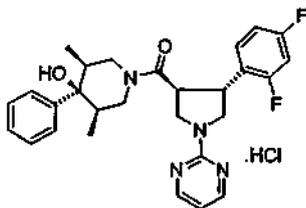
5 A una solución de ácido (3*R*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-carboxílico, de la preparación 62 (323 mg, 1,16 mmol), (3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-dimetil-4-piridin-3-ilpiperidin-4-ol, de la preparación 51 (200 mg, 0,96 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se le añadió trietilamina (400 μ l, 2,88 mmol) seguido de anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (50% en acetato de etilo) (570 μ l, 0,96 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas, se trató con una solución saturada de carbonato potásico (10 ml) y se diluyó con acetato de etilo (5 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de carbonato potásico (2 x 30 ml) y salmuera (1 x 30 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró al vacío para dar el residuo en bruto. La purificación por cromatografía de fase inversa sobre gel de sílice usando acetonitrilo:agua:ácido trifluoroacético (5:95:0,1-100:0:0) como eluyente dio un aceite incoloro, que se destiló azeotrópicamente con tolueno, después se trituró con éter dietílico y finalmente se evaporó a sequedad para dar un sólido de color blanco 44 mg.

10 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,23-0,60 (m, 6H), 1,03-2,13 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,67-3,18 (m, 2H), 3,30-4,15 (m, 7H), 4,38 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,48-7,67 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 8,05-8,81 (m, 3H) LRMS (APCI) 430 (MH^+)

15 Ejemplo 29

Clorhidrato de

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorofenil)-1-pirimidin-2-il]pirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



20 Una solución de clorhidrato de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol, del ejemplo 24 (250 mg, 0,55 mmol), 2-bromopirimidina (123 mg, 0,79 mmol) y trietilamina (230 μ l, 1,65 mmol) en etanol (5 ml) se calentó a reflujo durante 24 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar el residuo en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol (100:0 - 99:1 - 98:2 - 97:3) dio el producto deseado en forma de una espuma de color blanco, 220 mg (74%). Ésta se convirtió en la sal clorhidrato por tratamiento con cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano, seguido de evaporación del disolvente.

25 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,36-0,60 (m, 6H), 0,76-2,10 (m, 2H), 2,70-3,25 (m, 2H), 3,63-4,37 (m, 9H), 6,98-7,44 (m, 8H), 7,46-7,68 (m, 1H), 8,64 (d, 2H)

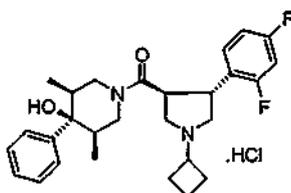
LRMS (ESI+) = 493 [MH^+]

30 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -52,10$ (c= 0,44, MeOH)

Ejemplo 30

Clorhidrato de

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[(3*S*,4*R*)-1-ciclobutil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 24 y ciclobutanona por un procedimiento similar al que se ha descrito para el Ejemplo 25, con la excepción de que se usó etanol como disolvente.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (Rotámetros) δ 0,15-0,51 (3 x m, 6H), 0,58-2,01 (m, 4H), 2,15-3,13 (m, 6H), 3,25-4,17 (m, 8H), 4,25 (m, 1H), 6,93-7,35 (m, 7H), 7,47-7,66 (m, 1H)

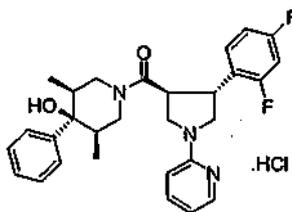
5 LRMS (APCI) 469 $[\text{MH}^+]$

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -61,50$ (c= 0,45, MeOH)

Ejemplo 31

Clorhidrato de

(3R,4R,5S)-1-[[[(3S,4R)-4-(2,4-Difluorofenil)-1-piridin-2-ilpirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



10

A una solución de clorhidrato de (3R,4R,5S)-[[[(3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol del Ejemplo 24 (200 mg, 0,44 mmol) en tolueno (4 ml) se añadió 2-metilpropan-2-olato sódico (97 mg, 1,31 mmol) y la reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 2-bromopiridina (63 μl , 0,66 mmol) seguido de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (40 mg, 0,04 mmol), (+/-) 1,1'-binaftaleno-2,2'-diilbis(difenilfosfina) (55 mg, 0,09 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (4 ml) y agua (4 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el residuo en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre sílice g el usando diclorometano:metanol (100:0-96:4) como eluyente proporcionó el producto deseado en forma de un espuma, 160 mg (67%). Ésta se convirtió en la sal clorhidrato por tratamiento con cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano seguido de evaporación del disolvente.

15

20

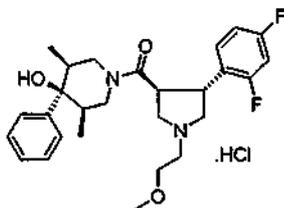
RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (Rotámetros) δ 0,38-0,62 (m, 6H), 0,87-2,14 (m, 2H), 2,70-3,24 (m, 2H), 3,51-4,20 (m, 7H), 4,33 (m, 1H), 6,58-6,68 (m, 2H), 6,93-7,62 (m, 9H), 8,02 (m, 1H)

LRMS (APCI) 492 $[\text{MH}^+]$ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -44,46$ (c= 0,37, MeOH)

25 Ejemplo 32

Clorhidrato de

(3R,4R,5S)-1-[[[(3S,4R)-4-(2,4-Difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



30

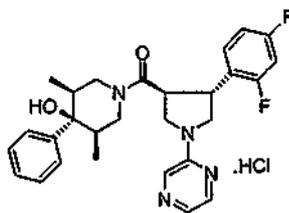
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 24 y 1-bromo-2-metoxietano por un procedimiento similar al que se ha usado para el Ejemplo 27.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (Rotámetros) δ 0,20-0,58 (m, 6H), 0,77-2,05 (m, 2H), 2,68-3,19 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,30-4,20 (m, 11H), 4,31 (m, 1H), 6,98-7,38 (m, 7H), 7,50-7,71 (m, 1H)

LRMS (APCI) 473 $[\text{MH}^+]$

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -62,03$ (c= 0,32, MeOH)

35 Ejemplo 33

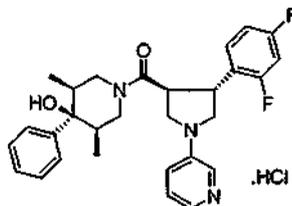
Clorhidrato de(3R,4R,5S)-1-[(3S,4R)-4-(2,4-Difluorofenil)-1-pirazin-2-il]pirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol

- 5 Una solución de clorhidrato de (3R,4R,5S)-1-[(3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol del Ejemplo 24 (200 mg, 0,44 mmol), 2-cloropirazina (75 mg, 0,84 mmol) y trietilamina (122 μ l, 0,88 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml) se calentó a 100 °C durante 24 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo en bruto se repartió entre agua (4 ml) y acetato de etilo (4 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar el residuo en bruto. La purificación por
- 10 cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo:pentano (10:90 - 100:0) como eluyente proporcionó el producto deseado en forma de una espuma, 121 mg (55%). Ésta se convirtió en la sal clorhidrato por tratamiento con cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano seguido de evaporación del disolvente.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (Rotámetros) δ 0,37-0,60 (m, 6H), 0,82-2,10 (m, 2H), 2,70-3,26 (m, 2H), 3,64-4,21 (m, 7H), 4,34 (m, 1H), 6,94-7,43 (m, 7H), 7,43-7,64 (m, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,26 (m, 2H)

LRMS (APCI) 493 [MH⁺]

- 15 $[\alpha]_D^{25} = -46,98$ (c= 0,31, MeOH)

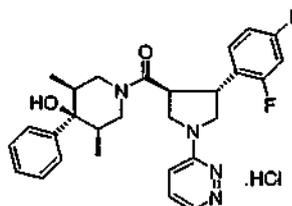
Ejemplo 34Clorhidrato de(3R,4R,5S)-1-[(3S,4R)-4-(2,4-Difluorofenil)-1-piridin-3-il]pirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol

- 20 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 24 y 3-bromopiridina por un procedimiento similar al que se ha descrito para el Ejemplo 31.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (Rotámetros) δ 0,36-0,57 (m, 6H), 0,83-2,08 (m, 2H), 2,69-3,24 (m, 2H), 3,56-4,23 (m, 7H), 4,33 (m, 1H), 6,94-7,62 (m, 8H), 7,70-7,83 (m, 2H), 7,98-8,10 (m, 2H)

LRMS (APCI) 492 [MH⁺]

- 25 $[\alpha]_D^{25} = -33,26$ (c= 0,36, MeOH).

Ejemplo 35Clorhidrato de(3R,4R,5S)-1-[(3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-1-piridazin-3-il]pirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol

- 30 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 24 y 3-cloropiridazina (J. Med. Chem. 30 (2),

239, 1987) por un procedimiento similar al que se ha descrito para el Ejemplo 31.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,35-0,58 (m, 6H), 0,73-2,08 (m, 2H), 2,68-3,24 (m, 2H), 3,60-4,27 (m, 7H), 4,30 (m, 1H), 6,97-8,11 (m, 10H), 8,50-9,30 (2 x d, 1H)

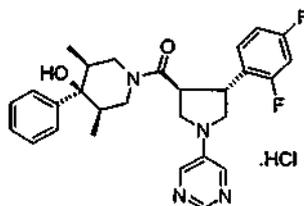
LRMS (APCI) 493 $[\text{MH}^+]$

5 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -36,61$ ($c = 0,31$, MeOH)

Ejemplo 36

Clorhidrato de

(3R,4R,5S)-1-[(3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-1-pirimidin-5-ilpirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



10 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 24 y 5-bromopirimidina por un procedimiento similar al que se ha descrito para Ejemplo 31.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,37-0,60 (m, 6H), 0,85-2,12 (m, 2H), 2,70-3,26 (m, 2H), 3,60-4,22 (m, 7H), 4,35 (m, 1H), 6,93-7,43 (m, 7H), 7,43-7,64 (m, 1H), 8,52 (m, 2H), 8,71-9,26 (m, 1H)

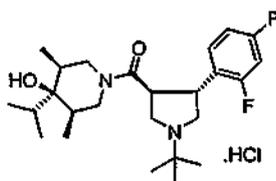
LRMS (APCI) 493 $[\text{MH}^+]$

15 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -37,45$ ($c = 0,25$, MeOH)

Ejemplo 37

Clorhidrato de

(3R,4R,5S)-1-[(3S,4R)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-4-isopropil-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



20 El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de las Preparaciones 1 y 57 por un procedimiento similar al que se ha descrito para el Ejemplo 8.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,37-0,97 (m, 12H), 1,46 (s, 9H), 1,33-2,07 (m, 3H), 2,55-3,05 (m, 2H), 3,07-4,06 (m, 8H), 7,05 (m, 2H), 7,60 (m, 1H)

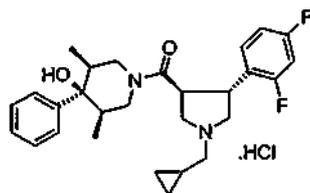
LRMS (APCI) 437 $[\text{MH}^+]$

25 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -26,07$ ($c = 0,60$, MeOH)

Ejemplo 38

Clorhidrato de

(3R,4R,5S)-1-[(3S,4R)-1-(Ciclopropilmetil)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 24 y (bromometil)ciclopropano por un procedimiento similar al que se ha descrito para el Ejemplo 27.

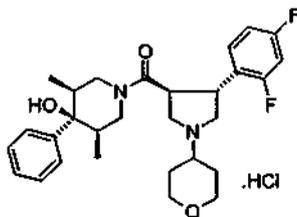
5 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (Rotámetros) δ 0,20-0,80 (m, 10H), 1,19 (m, 1H), 0,83-2,02 (m, 2H), 2,68-3,18 (m, 2H), 3,19-4,18 (m, 9H), 4,31 (m, 1H), 7,00-7,38 (m, 7H), 7,52-7,71 (m, 1H)

LRMS (APCI+) = 469 $[\text{MH}^+]$

$[\alpha]_D^{25} = -66,40$ (c= 0,28, MeOH)

Ejemplo 39

10 Clorhidrato de (3R,4R,5S)-1-([(3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil)-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 24 y tetrahidro-4H-piran-4-ona por un procedimiento similar al que se ha descrito para el Ejemplo 25, con la excepción de que se usó etanol como disolvente.

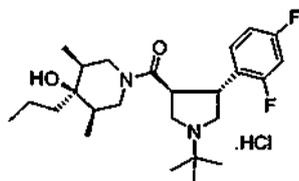
15 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (Rotámetros) δ 0,18-0,55 (m, 6H), 0,78-2,20 (m, 6H), 2,67-3,18 (m, 2H), 3,30-4,18 (m, 12H), 4,30 (m, 1H), 7,00-7,35 (m, 7H), 7,53-7,71 (m, 1H)

LRMS (APCI) 499 $[\text{MH}^+]$

$[\alpha]_D^{25} = -51,40$ (c= 0,37, MeOH)

Ejemplo 40

20 Clorhidrato de (3R,4R,5S)-1-([(3S,4R)-1-terc-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil)-3,5-dimetil-4-propilpiperidin-4-ol



El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de las Preparaciones 1 y 59 por un procedimiento similar al que se ha descrito para el Ejemplo 8.

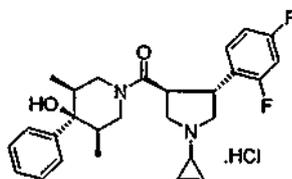
25 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (Rotámetros) δ 1,45 (s, 9H), 0,19-1,66 (m, 15H), 2,49-3,04 (m, 2H), 3,17-4,05 (m, 7H), 4,11 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,59 (m, 1H).

LRMS (APCI) 437 $[\text{MH}^+]$,

$[\alpha]_D^{25} = -28,03$ (c= 0,38, MeOH)

Ejemplo 41

Clorhidrato de
 (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[*(3S,4R)*-1-ciclopropil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



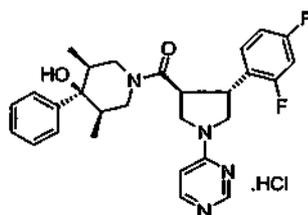
5 A solución 1 M de hidróxido sódico (15 ml) se le añadió un clorhidrato de
 (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[*(3S,4R)*-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol, del Ejemplo 24 (200
 mg, 0,48 mmol). La suspensión se agitó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas
 combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite residual se
 disolvió en metanol (5 ml) y se añadieron ácido acético (275 μ l, 4,8 mmol), [(1-etoxiciclopropil)oxi](trimetil)silano (580
 10 μ l, 2,88 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (90 mg, 0,96 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se
 calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió metanol (5 ml). La mezcla se filtró y
 el filtrado se concentró al vacío. El sólido recuperado se repartió entre una solución 1 M de hidróxido sódico (10 ml) y
 acetato de etilo (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Los
 extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para
 15 dar el residuo en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando
 diclorometano:metanol (100:0 - 97:3) como eluyente proporcionó el producto deseado en forma de un aceite incoloro
 131 mg. Éste se convirtió en la sal clorhidrato por tratamiento con cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano seguido de
 evaporación del disolvente para dar un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,20-0,55
 (m, 6H), 1,03 (m, 4H), 0,76-2,05 (m, 2H), 2,67-3,18 (m, 2H), 3,29-4,24 (m, 8H), 4,30 (m, 1H), 6,99-7,37 (m, 7H),
 7,54-7,71 (m, 1H)

20 LRMS (ESI+) = 455 [MH^+]

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -64,04$ ($c = 0,26$, MeOH)

Ejemplo 42

Clorhidrato de
 (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[*(3S,4R)*-4-(2,4-Difluorofenil)-1-pirimidin-4-il]pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



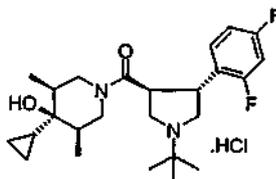
25 Una solución de clorhidrato de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[*(3S,4R)*-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-
 fenilpiperidin-4-ol, del Ejemplo 24 (200 mg, 0,44 mmol), 4-cloropirimidina (Biorg. Chem. 30 (3), 188, 2002) (140 mg,
 0,88 mmol) y trietilamina (250 μ l, 1,80 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se calentó a 80 $^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas. La
 mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El residuo en bruto se repartió
 30 entre acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con solución 1 M de
 hidróxido sódico (2 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al
 vacío para dar el compuesto deseado en forma de una espuma de color amarillo, 192 mg (81%). Ésta se convirtió en
 la sal clorhidrato por tratamiento con cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano seguido de evaporación del disolvente
 para dar un aceite de color amarillo. El aceite se trituroó con éter dietílico para producir un producto solidificado que
 35 después se aisló por filtración. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,32-0,58 (m, 6H), 0,75-2,08 (m, 2H),
 2,67-3,23 (m, 2H), 3,60-4,47 (m, 9H), 6,84-7,40 (m, 8H), 8,19 (t, 1H), 8,71 (m, 1H)

LRMS (ESI+) = 493 [MH^+]

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -54,71$ ($c = 0,35$, MeOH)

Ejemplo 43

40 Clorhidrato de
 (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[*(3S,4R)*-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-4-ciclopropil-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de las Preparaciones 1 y 61 por un procedimiento similar al que se ha descrito para el Ejemplo 8.

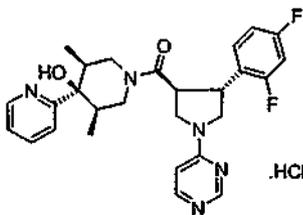
5 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (Rotámeros) δ 0,19-0,53 (m, 4H), 0,65-0,99 (m, 6H), 1,27-1,74 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 2,50-3,01 (m, 2H), 3,15-4,04 (m, 8H), 4,12 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,49-7,64 (m, 1H)

LRMS (ESI+) = 435 [MH⁺]

[α]_D²⁵ = -21,74 (c= 0,33, MeOH)

Ejemplo 44

10 Clorhidrato de (3R,4R,5S)-1-[(3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-1-pirimidin-4-ilpirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-piridin-2-il-piperidin-4-ol



El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos del Ejemplo 23 y 4-cloropirimidina (Biorg. Chem. 30 (3), 188, 2002) por un procedimiento similar al que se ha descrito para Ejemplo 42.

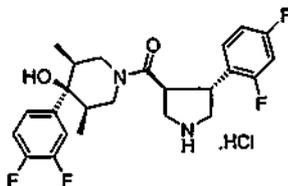
15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) Rotámeros δ 0,45-0,65 (m, 6H), 1,07-2,50 (m, 2H), 2,66-3,28 (m, 2H), 3,79-4,52 (m, 8H), 6,90-8,26 (m, 7H), 7,96 (m, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,73 (m, 2H)

LRMS (APCI+) = 494 [MH⁺]

[α]_D²⁵ = -30,35 (c= 0,30, MeOH)

Ejemplo 45

20 Clorhidrato de (3R,4R,5S)-4-(3,4-difluorofenil)-1-[(3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



25 A una solución de (3R,4S)-3-(2,4-difluorofenil)-4-[(3R,4R,5S)-4-(3,4-difluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo, de la Preparación 63 (176 mg, 0,32 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió una solución de 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, el disolvente se evaporó y el residuo sólido se trituró con éter dietílico (10 ml), se filtró y se secó en un horno de vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 116 mg. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (Rotámeros) 0,31-0,76 (m, 7 H), 1,81-2,00 (m, 1H), 2,65-2,81 (m, 1,5H), 3,14 (t, 0,5H), 3,48 (m, 2H), 3,66-3,81 (m, 3H), 3,89 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 4,34 (d, 1H), 7,04-7,27 (m, 4H), 7,46-7,60 (m, 2H).

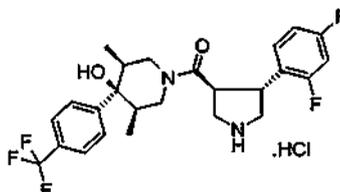
30 LRMS (APCI) 451 [MH⁺]

$[\alpha]_D^{25} = -65,29$ ($c = 0,17$, MeOH).

Ejemplo 46

Clorhidrato de

(3R,4R,5S)-1-[(3S,4R)-4-(2,4-Difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ol



5

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la Preparación 66 por un procedimiento similar al que se ha descrito para el Ejemplo 45.

10 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): (rotámeros) $\square\square$ 0,31-0,56 (4 x d, 7H), 0,83-2,06 (4 x m a, 2H), 2,69-2,90 (m, 1,5H), 3,16 (t, 0,5H), 3,50 (m, 2H), 3,56-3,82 (m, 3H), 3,91 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,34 (d, 1H), 7,02-7,23 (m, 3H), 7,51-7,69 (m, 3H).

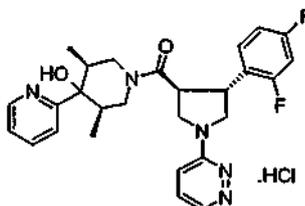
LRMS (APCI) = 483 $[\text{MH}^+]$

$[\alpha]_D^{25} = -55,67$ ($c = 0,26$, MeOH).

Ejemplo 47

Clorhidrato de

15 (3R,4R,5S)-1-[(3S,4R)-4-(2,4-Difluorofenil)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-piridin-2-il-piperidin-4-ol



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 23 y 3-cloropiridazina (J. Med. Chem. 30 (2), 239, 1987) por un procedimiento similar al que se ha descrito para Ejemplo 31.

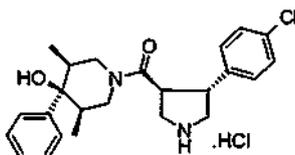
20 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,46-0,66 (m, 6H), 1,02-2,49 (m, 2H), 2,65-3,28 (3 x m, 2H), 3,78-4,27 (m, 7H), 4,48 (m, 1H), 6,98-7,22 (m, 2H), 7,49-8,29 (m, 5H), 8,55 (d, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,73 (d, 1H)

LRMS (APCI) 494 $[\text{MH}^+]$

$[\alpha]_D^{25} = -21,45$ ($c = 0,27$, MeOH)

Ejemplo 48

Clorhidrato de (3R,4R,5S)-1-[(3S,R)-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



25

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la Preparación 69 por un procedimiento similar al que se ha descrito para el Ejemplo 45.

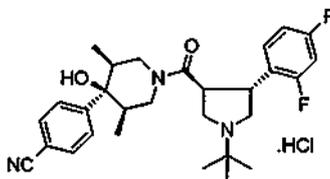
30 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,14-0,46 (m, 6H), 0,42-1,93 (m, 2H), 2,57-3,03 (m, 2H), 3,25-3,72 (m, 6H), 3,76-3,91 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 7,07-7,42 (m, 9H).

LRMS (APCI) 413 $[\text{MH}^+]$

$[\alpha]_D^{25} = -122,15$ ($c = 0,36$, MeOH)

Ejemplo 49

4-((3R,4R,5S)-1-(((3S,4R)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-4-il)benzonitrilo



5

El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de las Preparaciones 1 y 72 por un procedimiento similar al que se ha descrito para el Ejemplo 9.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (Rotámetros), 0,31-0,59 (m, 6H), 0,83-2,08 (m, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,60-2,07 (m, 2H), 2,68-3,20 (m, 2H), 3,20-4,12 (m, 5H), 4,29 (m, 1,H), 7,05-7,15 (m, 3H), 7,62-7,73 (m, 2H), 8,10-8,20 (m, 2H)

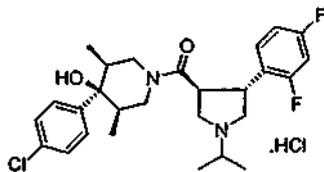
10 LRMS (APCI) = 496 $[\text{MH}^+]$

$[\alpha]_D^{25} = -97,7$ ($c = 0,30$, MeOH)

Ejemplo 50

Clorhidrato de

(3R,4R,5S)-4-(4-clorofenil)-1-(((3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-1-isopropilpirrolidin-3-il]carbonil)-3,5-dimetil-piperidin-4-ol



15

El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de las Preparaciones 33 y 43 por un procedimiento similar al que se ha descrito para el Ejemplo 9.

RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): (Rotámetros), 0,30 - 0,54 (3 x d, 6H) 0,81-2,18 (3 x m, 2H), 1,37 (m, 6H), 1,55-2,28 (3 x m, 2H), 2,65 (m, 1H), 3,11-4,18(m, 7H), 4,31 (m, 1,H), 6,80-7,05(m, 5H), 7,30-7,65(m, 2H)

20 LRMS (APCI) = 492 $[\text{MH}^+]$

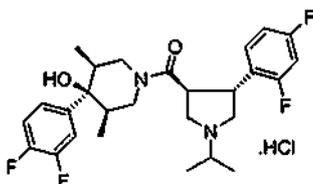
$[\alpha]_D^{25} = -43,8$ ($c = 0,35$, MeOH)

Ejemplo 51

Clorhidrato de

(3R,4R,5S)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(((3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-1-isopropilpirrolidin-3-il]carbonil)-3,5-dimetil-piperidin-4-ol

25



El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de las Preparaciones 39 y 33 por un procedimiento similar al que se ha descrito para el Ejemplo 8.

30 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): (rotámetros) = 0,30-0,59 (4 x d, 6H), 1,36-1,41 (m, 6H), 1,66-1,98 (m, 1H), 2,66-2,81 (m, 2H), 3,12 (t, 1H), 3,38-3,49 (m, 3H), 3,61-3,70 (m, 1H), 3,71-3,83 (m, 2H), 3,90-4,05 (m, 2H), 4,35 (dd, 1H), 7,02

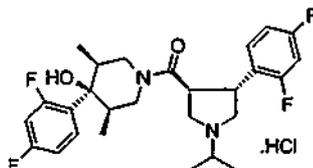
-7,31 (m, 5H), 7,57-7,68 (m, 1H).

LRMS (APCI) = 493 [MH⁺].

[α]_D²⁵ = -49,77 (c = 0,21, MeOH).

Ejemplo 52

- 5 Clorhidrato de (3R,4R,5S)-4-(2,4-difluorofenil)-1-[(3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-1-isopropilpirrolidin-3-il]carbonil-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



- 10 El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de las Preparaciones 33 y 49 por un procedimiento similar al que se ha descrito para el Ejemplo 9.

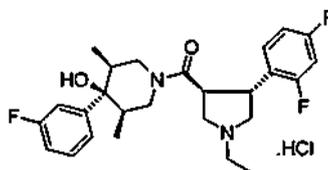
RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): (Rotámetros), 0,34 - 0,52 (3 x d, 6H) 0,79 - 1,20 (3 x m, 2H), 1,39 (m, 6H), 1,49-2,30 (3 x m, 2H), 2,65 (m, 1H), 3,19 - 4,21 (m, 7H), 4,35 (m, 1H), 6,80-7,18(m, 4H), 7,28-7,75(m, 2H)

LRMS (APCI) = 493 [MH⁺]

[α]_D²⁵ = -49,8 (c = 0,33, MeOH)

- 15 Ejemplo 53

Clorhidrato de (3R,4R,5S)-1-[(3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-1-etilpirrolidin-3-il]carbonil-4-(3-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



- 20 El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de las Preparaciones 46 y 75 por un procedimiento similar al que se ha descrito para el Ejemplo 9.

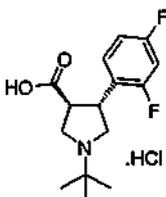
RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): (Rotámetros), 0,28 - 0,56 (3 x d, 6H) 0,85-1,98 (3 x m, 2H), 1,47(m, 4H), 1,55-2,05 (3 x m, 2H), 2,55 (m, 1H), 3,11 - 4,20(m, 7H), 4,31 (m, 1H), 6,85-7,20 (m, 5H), 7,35 (m, 1H), 7,55 - 7,95 (m, 1H)

LRMS (APCI) = 461 [MH⁺]

[α]_D²⁵ = -57,3 (c = 0,35, MeOH)

- 25 Preparación 1

Clorhidrato del ácido (3S,4R)-1-terc-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico



- 30 A una solución agitada de (3S,4R)-1-terc-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo, de la preparación 2 (6,1 g, 20,5 mmol) en éter dietílico (60 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno seco se añadió trimetilsilanolato potásico (3,5 g, 24,6 mmol) en una sola porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno seco durante 24 horas. Después, se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en

dioxano (60 ml) y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno seco a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se concentró al vacío, proporcionando la sal clorhidrato del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco que contenía cloruro potásico (8,4 g, aprox. 100%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ_H 1,40 (9H, s), 3,45 (2H, m), 3,90 (4H, m), 7,00 (2H, m), 7,60 (1H, m);

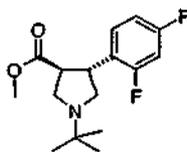
5 LRMS (APCI) 284 (100%) [MH⁺].

Procedimiento alternativo (aislamiento como zwitterion)

Una solución de hidróxido de litio (0,93 g, 39 mmol) en agua (15 ml) se añadió gota a gota a una suspensión agitada de (4S)-4-bencil-3-([(3S,4R)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil)-1,3-oxazolidin-2-ona, de la preparación 22b (8,63 g, 19,5 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). Después, la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 150 ml). La fase acuosa se separó, se trató con solución acuosa 2 M de cloruro de hidrógeno (19,5 ml), se concentró a sequedad y se destiló azeotrópicamente con tolueno (5 x 50 ml). El sólido residual de color blanco se trituró en diclorometano (40 ml) y el cloruro de litio resultante se retiró por filtración. Después, el residuo se evaporó, proporcionando el producto en forma de una espuma de color blanco, 5,05 g. EM m/z (APCI⁺): 284 [MH⁺]; RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 1,44 (s, 9H), 3,36 (m, 2H), 3,64 (t, 1H), 3,25 (dd, 1H), 3,88 (m, 3H), 6,98 (t, 2H), 7,55 (c, 1H).

Preparación 2

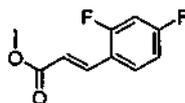
(3S,4R)-1-*tert*-Butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



A una solución agitada de (2E)-3-(2,4-difluorofenil)acrilato de metilo de la preparación 3 (10 g, 50,5 mmol) y N-(metoximetil)-2-metil-N-[(trimetilsilil)metil]propan-2-amina (preparación 4) (10,3 g, 50,5 mmol) en diclorometano (200 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno seco se le añadió ácido trifluoroacético (0,39 ml, 5,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno seco durante 17 horas. Después, a la mezcla de reacción se le añadió una porción adicional de N-(metoximetil)-2-metil-N-[(trimetilsilil)metil]propan-2-amina (de la preparación 4) (3,9 g, 19,2 mmol) y ácido trifluoroacético (0,39 ml, 5,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno seco durante 18 horas, después se inactivó mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato sódico (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por un sistema automatizado de cromatografía en columna ultrarrápida (CombiFlash® Separation System Sg 100c de Isco) usando una columna precargada (Columna Desechable Redisep™ para Cromatografía Ultrarrápida de Isco, columna de 40 g) eluyendo con acetato de etilo al 5% en pentano incrementando la polaridad con un gradiente lineal hasta el 100% de acetato de etilo en el transcurso de 1 hora. Después, el residuo se sometió a HPLC quiral (eluyendo con 95:5 de hexano:alcohol isopropílico a 80 ml/min a temperatura ambiente en una columna Chirapak AD500*80 mm) para proporcionar el enantiómero deseado del compuesto del título, que se designa en el presente documento como Enantiómero 1 y que se obtuvo como el enantiómero de operación más (tiempo de retención 8 minutos) en forma de un aceite transparente (6,1 g, 80%) con exceso enantiomérico >99% como se determinó por HPLC con referencia a patrones racémicos. El enantiómero indeseado se obtuvo en forma del componente de elución más lento (Enantiómero 2, tiempo de retención 8,7 min). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ_H 1,10 (9H, s), 2,80 (1H, m), 3,00 (1H, m), 3,15 (3H, m), 3,60 (3H, s), 3,80 (1H, m), 6,80 (2H, m), 7,40 (1H, m); LRMS (APCI) 298 (100%) [MH⁺].

Preparación 3

(2E)-3-(2,4-Difluorofenil)acrilato de metilo

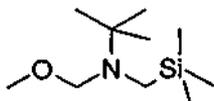


A una solución de ácido 2,4-difluorocinnámico (20 g, 135 mmol) en N,N-dimetilformamida (500 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno seco, se le añadió carbonato potásico (90 g, 675 mmol) y después yodometano (21 ml, 337,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno seco durante 7 horas antes de que se inactivara mediante la adición de agua (1 l) y se extrajo con éter dietílico (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por un sistema automatizado de cromatografía en columna ultrarrápida

(CombiFlash® Separation System Sg 100c de Isco) usando una columna precargada (Columnas Desechables Redisept™ para Cromatografía Ultrarrápida de Isco, columna de 120 g) eluyendo con acetato de etilo al 2% en pentano aumentando la polaridad en un gradiente lineal de acetato de etilo al 10% en pentano durante 1 hora para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (20,5 g, 77%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ_H 3,80 (3H, s), 6,50 (1H, d), 6,85 (1H, m), 7,50 (1H, m), 7,75 (1H, d); LRMS (APCI) 216 [MNH₄⁺], 199 [MH⁺].

Preparación 4

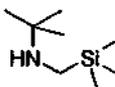
N-(Metoximetil)-2-metil-N-[(trimetilsilil)metil]propan-2-amina



Se añadió 2-metil-N-[(trimetilsilil)metil]propan-2-amina (de la preparación 5) (4,31 g, 27 mmol) a una mezcla de metanol enfriada con hielo (1,29 ml, 31,8 mmol) y formaldehído acuoso (37% en p/v, 2,49 ml, 33 mmol) durante 45 minutos. La mezcla heterogénea se agitó a 0 °C durante 2 horas y después se añadió carbonato potásico sólido (malla 325) (1,08 g, 13 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 °C. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar una mezcla 80:20 del compuesto del título y *terc*-butil[(trimetilsilil)metil]amina sin reaccionar en forma de un aceite incoloro (5,09 g). La mezcla se usó directamente sin purificación adicional en la preparación 2. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ_H 0,04 (s, 9H), 1,11 (s, 9H), 2,27 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 4,17 (s, 2H).

Preparación 5

2-Metil-N-[(trimetilsilil)metil]propan-2-amina



Se da un procedimiento en J. Org. Chem. 53(1), 194, 1988 para la preparación de este intermedio. A continuación se dan procedimientos alternativos:

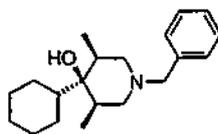
Una solución de clorometiltrimetilsilano (50 g, 408 mmol) y *terc*-butilamina (130 ml) en una atmósfera de nitrógeno seco se calentó a 200 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 18 horas antes de inactivarla mediante la adición de una solución 2 M de hidróxido sódico (700 ml). La mezcla resultante se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se destilaron en una atmósfera de nitrógeno seco a 1 atmósfera para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (62 g, 96%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ_H 0,05 (9H, s), 1,05 (9H, s), 1,95 (2H, s).

Preparación alternativa:

Se colocaron clorometiltrimetilsilano (100 ml, 730 mmol) y *terc*-butilamina (250 ml, 2400 mmol) en una bomba cerrada herméticamente y se calentaron con agitación vigorosa durante 18 horas. Con enfriamiento a temperatura ambiente, la suspensión de las sales clorhidrato producidas y excesos residuales de *terc*-butilamina se vertieron en una solución 4 M de hidróxido sódico (500 ml) y se agitaron vigorosamente durante 1 hora. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se agitó vigorosamente con agua (3 x 500 ml) (el exceso de *terc*-butilamina es muy soluble en agua, el producto *terc*-butil-trimetilsilanilmetilamina es solo un poco soluble en agua). La fase orgánica residual se secó sobre sulfato sódico para dar *terc*-butil-trimetilsilanilmetilamina esencialmente pura (105,4 g), que se usó directamente en la preparación 23 sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) 0,05 (s, 9H), 1,05 (s, 9H), 1,95 (s, 2H).

Preparación 6

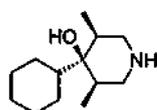
(3R,4s,5S)-1-Bencil-4-ciclohexil-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



Se disolvió (3*R*,5*S*)-1-bencil-3,5-dimetilpiperidin-4-ona [preparada de acuerdo con la preparación 14; también descrita en J. Med. Chem. 7, 726, 1964] (36 g, 166 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (331 ml) en un matraz secado a la llama en una atmósfera de nitrógeno seco. La solución se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota cloruro de ciclohexilmagnesio (solución 2 M en tetrahidrofurano) (2,42 ml, 4,84 mmol) durante 2 horas. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente lentamente durante 18 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición cuidadosa de agua (1 l) y se diluyó con acetato de etilo (1 l). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (2 x 1 l) y después salmuera. Después del secado sobre sulfato sódico anhidro y la filtración, la solución se evaporó para dar un residuo oleoso de color amarillo (aprox. 50 g). Este material se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice en dos lotes eluyendo con acetona al 10% en hexano. Esto proporcionó el intermedio de *N*-bencilo piperidinol que contenía aprox. 8% de 1-bencil-3,5-dimetil-piperidin-4-ona residual, como se estimó por ¹H RMN.

Preparación 7

(3*R*,4*s*,5*S*)-4-Ciclohexil-3,5-dimetilpiperidin-4-ol

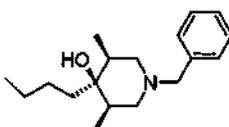


A una solución de (3*R*,4*s*,5*S*)-1-bencil-4-ciclohexil-3,5-dimetilpiperidin-4-ol, de la preparación 6 (23 g, 76 mmol) en metanol (762 ml) se le añadió formiato amónico (24,07 g, 381 mmol) e hidróxido de paladio (35%, 40,25 g) seguido de hidrógeno cloruro 5 M en metanol (20 ml). El matraz de reacción se equipó con un condensador y se calentó en un baño de aceite a 60 °C durante 2 horas. Después, la mezcla se filtró a través de Celite®, lavando la torta de filtro con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío y después se basificó con una solución 5 M de hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo (aprox. 600 ml). La fase orgánica se lavó cuatro veces con una solución 5 M de hidróxido sódico y (la fase orgánica resultante) se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, la evaporación de la fase acuosa proporcionó el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (11 g, 68%). CL-EM 212 [MH⁺]; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,84 (6H, d), 0,83-0,85 [1H, m (oscurecido)], 1,16 (6H, m), 1,63-1,83 (6H, m), 2,62-2,29 (4H, m).

La esteoquímica relativa del producto se estableció por cristalografía de rayos X y está de acuerdo con la esteoquímica indicada en la bibliografía para (3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol [J. Med. Chem. 1964, 7, 726]

Preparación 8

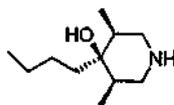
(3*R*,4*s*,5*S*)-1-Bencil-4-butil-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



Se disolvió (3*R*,5*S*)-1-bencil-3,5-dimetilpiperidin-4-ona [preparada de acuerdo con la preparación 14; también descrita en J. Med. Chem. 1964, 7, 726] (500 mg, 2,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) y se colocó en un matraz de fondo redondo secado a la llama en una atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota cloruro de *n*-butilmagnesio (solución 2 M en tetrahidrofurano) (2,42 ml, 4,84 mmol) mediante una jeringa y después se dejó que la solución alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C, se inactivó mediante la adición de agua y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se lavó dos veces con agua antes de secarse sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetona al 15% en diclorometano, aumentando la polaridad del disolvente en un gradiente hasta al 30% de acetona en diclorometano, proporcionando el compuesto del título (300 mg, 47%). RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 0,78 (6H, d), 0,91 (3H, t), 1,00-1,20 (2H, m), 1,26-1,33 (2H, m), 1,47-1,52 (2H, m), 1,80-1,85 (2H, m), 1,98-2,03 (2H, m), 2,48-2,51 (2H, m), 3,43 (2H, s), 7,21-7,30 (5H, m).

Preparación 9

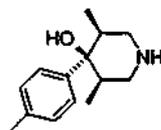
(3*R*,4*s*,5*S*)-4-Butil-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



5 Se disolvió (3R,4s,5S)-1-bencil-4-butyl-3,5-dimetilpiperidin-4-ol (de la preparación 8) (300 mg, 1,1 mmol) en metanol (10 ml). Se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (525 mg) seguido de formiato amónico (237 mg, 5,5 mmol) y solución 2 M de ácido clorhídrico (1,1 ml, 2,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante una noche antes de enfriarse temperatura ambiente. Después, la mezcla se filtró a través de Celite®, lavando la torta con metanol (500 ml). El filtrado se evaporó y el residuo se diluyó con agua, el pH se ajustó a aprox. 12 mediante la adición de solución saturada de carbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, después se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (75 mg, 37%). RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 0,77 (6H, d), 0,79-0,81 (2H, m), 0,91 (3H, t), 1,11-1,96 (8H, m), 2,57-2,64 (2H, m).

10 Preparación 10

(3R,4s,5S)-3,5-Dimetil-4-(4-metilfenil)piperidin-4-ol

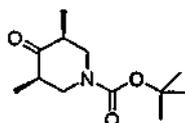


15 A una solución de 4-bromotolueno (0,80 ml, 6,5 mmol) en ciclohexano (2 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno seco se le añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos) (2,5 ml, 6,25 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se secó durante 2 horas. Después, se añadió (3R,5S)-3,5-dimetil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (de la Preparación 11) (300 mg, 1,3 mmol) en tolueno (4,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno seco durante 2,5 horas, después se inactivó a 0 °C con agua (10 ml). Se añadió una solución 2 M ácido clorhídrico (10 ml), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml) y la fase orgánica se descartó. La fase acuosa se basificó a pH 11 con una solución 2 M de hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas (de la extracción únicamente de la fase acuosa básica) se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (136 mg, 47%).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ_H 0,55 (6H, m), 2,00 (3H, m), 2,35 (3H, s), 5,80 (5H, m), 7,10 (4H, m); LRMS (APCI) 220 (100%) [MH⁺]; HRMS C₁₄H₂₂O [MH⁺] requiere 220,1695, encontrado 220,1693.

25 Preparación 11

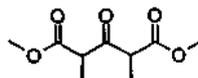
(3R,5S)-3,5-Dimetil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



30 Se disolvió (3R,5S)-1-bencil-3,5-dimetil-piperidin-4-ona (de la preparación 14) en etanol (200 ml) y se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (5,08 g, 23 mmol), seguido de hidróxido de paladio sobre carbono (20% sobre carbono, 200 mg) y la mezcla de reacción a una presión de hidrógeno de 40 atmósferas y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite® y Arbocel® se concentró al vacío, proporcionando un aceite de color amarillo se cristalizó después de un periodo de reposo, proporcionando el compuesto del título (5,2 g, 90%) de una pureza suficiente par usarse directamente en la siguiente etapa (preparación 10). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,03 (6H, d), 1,49 y 1,52 [9H, 2 x s (Rotámeros)], 2,48-2,76 (4H, m), 4,24-4,53 (2H, m).

Preparación 12

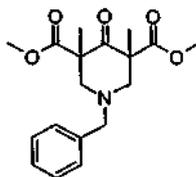
2,4-Dimetil-3-oxopentanodioato de dimetilo



5 Se añadió carbonato potásico (malla 325) (298,8 g, 2160 mmol) se añadió a una solución de 3-oxopentanodioato de dimetilo (150,62 g, 865 mmol) en tetrahidrofurano (1,33L). La suspensión se calentó a 45 °C. Se añadió lentamente yodometano (107,7 ml, 1,73mol) a una velocidad tal que la temperatura se mantuvo por debajo de 60 °C. La suspensión se agitó entre 50-60 °C durante 1 hora antes de enfriarse a 20 °C y después se filtró. La torta de filtro se lavó con tetrahidrofurano (500 ml) y los filtrados combinados se concentraron a sequedad al vacío. El 2,4-dimetil-3-oxopentanodioato de dimetilo en bruto (179 g) se obtuvo en forma de un aceite viscoso de color amarillo claro cuantitativamente. La RMN ¹H indicó que el material era una mezcla tautomérica de enol y ceto y se usó en la preparación 13 sin purificación adicional. EM (APCI-): 201 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CDOD) 1,25 (s, 6H), 3,65 (s, 6H).

10 Preparación 13

1-Bencil-3,5-dimetil-4-oxopiperidin-3,5-dicarboxilato de dimetilo

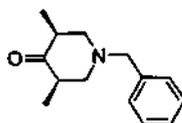


15 Se añadió una solución 1 M de ácido clorhídrico (69 ml, 68,8 mmol) a una solución enfriada (9 °C) de 2,4-dimetil-3-oxopentanodioato de dimetilo [de la preparación 12] (69,6 g, 344 mmol) y bencilamina (37,6 ml, 344 mmol) en metanol (1,8L). Se añadió formaldehído, solución al 37% en agua (56,8 ml, 760 mmol), la solución se agitó durante 3 días a temperatura ambiente y después se concentró a sequedad. El 1-bencil-3,5-dimetil-4-oxopiperidin-3,5-dicarboxilato de dimetilo en bruto (125,7 g) se obtuvo en forma de un aceite de color pardo brillante. El análisis por CG-EM indicó que el material era un 91% puro y se usó en la preparación 14 sin purificación adicional.

20 CG-EM: 333 (M+); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,27- 7,38 (m, 5H), 3,64 (s, 6H), 3,62 (s, 2H), 3,48 (d, 2H), 2,21 (d, 2H), 1,26 (s, 6H).

Preparación 14

(3R,5S)-1-Bencil-3,5-dimetilpiperidin-4-ona



25 Una mezcla del 1-bencil-3,5-dimetil-4-oxopiperidin-3,5-dicarboxilato de dimetilo en bruto (786,0 g, aprox. 2,3mol) y solución 1 M de ácido clorhídrico (11,5 l) se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 10 °C y se añadió lentamente una solución al 25% en peso de hidróxido sódico acuoso (1,92 kg). La mezcla se extrajo con diclorometano (4 x 4 l) y los extractos orgánicos combinados se concentraron a sequedad, dando la (3R,5S)-1-bencil-3,5-dimetilpiperidin-4-ona en bruto (475 g) en forma de un aceite de color pardo brillante. La RMN ¹H indicó que era una mezcla 6:1 de diastereómeros deseados:indeseados.

30 Se purificaron 205 g del producto en bruto anterior sobre gel de sílice (4,7 kg) eluyendo con hexano/acetato de etilo (20:1 a 7:1), proporcionando 94,8 g de la (3R,5S)-1-bencil-3,5-dimetil-piperidin-4-ona pura (proporción diastereomérica > 19:1) y 44,8 g del material menos puro (proporción diastereomérica ~ 8:1). Ambos materiales eran aceites incoloros.

35 Datos analíticos para (3R,5S)-1-bencil-3,5-dimetilpiperidin-4-ona: CG-EM: 217 (M+); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,27-7,38 (m, 5H), 3,60 (s, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,04 (t, J = 11,6 Hz, 2H) 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Procedimiento alternativo:

40 Una mezcla de éster metílico del ácido 1-bencil-3,5-dimetil-4-oxo-piperidindicarboxílico en bruto de la preparación 13 (786,0 g, aprox. - 2300 mmol) y ácido clorhídrico acuoso 1 M (11,5 l) se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 10 °C y se añadió lentamente hidróxido sódico acuoso al 25% en peso (1,92 kg). La mezcla se extrajo con diclorometano (4 x 4 l). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a sequedad, dando 1-bencil-3,5-dimetil-piperidin-4-ona (475 g) en forma de un aceite de color pardo claro. La RMN ¹H indicó una mezcla diastereomérica 6:1 de *cis:trans*. Una porción de la mezcla diastereomérica en bruto (15 g) se purificó usando un sistema de purificación cromatográfica que emplea una columna de cartucho de sílice Rediseq de fase normal (330

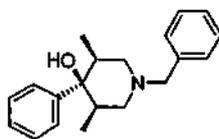
g), un caudal de disolvente de 100 ml/min, con elusión de ciclohexano/acetato de etilo, gradiente lineal de acetato de etilo al 2-3% durante 25 minutos, gradiente lineal de acetato de etilo al 3-14% durante 10 minutos, completando la elusión con acetato de etilo al 14%. Esto produjo (3*R*,5*S*)-1-bencil-3,5-dimetilpiperidin-4-ona pura (10,2 g, 99%+ por CL-EM). CL-EM (ESI⁺): 218 (M+H);

- 5 Como alternativa, la mezcla *cis/trans* en bruto pudo enriquecerse en el componente *cis* deseado antes de la purificación por el siguiente procedimiento:

La mezcla *cis:trans* en bruto de 1-bencil-3,5-dimetilpiperidin-4-ona (típicamente 6:1 *cis:trans*) (45 g) se añadió a una solución al 5% de metóxido sódico en metanol (500 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (30 ml) y la mezcla se agitó durante unos 30 minutos más a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó a sequedad y después se disolvió de nuevo en diclorometano (500 ml). los sólidos insolubles se retiraron por filtración y después el disolvente se evaporó para dar una mezcla enriquecida 96:4 de *cis:trans* por RMN ¹H (recuperación de masa cuantitativa). Tiempos de reacción más largos no produjeron ningún enriquecimiento adicional. Si se necesita, podría obtenerse después el producto *cis* puro por purificación cromatográfica como se ha descrito anteriormente.

15 Preparación 15

(3*R*,4*s*,5*S*)-1-Bencil-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



Se disolvió (3*R*,5*S*)-1-bencil-3,5-dimetilpiperidin-4-ona (preparada como en la preparación 14; también presentado en J. Med. Chem. 7, 726, 1964) (5 g, 23 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (77 ml) en un matraz secado a la llama en una atmósfera de nitrógeno seco. La solución se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota fenil-litio (solución 2 M en ciclohexano-éter) (34,6 ml, 69 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara lentamente la temperatura ambiente durante una noche y después se inactivó por la adición cuidadosa agua (50 ml). La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se separó y después se lavó tres veces con agua y una vez con salmuera. Después, la fase orgánica se secó (sulfato sódico), se filtró y se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos del 10% al 50% (1 l) para proporcionar (3*R*,4*s*,5*S*)-1-bencil-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol de pureza >90%.

LRMS: 296 (MH⁺); RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 0,52 (6H, d), 2,09-2,24 (4H, m), 2,67-2,71 (2H, m), 3,54 (2H, s), 7,22-7,38.

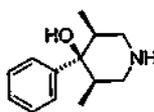
Procedimiento Alternativo:

Se añadió gota a gota fenil-litio en éter diisopropílico (2 M, 34,5 ml, 690 mmol) a una solución agitada de (3*R*,5*S*)-1-bencil-3,5-dimetilpiperidin-4-ona, de la preparación 14 (10,0 g, 46 mmol) en éter dietílico anhidro (150 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó durante unos 30 minutos más a -78 °C, antes de añadir una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (3 x 200 ml), se secó sobre sulfato sódico y después se filtró. Después, el disolvente se evaporó para dar el (3*R*,4*s*,5*S*)-1-bencil-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol en bruto (12,8 g), en forma de un sólido de color blanco. El compuesto en bruto era >95% puro por RMN ¹H y se usó directamente en la preparación 21.

CL-EM (ESI⁺): 296 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0,51 (d, 6H), 2,18 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 3,6 (s, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,35 (m, 9H).

Preparación 16

(3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-Dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



Se disolvió (3*R*,4*s*,5*S*)-1-bencil-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol de la preparación 15 en metanol (156 ml) y se añadieron formiato amónico (4,9 g, 78 mmol), después hidróxido de paladio sobre carbono (8 g) seguido de solución 2 M de ácido clorhídrico en éter dietílico (11 ml, 22 mmol). Se equipó un condensador de agua en el matraz y la reacción se calentó a 60 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® lavando la torta con un 1 l más de metanol. Los filtrados combinados se evaporaron y el

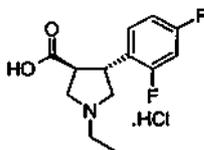
residuo se disolvió en una cantidad mínima de agua, que después se hizo básico (a pH 11) mediante la adición de una solución saturada de carbonato sódico. La mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentró, proporcionando el compuesto del título (3,23 g, 68%). RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 0,52 (6H, d), 2,03-2,10 (2H, m), 2,71-2,77 (2H, m), 2,83-2,88 (2H, dd), 7,22-7,38 (5H, m).

Procedimiento alternativo:

Se disolvió (3*R*,4*s*,5*S*)-1-Bencil-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol, de la preparación 15 (15 g, 51 mmol) en metanol y se añadió Pd(OH)₂/C en agua al 20% en peso (1,5 g). La mezcla se hidrogenó a 50 °C/0,34 MPa (50 psi) durante 18 horas. Después, la mezcla se filtró a través de un agente de filtración Arbocel y el metanol se evaporó para dar (3*R*,4*s*, 5*S*)-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol en bruto en forma de un sólido de color blanco. La recristalización del material en bruto en acetonitrilo dio (3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol analíticamente puro en forma de agujas blancas (9,6 g).

Preparación 17

Clorhidrato del ácido (3*S**,4*R**)-4-(2,4-difluorofenil)-1-etilpirrolidin-3-carboxílico

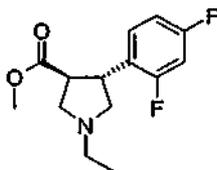


A una solución agitada de (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-etilpirrolidin-3-carboxilato de metilo, de la preparación 18 (5,9 g, 22 mmol) en éter dietílico (59 ml) a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno seco, se le añadió trimetilsilanolato potásico (2,36 g, 26 mmol) en una sola porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂ durante 3 horas. Después, se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (20 ml) y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno seco a temperatura ambiente durante 18 horas, y después se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco que contenía residuos de cloruro potásico (7,0 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ_H 1,25 (3H, m), 3,25 (5H, m), 3,8 (2H, m), 4,10 (1H, m), 7,20 (2H, m), 7,80 (1H, m); LRMS (APCI) 256 (100%) [MH⁺]; HRMS C₁₃H₁₅F₂O₂ [MH⁺] requiere 256,1144, encontrado 256,1142.

Preparación 18

(3*S**,4*R**)-4-(2,4-Difluorofenil)-1-etilpirrolidin-3-carboxilato de metilo

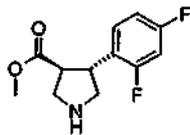


A una solución agitada de (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo, de la preparación 19 (10,5 g, 43 mmol) en tetrahidrofurano (215 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno seco se le añadió yodoetano (3,8 ml, 48 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (8,3 ml, 48 mmol) en porciones sencilla. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno seco durante 72 horas, después se inactivó mediante la adición de agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentra al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con una mezcla 2:1 de pentano:acetato de etilo, aumentando la polaridad a 1:1. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite transparente (7,9 g, 68%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ_H 1,15 (3H, m), 2,45 (1H, m), 2,55 (1H, m), 2,65 (1H, m), 2,95 (3H, m), 3,15 (1H, m), 3,65 (3H, s), 3,85 (1H, m), 6,80 (2H, m), 7,40 (1H, m); LRMS (APCI) 270(100%) [MH⁺].

Preparación 19

(3*S**,4*R**)-4-(2,4-Difluorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo

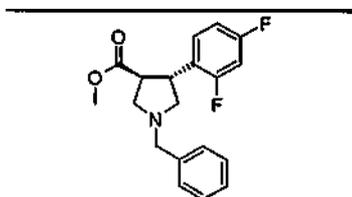


5 A una suspensión de (3*S*,4*R*)-1-bencil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo, de la preparación 20 (15 g, 45 mmol) en etanol (225 ml), a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno seco, se le añadió paladio al 10% sobre carbono (tipo Degussa) (1,5 g), la mezcla de reacción se colocó a una presión de 0,34 MPa (50 psi) de hidrógeno y se calentó a 40 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (10,8 g, 98%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ_H 2,85 (1H, m), 3,15 (1H, m), 3,30 (2H, m), 3,45 (1H, m), 3,65 (4H, m), 6,80 (2H, m), 7,20 (1H, m); LRMS (APCI) 242 (100%) [MH⁺]; HRMS C₁₂H₁₄F₂O₂ [MH⁺] requiere 242,0987, encontrado 242,0986.

10 Preparación 20

(3*S*^{*},4*R*^{*})-1-bencil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo

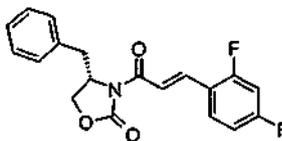


15 Una solución de ácido trifluoroacético (2,42 ml, 31,5 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió a una solución agitada a 0-5 °C de *N*-bencil-*N*-(metoximetil)trimetilsililamina (45,1 g, 190 mmol) y (2*E*)-3-(2,4-difluorofenil)acrilato de metilo (de la preparación 3) (25,1 g, 126 mmol) en diclorometano (100 ml). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la solución orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y después salmuera. La solución orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de tolueno:tetrahidrofurano (11:1), proporcionando el compuesto del título (31,6 ml, 71%) en forma de un aceite incoloro.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ_H 2,80 (1H, m), 3,05 (3H, m), (3,25 (1H, m), 3,62 (3H, s), 3,85 (1H, m), 4,20 (2H, s), 6,55 (5H, m), 6,80 (2H, m), 7,40 (1H, m); LRMS (APCI) 332 (100%) [MH⁺].

Preparación 21

(4*S*)-4-Bencil-3-[(2*E*)-3-(2,4-difluorofenil)prop-2-enoil]-1,3-oxazolidin-2-ona



25 Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (19 ml, 216 mmol) en diclorometano (50 ml) a una suspensión agitada enfriada con hielo de ácido 2,4-difluorocinnámico (20,0 g, 108 mmol) en diclorometano (400 ml) y *N,N*-dimetilformamida (0,4 ml) durante 0,5 horas (los gases residuales de la reacción se limpiaron con una solución de hidróxido sódico concentrado). Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró y se destiló azeotrópicamente con diclorometano (2 x 50 ml). El cloruro de ácido resultante se disolvió de nuevo en diclorometano (50 ml) y esta solución se añadió gota a gota en una atmósfera de nitrógeno a una suspensión agitada vigorosamente de cloruro litio (23,0 g, 540 mmol), trietilamina (76 ml, 540mmol) y (S)-(-)-4-bencil-2-oxazolidinona (18,3 g, 103 mmol) en diclorometano (400 ml) durante 30 minutos.

30 Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (200 ml) y se trató con una solución al 5% de ácido cítrico (500 ml). Después, la fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio. La filtración y la evaporación del diclorometano dieron el producto en bruto en forma de un aceite de color naranja. El material en bruto se disolvió de nuevo en diclorometano (100 ml) y la solución resultante se pasó a través de un lecho de sílice, eluyendo con diclorometano. Finalmente, el filtrado (1 l) se concentró para proporcionar 30,8 g del

35

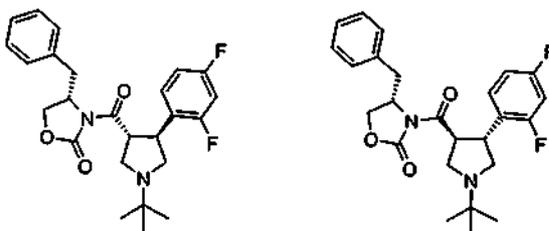
40

producto en forma de un sólido de color blanco.

EM m/z (APCI⁺): 344 [MH⁺]; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,85 (dd, 1H), 3,36 (dd, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,68 (m, 5H), 7,68 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H).

Preparación 22a

- 5 (4S)-4-Bencil-3-((3R,4S)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il)carbonil)-1,3-oxazolidin-2-ona y Preparación 22b
(4S)-4-Bencil-3-((3S,4R)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il)carbonil)-1,3-oxazolidin-2-ona



- 10 Una solución agitada de (S)-4-bencil-3-[3-(2,4-difluorofenil)-acriloil]-oxazolidin-2-ona, de la preparación 21 (1,70 g, 4,95 mmol) y *N*-(metoximetil)-2-metil-*N*-[(trimetilsilil)metil]propan-2-amina, de la preparación 4 (1,60 g, 5,94 mmol) en diclorometano (15 ml) se trató con ácido trifluoroacético (0,075 ml, 1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y se trató con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio. La filtración y la evaporación del diclorometano dieron la mezcla de diastereómeros en bruto.

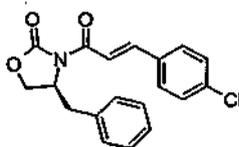
- 15 La separación por cromatografía en columna sobre gel de sílice con elusión de gradiente pentano:acetato de etilo de 80/20 a 10/90 v/v proporcionó en primer lugar 0,74 g (1,67 mmol) de (4S)-4-bencil-3-((3R,4S)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il)carbonil)-1,3-oxazolidin-2-ona en forma de un aceite incoloro y después 0,82 g (1,85 mmol) de (4S)-4-bencil-3-((3S,4R)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il)carbonil)-1,3-oxazolidin-2-ona en forma de un sólido de color blanco.

- 20 (4S)-4-bencil-3-((3R,4S)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il)carbonil)-1,3-oxazolidin-2-ona -EM m/z (APCI⁺): 443 [MH⁺]; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,12 (s, 9H), 2,77 (dd, 1H), 2,85 (m, 1H), 3,25 (dd, 1H), 3,17-3,47 (m, 1H), 4,15 (m, 3H), 4,65 (m, 1H), 6,74 (t, 1H), 6,82 (t, 1H), 7,17-7,42 (m, 6H).

- 25 (4S)-4-bencil-3-((3S,4R)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il)carbonil)-1,3-oxazolidin-2-ona -EM m/z (APCI⁺): 443 [MH⁺]; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,12 (s, 9H), 2,72 (dd, 1H), 2,83 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,36 (t, 1H), 4,14 (m, 3H), 4,29 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 6,77 (t, 1H), 6,85 (t, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,24 (m, 3H), 7,43 (m, 1H). Las estereoquímicas relativa y absoluta de (4S)-4-bencil-3-((3S,4R)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il)carbonil)-1,3-oxazolidin-2-ona se determinó por análisis de rayos X de cristales obtenidos de acetato de etilo/pentano.

Preparación 23

(4S)-4-Bencil-3-((2)-3-(4-clorofenil)prop-2-enoil)-1,3-oxazolidin-2-ona



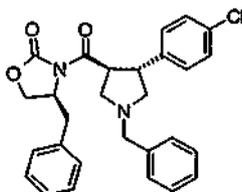
- 35 Una solución de cloruro de oxalilo (10,82 ml, 124 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió gota a gota a una solución enfriada de ácido (2E)-3-(4-clorofenil)acrílico (11,33 g, 62,0 mmol) en diclorometano (110 ml) y *N,N*-dimetilformamida (0,4 µl, 0,01 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 24 horas, la solución se añadió gota a gota a una solución enfriada de (4S)-4-bencil-1,3-oxazolidin-2-ona (9,49 g, 53,6 mmol), trietilamina (39,2 ml, 282 mmol) y cloruro de litio (11,95 g, 282 mmol) en diclorometano (110 ml). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas y después se añadió agua (50 ml). La mezcla se diluyó con diclorometano (100 ml) y se añadió una solución al 5% de ácido cítrico (2 x 150 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por

cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano como eluyente proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanco, 14,6 g (74%).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,86 (dd, 1H), 3,37 (dd, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,81 (m, 1H), 7,21-7,41 (m, 7H), 7,57 (d, 2H), 7,87 (2xd, 2H) LRMS (APCI) 342 [MH^+]

5 Preparación 24

(4S)-4-Bencil-3-((3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il)carbonil)-1,3-oxazolidin-2-ona

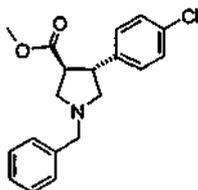


10 A una solución enfriada de (4S)-4-bencil-3-[(2E)-3-(4-clorofenil)prop-2-enoil]-1,3-oxazolidin-2-ona, de la preparación 23 (5 g, 14,62 mmol) y *N*-bencil-1-metoxi-*N*-[(trimetilsilil)metil]metanamina (5,24 ml, 20,47 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (60 μl , 0,73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 $^\circ\text{C}$ durante 20 minutos y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Se añadió una solución de hidrógeno carbonato sódico (80 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Las fases se separaron, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío para dar un aceite de color amarillo. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo:pentano
15 (10:50-50:50) como eluyente proporcionó el producto deseado (que es segundo diastereómero que se eluye) en forma de un sólido cristalino de color blanco, 733 mg (11%).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,63-2,82 (m, 3H), 3,09-3,25 (m, 3H), 3,67 (dd, 2H), 3,98-4,28 (m, 4H), 4,65 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,17-7,39 (m, 12H) LRMS (APCI) 475 [MH^+]

Preparación 25

20 (3S,4R)-1-Bencil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo

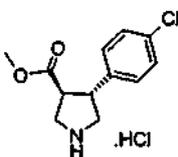


25 A una solución agitada de (4S)-4-bencil-3-[(3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil)-1,3-oxazolidin-2-ona, de la preparación 24 (2,51 g, 5,28 mmol) y carbonato de dimetilo (2,22 ml, 26,4 mmol) en diclorometano (40 ml) se le añadió metóxido sódico (1,42 g, 26,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas y se diluyó con diclorometano (50 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 40 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo:pentano (5:95-20:80) como eluyente para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite incoloro, 1,61 g (79%).

30 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,67-3,17 (m, 5H), 3,65 (s, 3H), 3,53-3,75 (m, 3H), 7,20-7,40 (m, 9H) LRMS (APCI) 330 [MH^+]

Preparación 26

Clorhidrato de (3S,4R)-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



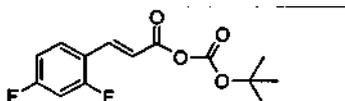
A una solución de (3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo, de la preparación 25 (0,93 g, 2,8

5 mmol) en diclorometano (9 ml) enfiada con un baño de hielo se le añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0,46 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 48 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió trietilamina (0,43 ml, 3,1 mmol) seguido de más cloroformiato de 1-cloroetilo (0,31 ml, 2,8 mmol). Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas antes de que se diluyera con diclorometano, se lavara con agua (20 ml), ácido cítrico acuoso al 5% (20 ml) y después se secara sobre sulfato de magnesio y se filtrara. El disolvente se retiró al vacío y el aceite residual se calentó a reflujo en metanol (20 ml) durante 1 hora. Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se trituró con éter dietílico y se filtró para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco, 0,874 g.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 3,64 (s, 3H), 3,31-3,83 (m, 6H), 7,36 (s, 4H) LRMS (APCI) 240 [MH⁺]

10 Preparación 27

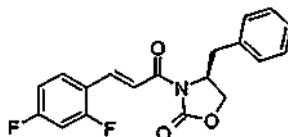
(2E)-3-(2,4-difluorofenil)prop-2-enoil carbonato de *tert*-butilo



15 A una solución agitada de ácido (2E)-3-(2,4-difluorofenil)acrílico (42,0 g, 230 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (400 ml) se le añadió trietilamina (37,5 ml, 270 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a -70 °C. Se añadió gota a gota trimetil cloruro de acetilo (30 ml, 250 mmol) durante 20 minutos y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis por cromatografía de capa fina indicó que se había formado el producto deseado y éste se usó directamente en la siguiente etapa.

Preparación 28

(4S)-4-Bencil-3-[(2E)-3-(2,4-difluorofenil)prop-2-enoil]-1,3-oxazolidin-2-ona



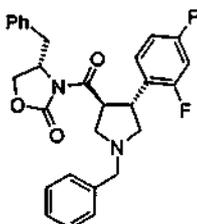
20 Se añadió gota a gota n-butil-litio (2,5 M en hexanos) (100 ml, 250 mmol) a una solución agitada de (S)-(-)-4-bencil-2-oxazolidinona (43,55 g, 250 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (350 ml) a 0 °C. La solución resultante se enfrió a -78 °C durante 30 minutos y se añadió gota a gota a una solución en agitación de (2E)-3-(2,4-difluorofenil)prop-2-enoil carbonato de *tert*-butilo, de la preparación 27 mediante una cánula a -78 °C. La suspensión resultante se dejó calentar a 0 °C y se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (75 ml), seguido de agua (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar una suspensión. Se añadieron ciclohexano (178,5 ml) y *tert*-butil metil éter (126 ml) a la suspensión y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El sólido de color blanco resultante se recogió por filtración y se secó en un horno de vacío a 40 °C para dar el producto deseado, 45,48 g (61%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 2,82 (dd, 1H), 3,34 (dd, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,77 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,20-7,33 (m, 3H), 7,65 (m, 2H), 7,96 (m, 3H).

25

30

Preparación 29

(4S)-4-Bencil-3-[(3S,4R)-1-bencil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona

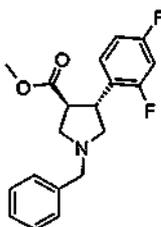


35 A una solución agitada de (4S)-4-bencil-3-[(2E)-3-(2,4-difluorofenil)prop-2-enoil]-1,3-oxazolidin-2-ona, de la preparación 28 (46,83 g, 140 mmol) en diclorometano (300 ml) se le añadió *N*-metoximetil-*N*-(trimetilsililmetil)bencilamina (50,2 ml, 210 mmol) a temperatura ambiente. La solución se enfrió a -12 °C y se añadió gota a gota una solución de ácido trifluoroacético (1,05 ml) en diclorometano (10 ml). La mezcla

- de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas y se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (180 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (180 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el residuo en bruto. La purificación del residuo por cromatografía en columna usando tolueno:metil *terc*-butil éter (12:1) seguido de diclorometano:metil *terc*-butil éter (19:1) como eluyente proporcionó el compuesto del título (que es el segundo diastereómero que se eluye), 63,0 g (49%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 2,75 (m, 3H), 3,12 (t, 1H), 3,24 (m, 2H), 3,70 (c, 2H) 4,13 (m, 2H), 4,27 (c, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 6,57 (m, 1H), 6,84 (t, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,24-7,41 (m, 8H).

Preparación 30

- 10 (3S,4R)-1-Bencil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo

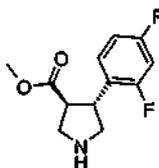


- Se añadió triflato de samario (6,32 g, 10 mmol) a una solución agitada de (4R)-4-bencil-3-[[[(3S,4R)-1-bencil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona, de la preparación 29 (63 g, 130 mmol) en metanol (350 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas y el disolvente se retiró al vacío. Se añadió diclorometano (290 ml) seguido de solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (140 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. El precipitado resultante se filtró y se lavó con diclorometano (250 ml) y agua (25 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 40 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el residuo en bruto. El residuo se suspendió en ciclohexano caliente (300 ml) y se agitó hasta que se produjo la formación de un sólido. La mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 24 horas. El sólido se filtró y se lavó con ciclohexano frío (150 ml). El filtrado se concentró al vacío, proporcionando el compuesto deseado, 38 g (87%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 2,67 (t, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,93 (t, 1H), 3,04 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,65 (t, 1H), 3,84 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,80 (t, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,29-7,38 (m, 5H). [α]_D²⁵ = -38 (c = 0,5, MeOH)

- 25 Preparación 31

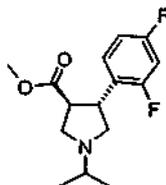
(3S,4R)-4-(2,4-Difluorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



- Se añadió hidróxido de paladio (al 20% sobre carbono, 1 g) se añadió a una solución de (3S,4R)-1-bencil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo, de la preparación 30 (10 g, 30 mmol) en etanol (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se hidrogenó a 0,34 MPa (50 psi) durante 24 horas y después se filtró a través de Arbocel®, lavando con etanol (50 ml). El disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro, 7,19 g (98%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) 2,60 (s, 1H), 2,91 (t, 1H), 3,08 (c, 1H), 3,31-3,44 (m, 1H), 3,50 (t, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 6,76 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 7,20 (m, 1H). LRMS (EI) 242 [MH⁺].

- 35 Preparación 32

(3S,4R)-4-(2,4-Difluorofenil)-1-isopropilpirrolidin-3-carboxilato de metilo

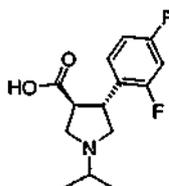


5 Se añadieron triacetoxiborohidruro sódico (1,32 g, 6,22 mmol) y ácido acético (235 μ l, 4,14 mmol) a una solución de acetona (304 μ l, 4,14 mmol) y (3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo, de la preparación 31 (1 g, 4,14 mmol) en diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas y se diluyó con diclorometano (10 ml). Se añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico (2 x 20 ml) seguido de salmuera (20 ml). Las fases se separaron, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dar el residuo en bruto. La purificación del residuo por cromatografía en columna usando diclorometano:metanol (99:1-98:2) como eluyente proporcionó el producto deseado, 1,01 g (86%).

10 RMN 1 H (400 MHz, CDCl_3) 1,10-1,13 (m, 6H), 2,48 (m, 1H), 2,72 (t, 1H), 3,00 (c, 1H), 3,05-3,12 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,83 (c, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,82 (t, 1H), 7,37 (c, 1H). LRMS (APCI) 284 [MH^+].

Preparación 33

Ácido (3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-1-isopropilpirrolidin-3-carboxílico

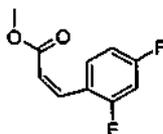


15 Se añadió hidróxido de litio (171 mg, 7,14 mmol) a una solución de (3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-1-isopropilpirrolidin-3-carboxilato de metilo, de la preparación 32 (1,01 g, 3,59 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en agua (20 ml) y se lavó con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se acidificó con una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico (3,59 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío, proporcionando el producto deseado en forma de una espuma, 686 mg (71%).

20 RMN 1 H (400 MHz, CD_3OD) 1,42 (m, 6H), 3,31 (m, 3H), 3,32 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,91 (m, 1H), 7,03 (t, 2H), 7,55 (m, 1H). LRMS (EI) 270 [MH^+].

Preparación 34

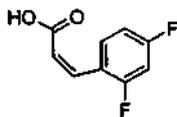
(2Z)-3-(2,4-Difluorofenil)acrilato de metilo



25 A una solución de 18-corona-6 (30 g, 110 mmol), (metoxicarbonilmetil)fosfonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (6 ml, 28 mmol) en tetrahidrofurano a -78 $^{\circ}\text{C}$, se le añadió hexametildisilazida potásica (0,5 M en tolueno) (50 ml, 25 mmol) seguido de 2,4-difluorobenzaldehído (4 g, 28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 8 horas y se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 24 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio (200 ml). Las fases se separaron, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar el residuo en bruto. La purificación del residuo por cromatografía en columna usando pentano:acetato de etilo (99:1-98:2) como eluyente proporcionó el producto deseado en forma de un aceite incoloro, 5,1 g (91%). RMN 1 H (400 MHz, CDCl_3) 3,70 (s, 3H), 6,05 (d, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,69 (c, 1H). LRMS (APCI) 199 [MH^+]

35 Preparación 35

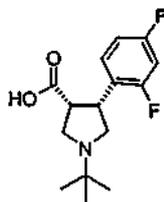
Ácido (2Z)-3-(2,4-difluorofenil)acrílico



- 5 Una solución de (2Z)-3-(2,4-difluorofenil)acrilato de metilo, de la preparación 34 (1,3 g, 6,56 mmol) e hidróxido de litio 1 M (314 mg, 13,1 mmol) en tetrahidrofurano (51 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en agua (10 ml) y se añadió acetato de etilo (20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se acidificó a pH 2 usando una solución 2 M de ácido clorhídrico (3 ml). La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 30 ml). Estos extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco, 1,03 g (86%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 6,09 (d, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,66 (c, 1H).

Preparación 36

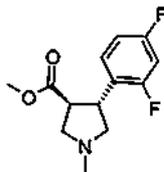
- 10 Ácido (3R*,4R*)-1-terc-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico



- 15 A una solución agitada de ácido (2Z)-3-(2,4-difluorofenil)acrilico, de la preparación 35 (400 mg, 2,17 mmol) y ácido trifluoroacético (17 μl, 0,2 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió N-(metoximetil)-2-metil-N-[(trimetilsilil)metil]propan-2-amina, de la preparación 23 (882 mg, 4,35 mmol) durante 30 minutos a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. El disolvente se retiró al vacío, el residuo de color blanco formado se trituró con éter dietílico (5 ml) y el sólido se retiró por filtración para dar el producto deseado, 400 mg (65%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) 1,46 (s, 9H), 3,31 (s, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,89 (t, 1H), 3,97 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 7,41 (m, 1H). CLEM (APCI) = 284 [MH⁺].

Preparación 37

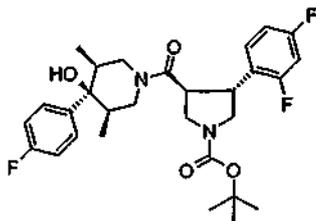
- 20 (3S,4R)-4-(2,4-Difluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-carboxilato de metilo



- 25 A una solución de (3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo, de la preparación 31 (500 mg, 2,07 mmol) y formaldehído (155 μl, 2,07 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió ácido acético (188 μl, 2,07 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (659 mg, 3,11 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, se diluyó con diclorometano (10 ml) y se repartió con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (40 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro, 288 mg (54%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,41 (s, 3H), 2,68 (t, 1H), 3,00 (m, 2H), 3,01 (c, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,88 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 6,82 (t, 1H), 7,37 (m, 1H). LRMS: m/z APCI⁺ 256 [MH⁺].

- 30 Preparación 38

(3R,4S)-3-(2,4-Difluorofenil)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

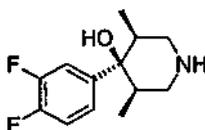


Se añadieron (3*R*,4*s*,5*S*)-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol, de la preparación 41 (265 mg, 1,2 mmol), ácido (3*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico, de la preparación 53 (0,75 mg, 1,4 mmol) y trietilamina (0,48 ml, 3,6 mmol) a diclorometano (25 ml). La suspensión agitada se enfrió en una atmósfera de nitrógeno y se añadió gota a gota anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (50% en acetato de etilo) (0,67 ml, 2 mmol). Cuando se completó la adición, la solución homogénea resultante se agitó durante 6 horas más a temperatura ambiente. La solución se lavó con una solución acuosa al 10% del carbonato potásico (3 x 20 ml), ácido cítrico al 3% (3 x 50 ml), después se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después, el diclorometano se retiró al vacío al y el compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice), gradiente eluyendo con acetato de etilo:pentano (10:90) a acetato de etilo:pentano (40:80) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (529 mg).

RMN ¹H (CD₃OD, 10 mg/ml, 400 MHz) (Rotámetros), 0,21-0,58 (m, 6H), 1,46 (s, 9H), 0,81-1,97 (m, 2H), 2,68(m, 1H), 4,35 (m, 1H), 2,93-3,91 (m, 7H), 4,31 (m, 1H), 6,90-7,29(m, 5H), 7,38-7,85 (m, 2H) [α]_D²⁵ = -82,7 (c = 0,3, MeOH)

Preparación 39

15 (3*R*,4*s*,5*S*)-4-(3,4-Difluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol

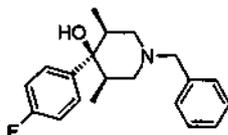


Una solución de 3,4-difluorobromobenceno (4,45 g, 21 mmol) en éter dietílico (25 ml) se enfrió a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota *n*-butil-litio (2,5 M en hexanos) (8,10 ml, 20 mmol) con agitación, manteniendo la temperatura por debajo de -65 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 4 horas. Después, se añadió gota a gota (3*R*,5*S*)-1-bencil-3,5-dimetilpiperidin-4-ona, de la preparación 14 (5,90 g, 20 mmol) en éter dietílico (25 ml), manteniendo la temperatura por debajo de -65 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (40 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La fase de éter se separó, se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después se evaporó a sequedad. El producto en bruto se disolvió en metanol (100 ml) y la solución se hidrogenó a 0,34 MPa (50 psi) y 50 °C sobre paladio al 20% sobre carbono durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de Celite® y el filtrado se evaporó a sequedad. La recrystalización del producto del producto en bruto en acetonitrilo proporcionó el producto deseado en forma de un sólido, 1,58 g (24%).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0,60 (d, 6 H), 2,21 (m, 2 H), 3,10 (m, 4H), 7,38 (d, 2H), 7,05-7,20 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,30-7,50 (m, 1H) LRMS: m/z APCI⁺242 [MH⁺]

30 Preparación 40

(3*R*,4*s*,5*S*)-1-Bencil-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



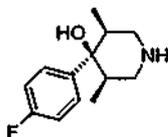
Una solución de 4-fluorobromobenceno (4,51 g, 0,024 mol) en éter dietílico (20 ml) se enfrió a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota *n*-butil-litio (8,40 ml, 21 mmol) (2,5 M en hexanos) con agitación, manteniendo la temperatura por debajo de -65 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Después, la solución resultante de 4-fluorofenil-litio se añadió gota a gota a una solución de (3*R*,5*S*)-1-bencil-3,5-dimetilpiperidin-4-ona [de la preparación 14] (6 g, 19 mmol) en éter dietílico (20 ml) a -78 °C, manteniendo la temperatura por debajo de -65 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (40 ml) y la mezcla se

agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después se evaporó a sequedad. El producto en bruto se usó sin purificación adicional.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0,51 (d, 6H), 2,18 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,65 (s, 2H), 7,12 (m, 2H), 7,35 (m, 7H) LRMS (APCI) 314 [MH⁺]

5 Preparación 41

(3R,4s,5S)-4-(4-Fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol

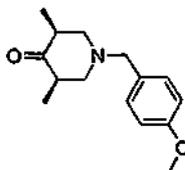


10 Una solución de (3R,4s,5S)-1-bencil-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol, de la preparación 40 (5,0 g, 16 mmol) en metanol (100 ml) se hidrogenó a 0,34 MPa (50psi) y 50 °C sobre paladio al 20% sobre carbono (1,1 g) durante 18 horas. Después, la mezcla se filtró a través de Celite® y el filtrado se evaporó a sequedad. La recristalización del producto en bruto en acetonitrilo proporcionó el producto deseado en forma de un sólido, (3,81 g)

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0,54 (d, 6H), 2,18 (m, 2H), 2,85 (m, 4H), 7,05 (m, 2H), 7,20-7,45 (m, 2H), LRMS (APCI) 224 [MH⁺]

Preparación 42

15 (3R,5S)-1-(4-Metoxibencil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ona



20 Se añadió una solución 1 M de ácido clorhídrico (69 ml) a una solución de 2,4-dimetil-3-oxopentanoato de dimetilo, de la preparación 12 (69,6 g, 344 mmol) y 4-metoxibencilamina (44,81 ml, 344 mmol) en metanol (1,8 l). Se añadió formaldehído, solución acuosa al 37% (56,8 ml, 760 mmol). La solución se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente y después se evaporó a sequedad. El éster dimetílico del ácido 1-(4-metoxibencil)-3,5-dimetil-4-oxo-piperidin-dicarboxílico, en bruto (126,2 g) se añadió a una solución 1 M de ácido clorhídrico (1735 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 10 °C y se añadió lentamente una solución acuosa al 20% en peso de hidróxido sódico (400 ml, 2,0mol). La mezcla se extrajo con diclorometano (4 x 400 ml). Los extractos orgánicos combinados se evaporaron a sequedad para dar el producto

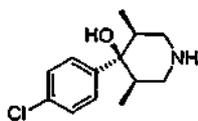
25 en bruto en forma de un aceite de color pardo brillante. La RMN ¹H del material en bruto indicó una mezcla 6:1 de *cis:trans*. Una porción de la mezcla diastereomérica en bruto (15 g) se purificó usando un sistema de purificación cromatográfica automatizado que emplea una columna de cartucho de sílice Redisep® de fase normal (330 g), un caudal de disolvente de 100 ml/min, con elusión de ciclohexano/acetato de etilo, gradiente lineal de acetato de etilo al 2-3% durante 35 minutos, gradiente lineal de acetato de etilo al 3-14% durante 10 minutos, completando la elusión

30 con acetato de etilo al 14%. Esto produjo el isómero *cis* puro en forma de un aceite de color amarillo pálido que solidificó después de un periodo de reposo (10,2 g, 99%+ por CLEM).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0,91 (d, 6H), 2,02 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 6,85 (d, 2H), 7,25 (d, 2H) LRMS (APCI) 248 [MH⁺]

Preparación 43

35 (3R,4s,5S)-4-(4-Clorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



Una solución de 4-cloroyodobenceno (4,6 g, 25 mmol) en éter dietílico anhidro (200 ml) se enfrió a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota *n*-butil-litio (2,5 M en hexanos) (15,2 ml, 20 mmol), manteniendo la

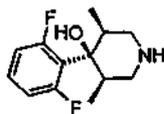
temperatura por debajo de $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después, la solución de 4-clorofenil-litio se añadió gota a gota a una solución de (3*R*,5*S*)-1-(4-metoxibencil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ona, de la preparación 42 (5,0 g, 20 mmol) en éter dietílico (25 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas más y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con cloruro de amonio saturado (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después se evaporó a sequedad para dar el intermedio en bruto. Éste producto en bruto se disolvió en diclorometano seco (150 ml), se añadió trietilamina (4,0 ml, 29 mmol) y la solución se enfrió a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota cloroformiato de 1-cloroetilo (3,21 ml, 30 mmol) a la solución agitada y, cuando se completó la adición, la mezcla se agitó durante 3 horas más a temperatura ambiente.

Después, la mezcla se lavó con una solución acuosa al 10% del carbonato potásico (3 x 25 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El residuo en bruto se calentó a reflujo en metanol (150 ml) durante 3 horas y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (100 ml), se añadió carbonato potásico sólido (5 g) y la mezcla heterogénea se agitó durante 1 hora. El carbonato potásico sólido se retiró por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad. Después, el producto en bruto se cristalizó en acetonitrilo para dar el producto deseado en forma de agujas finas de color blanco (3,90 g).

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 0,60 (m, 6H), 2,25 (m, 2H), 3,10 (m, 4H) 7,38 (d, 2H), 7,55 (m, 4H) LRMS (APCI) 240 $[\text{MH}^+]$

Preparación 44

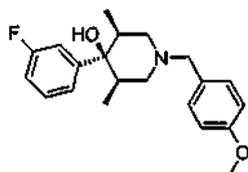
20 (3*R*,4*s*,5*S*)-4-(2,6-Difluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



Se añadió gota a gota *tert*-butil-litio (1,7 M en pentano) (9,62 ml, 16,4 mmol) a una solución agitada de 2,6-difluorobromobenceno (3,0 g, 15,5 mmol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. La solución se agitó durante unas 3 horas más a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después, una solución de (3*R*, 5*S*)-1-bencil-3,5-dimetilpiperidin-4-ona, preparación 14 (2,16 g, 12 mmol) en éter dietílico (30 ml) se añadió gota a gota, manteniendo la temperatura por debajo de $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora, después se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (20 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se disolvió en metanol (100 ml) y la solución se hidrogenó (0,34 MPa (50psi) y $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ sobre paladio al 20% sobre carbono) durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de Celite® y el filtrado se evaporó a sequedad. El producto en bruto se recrystalizó en acetonitrilo para proporcionar el producto deseado (1,78 g) en forma de agujas finas de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,60 (d, 6H), 2,21 (m, 2H), 3,10 (m, 4H), 7,38 (d, 2H), 7,05-7,20 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,31-7,50 (m, 1,20H) LRMS (APCI) 242 $[\text{MH}^+]$

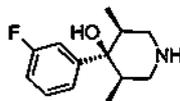
Preparación 45

35 (3*R*,4*s*,5*S*)-4-(3-Fluorofenil)-1-(4-metoxibencil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



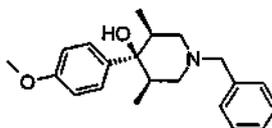
Se añadió gota a gota *n*-BuLi (2,5 M en hexanos) (7,2 ml, 18 mmol) a una solución agitada de 3-fluoroyodobenceno (1,91 g, 8,0 mmol) en éter dietílico anhidro (10 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas y después se añadió gota a gota (3*R*,5*S*)-1-(4-metoxibencil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ona, de la preparación 42 (1,85 g, 7,5 mmol) en éter dietílico (10 ml), manteniendo la temperatura por debajo de $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (25 ml), la mezcla se agitó durante 30 minutos y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. La recrystalización en acetato de etilo:ciclohexano proporcionó el producto deseado (2,88 g). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 0,51 (d, 6H), 2,18 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 7,12 (m, 3H), 7,35 (m, 5H) LRMS (APCI) 344 $[\text{MH}^+]$

Preparación 46

(3R,4s,5S)-4-(3-Fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol

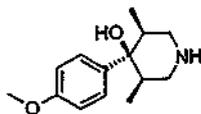
5 Una solución de (3R,4s,5S)-4-(3-fluorofenil)-1-(4-metoxibencil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol, de la preparación 45 (2,5 g, 7,3 mmol) en metanol (25 ml) se hidrogenó (0,34 MPa (50psi) y 50 °C sobre paladio al 20% sobre carbono) durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de Celite® y el filtrado se evaporó a sequedad. La recristalización del producto en bruto en acetonitrilo proporcionó el compuesto del título (1,52 g).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0,59 (d, 6H), 2,10 (m, 2H), 2,85 (m, 5H), 6,95 (m, 1H), 7,35 (m, 2H) LRMS (APCI) 224 [MH⁺]

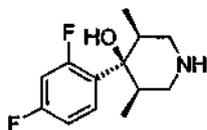
Preparación 4710 (3R,4s,5S)-1-Bencil-4-(4-metoxifenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol

15 Se añadió *terc*-butil-litio (1,7 M en pentano) (33,0 ml, 56 mmol) a un éter dietílico anhidro (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución de 4-metoxi-yodobenceno (6,89 g, 29 mmol) en éter dietílico anhidro (25 ml) a la solución de *terc*-butil-litio, manteniendo la temperatura entre -78 °C y -60 °C. Cuando se completó la adición, la mezcla se agitó durante 30 minutos más a -78 °C y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Después, la solución de 4-metoxifenil-litio resultante se añadió gota a gota a una solución de (3R,5S)-1-bencil-3,5-dimetilpiperidin-4-ona, de la preparación 14 (4,0 g, 18 mmol) en éter dietílico anhidro (70 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota cloruro de amonio saturado (20 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad para dar el producto en bruto, que se recristalizó en ciclohexano/acetato de etilo para dar el producto puro (7,1 g)

20 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0,51 (d, 6H), 2,12 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 6,85 (m, 3H), 7,25 (m, 6H) LRMS (APCI) 326 [MH⁺]

Preparación 4825 (3R,4s,5S)-4-(4-Metoxifenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol

30 Una solución de (3R,4s,5S)-1-bencil-4-(4-metoxifenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol (7,1 g, 21 mmol), de la preparación 47 en metanol (100 ml) se hidrogenó sobre paladio sobre carbono (1,0 g) (0,34 MPa (50 psi) y 50 °C) durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de Celite® y el filtrado se evaporó a sequedad para dar el producto en bruto. La recristalización en acetonitrilo proporcionó el compuesto deseado (3,1 g) que se usó directamente sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0,52 (d, 6H), 2,00 (m, 2H), 2,68 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 6,82 (d, 2H), 7,20-7,60 (m, 2H). LRMS (APCI) 235 [MH⁺]

Preparación 49(3R,4s,5S)-4-(2,4-Difluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol

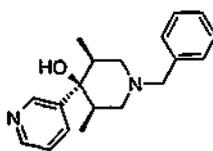
35 Una solución de 2,4-difluorobromobenceno (4,51 g, 22 mmol) en éter dietílico (20 ml) se enfrió a -78 °C en una

atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota *n*-butil-litio (2,5 M en hexanos) (8,40 ml, 21 mmol) con agitación, manteniendo la temperatura por debajo de -65 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 4 horas. Después, se añadió gota a gota (3*R*,5*S*)-1-bencil-3,5-dimetilpiperidin-4-ona, de la preparación 14 (6,00 g, 19 mmol) en éter dietílico (25 ml), manteniendo la temperatura por debajo de -65 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (40 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La fase de éter se separó, se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después se evaporó a sequedad. El producto se disolvió en metanol (100 ml) y la solución se hidrogenó (0,34 MPa (50 psi) y 50 °C sobre paladio al 20% sobre carbono) durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de Celite® y el filtrado se evaporó a sequedad. La recristalización del producto en bruto en acetonitrilo proporcionó el producto deseado (1,78 g) en forma de agujas finas de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0,60 (d, 6H), 2,21 (m, 2H), 3,10 (m, 4H), 7,38 (d, 2H), 7,05-7,20 (a, 1,00H), 7,25 (m, 1H), 7,31-7,50 (m, 1,20H) LRMS (APCI) 242 [MH⁺]

Preparación 50

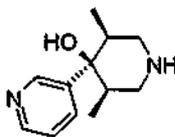
(3*R*,4*s*,5*S*)-1-Bencil-3,5-dimetil-4-piridin-3-ilpiperidin-4-ol



Una solución enfriada de 3-bromopiridina (2,4 ml, 25 mmol) en éter dietílico seco (2 ml) se añadió a una solución de *n*-butil-litio (2,5 M en hexano) (10 ml, 25 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Una solución de (3*R*, 5*S*)-1-bencil-3,5-dimetilpiperidin-4-ona, de la preparación 14 (5,42 mg, 25 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió a -78 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se dejó calentar a -20 °C, se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con éter dietílico (4 x 50 ml). El sólido se disolvió de nuevo en diclorometano:metanol (90:10) y la solución se lavó con salmuera. Las fases se separaron, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto deseado, 4,35 g (61%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,56 (d, 6H), 2,07-2,43 (a, 4H), 2,79 (a, 2H), 3,63 (a, 2H), 7,25-7,46 (m, 5H), 7,65 (a, 1H), 7,84 (a, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,68 (a, 1H) LRMS (APCI+) = 297 [MH⁺]

Preparación 51

(3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-Dimetil-4-piridin-3-ilpiperidin-4-ol

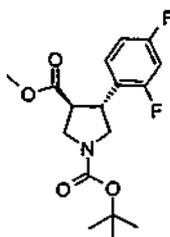


Una mezcla de (3*R*,4*s*,5*S*)-1-bencil-3,5-dimetil-4-piridin-3-ilpiperidin-4-ol de la preparación 50 (3,0 g, 10,12 mmol) e hidróxido de paladio al 20% en peso sobre carbono (0,45 g) en etanol (50 ml) se hidrogenó a 40 °C y 0,28 MPa (40 psi) durante 14 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel® y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto deseado en forma de una espuma de color blanquecino, 2,05 g

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,57 (d, 6H), 2,12 (m, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,94 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,51-7,99 (a, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,67 (a, 1H) LRMS (APCI+) = 207 [MH⁺]

Preparación 52

3-Metil-(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo

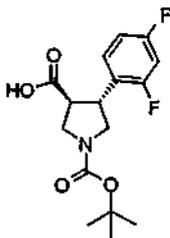


5 A una solución de (3*S*,4*R*)-1-bencil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo, de la preparación 30 (1,0 g, 3,01 mmol), 1-metilciclohexa-1,4-dieno (1,25 ml, 11,12 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,72 g, 3,31 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió hidróxido de paladio sobre carbono (0,1 g) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Arbocel®. El filtrado se concentró al vacío para dar el residuo en bruto que se repartió entre acetato de etilo (80 ml) y una solución al 10% de ácido cítrico (5 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (60 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro, 940 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,40 (s, 9H), 3,14-3,25 (m, 1H), 3,25-3,40 (m, 1H), 3,48-3,59 (m, 4H), 3,68-3,89 (m, 3H), 6,71-6,82 (m, 2H), 7,15 (m, 1H) LRMS (APCI) 242 [MH⁺ - BOC +1]

10 Preparación 53

Ácido (3*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico



15 Se añadió gota a gota hidróxido de litio (130 mg, 23,5 mmol) a una solución agitada de 3-metil-(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo, de la preparación 52 (930 mg, 2,72 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas, se concentró al vacío y se diluyó con agua (15 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 x 25 ml). La fase acuosa se acidificó con una solución 2 M de ácido clorhídrico (2,7 ml) y se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron al vacío y se destilaron azeotrópicamente con diclorometano para dar el producto deseado, 775 mg (87%).

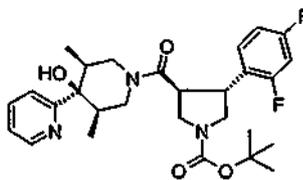
20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,45 (s, 9H), 3,23-3,46 (m, 2H), 3,56-3,65 (m, 1H), 3,74-3,93 (m, 3H), 6,75-6,87 (m, 2H), 7,20 (m, 1H)

LRMS (APCI) 228 [MH⁺ - BOC +1]

LRMS (APCI-) = 326 [M-1]

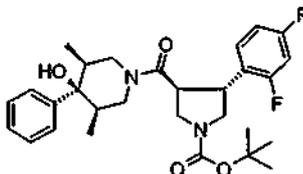
25 Preparación 54

(3*R*,4*S*)-3-(2,4-difluorofenil)-4-([(3*R*,4*R*,5*S*)-4-hidroxi-3,5-dimetil-4-piridin-2-ilpiperidin-1-il]carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



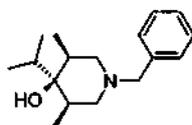
30 Una solución de (3*R*,4*S*,5*S*)-3,5-dimetil-4-piridin-2-ilpiperidin-4-ol, de la preparación 74 (835 mg, 4 mmol), ácido (3*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico, de la preparación 53 (1,32 g, 4 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (776 mg, 4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (62 mg, 0,4 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo en bruto se repartió entre agua (15 ml) y acetato de etilo (15 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (15 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar el residuo en bruto. La purificación del residuo por cromatografía en columna usando acetato de etilo:pentano (10:90-40:60) como eluyente dio el producto deseado en forma de una espuma de color blanco, 380 mg (43%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (Rotámeros) δ 0,27-0,52 (m, 6H), 1,46 (s, 9H), 0,81-1,97 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,93-3,24 (m, 2H), 3,38-4,14 (m, 7H), 4,41 (m, 1H), 5,50 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,87-7,36 (m, 3H), 7,71 (m, 1H), 8,47 (m, 1H). LRMS (APCI) 516 [MH⁺].

40 Preparación 55

(3R,4S)-3-(2,4-Difluorofenil)-4-((3R,4R,5S)-4-hidroxi-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-1-il)carbonilpirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

5 A una solución de ácido (3S,4R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico, de la preparación 53 (1000 mg, 3 mmol), (3R,4s,5S)-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol, de la preparación 16 (522 mg, 2,54 mmol) y trietilamina (706 μ l, 0,73 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se le añadió anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (50% en acetato de etilo) (1,5 ml, 2,54 mmol) a 0 °C y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (70 ml) y se añadió una solución saturada de carbonato potásico (2 x 50 ml) seguido de una solución 10% de al ácido cítrico (1 x 50 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (1 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el residuo en bruto. La purificación del residuo por cromatografía en columna usando acetato de etilo:pentano (10:90-40:60) como eluyente proporcionó el producto deseado en forma de una espuma de color blanco, 560 mg (43%).

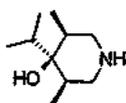
15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (Rotámetros) δ 0,41-0,62 (m, 6H), 0,94-1,24 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,65-2,07 (m, 1H), 2,59-3,02 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,40-4,15 (m, 7H), 4,42 (d, 1H), 6,76-6,85 (m, 2H), 7,16-7,41 (m, 6H) LRMS (APCI) 515 $[\text{MH}^+]$.

Preparación 56(3R,4s,5S)-1-Bencil-4-isopropil-3,5-dimetilpiperidin-4-ol

20 A una solución de (3R,5S)-1-bencil-3,5-dimetilpiperidin-4-ona de la preparación 14 (500 mg, 2,3 mmol) se le añadió isopropil litio (0,7 M en pentano) (3,6 ml, 2,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora, después se calentó lentamente a 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos más. Después, se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (6 ml) a -10 °C. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (6 ml) y agua (6 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (6 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para dar el residuo en bruto. La purificación del residuo por cromatografía en columna usando diclorometano:metanol:amoniac 0,88 (100:0-99:1-96:4:0,4) como eluyente dio el producto deseado, 244 mg (41%).

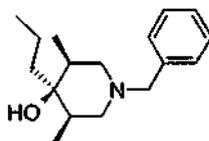
25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,82 (d, 6H), 0,99 (d, 6H), 1,88-2,03 (m, 4H), 2,08 (m, 1H), 2,48 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 7,19-7,34 (m, 5H)

30 LRMS (APCI) 262 $[\text{MH}^+]$, 244 $[\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}]$

Preparación 57(3R,4s,5S)-4-Isopropil-3,5-dimetilpiperidin-4-ol

35 Una solución de (3R,4s,5S)-1-bencil-4-isopropil-3,5-dimetilpiperidin-4-ol, de la preparación 56 (1,42 g, 5,44 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbono (210 mg) en etanol (25 ml) se hidrogenó durante 40 °C y 0,28 MPa (40 psi) durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel® y se lavó con etanol (25 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar el residuo en bruto que se recrystalizó en acetonitrilo para proporcionar el producto deseado en forma de agujas de color pardo, 390 mg (42%)

40 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,83 (d, 6H), 0,99 (d, 6H), 1,74 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 2,64 (m, 4H) LRMS (APCI) 172 $[\text{MH}^+]$.

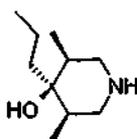
Preparación 58(3R,4s,5S)-1-Bencil-3,5-dimetil-4-propilpiperidin-4-ol

- 5 A una solución agitada de (3R,5S)-1-bencil-3,5-dimetilpiperidin-4-ona, de la preparación 19 (1,0 g, 4,6 mmol) en tetrahidrofurano (7 ml) se le añadió cloruro de propilmagnesio (2 M en éter dietílico) (7,5 ml, 15 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (20 ml) y la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 x 40 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentró al vacío para dar el residuo en bruto.
- 10 La purificación del residuo por cromatografía en columna usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (98:2:0-95:5:0,5) como eluyente proporcionó el producto deseado, 790 mg (66%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,80 (d, 6H), 0,90 (t, 3H), 1,20 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 7,19-7,36 (m, 5H). LRMS (APCI) 262 [MH⁺], 244 [MH⁺-H₂O].

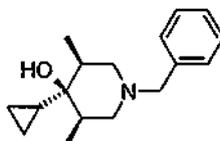
Preparación 59

- 15 (3R,4s,5S)-3,5-Dimetil-4-propilpiperidin-4-ol



- 20 Una solución de (3R,4s,5S)-1-bencil-3,5-dimetil-4-propilpiperidin-4-ol, de la preparación 58 (780 mg, 3 mmol) e hidróxido de paladio (20% en carbono, 130 mg) en etanol (10 ml) se hidrogenó a 40 °C y 0,28 MPa (40 psi) durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel® y se lavó con etanol (10 ml). El filtrado se concentró al vacío, proporcionando el producto deseado, 504 mg (98%).

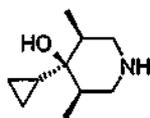
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,80 (d, 6H), 0,91 (t, 3H), 1,21 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 2,70 (m, 5H) LRMS (APCI) 172 [MH⁺].

Preparación 60(3R,4s,5S)-1-Bencil-4-ciclopropil-3,5-dimetilpiperidin-4-ol

- 25 A una solución agitada de (3R,5S)-1-bencil-3,5-dimetilpiperidin-4-ona, de la preparación 19 (1,0 g, 4,6 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) se le añadió bromo(ciclopropil)magnesio (0,5 M en tetrahidrofurano) (28 ml, 14 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (40 ml) se añadió y la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (40 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 60 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentró al vacío para dar el residuo en ruto.
- 30 La purificación del residuo por cromatografía en columna usando diclorometano:metanol (100:0-96:4) como eluyente, proporcionó el producto deseado en forma de un líquido incoloro, 780 mg (65%).

- 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,35 (m, 4H), 0,52 (m, 1H), 0,90 (d, 6H), 1,95 (m, 4H), 2,56 (d, 2H), 3,50 (s, 2H), 7,20-7,37 (m, 5H) LRMS (APCI+) = 260 [MH⁺], 242 [MH⁺-H₂O]

Preparación 61(3R,4s,5S)-4-Ciclopropil-3,5-dimetilpiperidin-4-ol

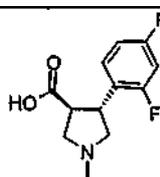


5 Una solución de (3*R*,4*s*,5*S*)-1-bencil-4-ciclopropil-3,5-dimetilpiperidin-4-ol, de la preparación 60 (780 mg, 3 mmol) e hidróxido de paladio (20% en carbono) (140 mg) en etanol (10 ml) se hidrogenó a 40 °C y 0,28 MPa (40 psi) durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Arcofel® y se lavó con etanol (10 ml). El filtrado se concentró al vacío, proporcionando el producto deseado, 480 mg (94%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,35 (m, 4H), 0,55 (m, 1H), 0,92 (d, 6H), 1,72 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 2,65 (m, 4H) LRMS (APCI+) = 170 [MH⁺], 152 [MH⁺-H₂O]

Preparación 62

Ácido (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-carboxílico

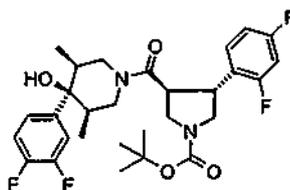


10 A una solución de (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-carboxilato de metilo, de la preparación 37 (800 mg, 3,13 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió hidróxido de litio (150 mg, 6,27 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y el disolvente se concentró al vacío. El residuo en bruto se disolvió en agua (20 ml) y se repartió con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se acidificó usando una solución 2 M ácido clorhídrico (3,13 ml). La fase acuosa se evaporó y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (6 x 20 ml) para proporcionar un residuo oleoso (1000 mg) que se usó sin purificación adicional en la etapa posterior.

15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 3,05 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,50-3,81 (m, 3H), 3,91 (m, 3H), 7,06 (m, 2H), 7,62 (m, 1H). LRMS (APCI+): 242 [MH⁺] LRMS (APCI-): 240 (M-1)

20 Preparación 63

(3*R*,4*S*)-3-(2,4-difluorofenil)-4-[[[(3*R*,4*R*,5*S*)-4-(3,4-difluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

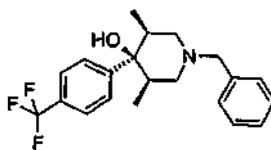


25 Una solución de ácido (3*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico, de la preparación 53 (160 mg, 0,49 mmol) y (3*R*,4*s*,5*S*)-4-(3,4-difluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol, de la preparación 39 (100 mg, 0,42 mmol), anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (50% en acetato de etilo) (244 μl, 0,41 mmol) y trietil-amina (120 μl, 0,82 mmol) en diclorometano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se añadió una solución saturada de carbonato potásico (2 x 20 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto deseado en forma de una espuma de color blanco, 257 mg (77%).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (Rotámeros) D0,44-0,61 (4 x d, 6H), 1,47 (s, 9H), 2,59 (t, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,51-3,91 (m, 6H), 4,44 (d, 2H), 6,82 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 7,07-7,15 (m, 3H). LRMS (APCI+): 551 (MH⁺)

Preparación 64

(3*R*,4*s*,5*S*)-1-Bencil-3,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ol

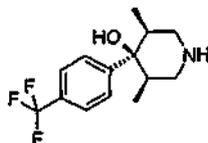


5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 33% a partir de (3R,5S)-1-bencil-3,5-dimetilpiperidin-4-ona, preparación 14 y 4-bromo-trifluorometilbenceno, siguiendo un procedimiento similar al que se ha descrito en la preparación 40, con la excepción de que el compuesto se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando pentano:acetato de etilo (4:1) como eluyente.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 0,54 (d, 6H), 1,58 (s, 1H), 2,12 (t, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,71 (dd, 2H), 3,55 (s, 2H), 7,27-7,36 (m, 7H), 7,59 (d, 2H). LRMS (APCI) 364 [MH⁺]

Preparación 65

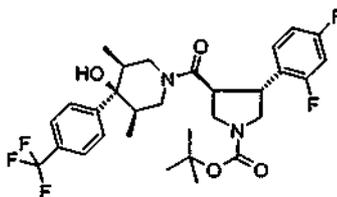
(3R,4s,5S)-3,5-Dimetil-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ol



10 Una mezcla de (3R,4s,5S)-1-bencil-3,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ol, de la preparación 64 (527 mg, 1,45 mmol), paladio al 20% sobre carbono (65 mg) y dihidrotolueno (570 μl, 5,4 mmol) en etanol (10 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel® y se lavó con etanol (100 ml). El disolvente se retiró al vacío, proporcionando el compuesto deseado en forma de una espuma de color pardo, 501 mg (87%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 0,53 (d, 6H), 1,74 (s, 2H), 2,07 (m, 2H), 2,73 (t, 2H), 2,91 (dd, 2H), 7,26-7,70 (m, 4H). LRMS (APCI) 274 [MH⁺]

Preparación 66

(3R,4S)-3-(2,4-difluorofenil)-4-(((3R,4r,5S)-4-hidroxi-3,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il)carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

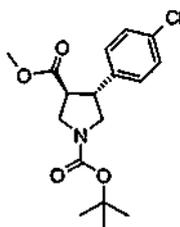


20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 94% a partir de ácido (3S,4R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico, de la preparación 53 y (3R,4s,5S)-3,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ol, de la preparación 65 siguiendo un procedimiento similar al que se ha descrito en la preparación 38.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (Rotámeros) 0,43-0,60 (m, 6H), 1,46 (s, 9H), 2,63 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,45-3,90 (m, 6H), 4,44 (d, 2H), 6,82 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 7,16-7,32 (m, 2H), 7,58 (m, 2H). LRMS (EI) 583 [MH⁺]

Preparación 67

3-metil-(3S,4R)-4-(4-clorofenil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo



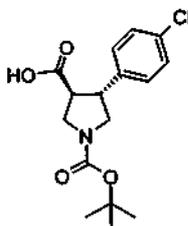
5 A una solución de clorhidrato de (3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo, de la preparación 26 (870 mg, 2,8 mmol) y trietilamina (780 μ l, 5,6 mmol) en diclorometano (5 ml), se le añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (610 mg, 2,8 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con una solución al 5% de ácido cítrico (3 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto deseado en forma de un aceite incoloro con rendimiento cuantitativo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,45 (s, 9H), 3,07-3,25 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,85 (m, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,29 (d, 1H)

LRMS (APCI) 340 $[\text{MH}^+]$, 240 $[\text{MH}^+ - \text{BOC} + 1]$

10 Preparación 68

Ácido (3*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-carboxílico

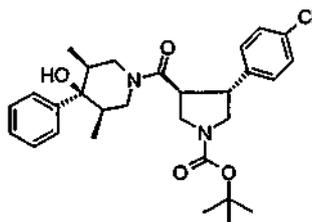


15 A una solución de 3-metil (3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo, de la preparación 67 (0,98 g, 2,88 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml), se le añadió hidróxido de litio (0,21 g, 8,64 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas y el disolvente se retiró al vacío. El residuo en bruto se disolvió en agua (8 ml) y se añadió una solución 1 M de ácido clorhídrico (8,65 ml). La suspensión se extrajo con diclorometano (2 x 40 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco, 705 mg (75%).

20 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,45 (s, 9H), 3,17 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,29 (d, 2H) LRMS (APCI) 226 $[\text{MH}^+ - \text{BOC} + 1]$ LRMS (APCI-) = 324 $[\text{M} - 1]$

Preparación 69

(3*R*,4*S*)-3-(4-clorofenil)-4-((3*R*,4*r*,5*S*)-4-hidroxi-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

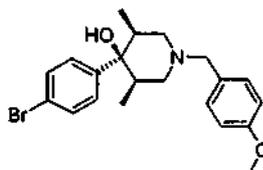


25 A una solución de ácido (3*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-carboxílico, de la preparación 68 (250 mg, 0,76 mmol), (3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol, de la preparación 16 (190 mg, 0,91 mmol) y trietilamina (320 μ l, 2,28 mmol) en acetato de etilo (5 ml), se le añadió anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (50% en acetato de etilo) (540 μ l, 1,10 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas, se añadió una solución 1 M de ácido clorhídrico (20 ml) y la solución se agitó durante 10 minutos. Las fases se separaron, la fase orgánica se diluyó con acetato de etilo (3 ml) y se añadió una solución 1 M de hidróxido sódico (6 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna usando pentano:acetato de etilo (90:10-50:50) como eluyente, para proporcionar el producto deseado en forma de una espuma de color blanco, 370 mg (95%).

35 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (Rotámeros) δ 0,32-0,59 (m, 6H), 1,46 (s, 9H), 0,64-2,05 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,79-3,15 (2 x c, 1H), 3,30-4,01 (m, 7H), 4,42 (m, 1H), 7,16-7,40 (m, 9H) LRMS (APCI) 513 $[\text{MH}^+]$, 457 $[\text{MH}^+ - \text{t-Bu} + 1]$, 413 $[\text{MH}^+ - \text{BOC} + 1]$

Preparación 70

(3*R*,4*s*,5*S*)-4-(4-Bromofenil)-1-(4-metoxibencil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



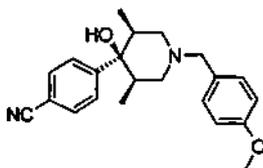
5 Se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexanos) (7,89 ml, 195 mmol) a una solución de 1,4-dibromobenceno (4,9 g, 20 mmol) en éter dietílico (150 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 3 horas y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota 1-(4-Metoxibencil)-*trans*-3,5-dimetil-piperidin-4-ona (5,0 g, 20 mmol) en éter dietílico (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante unas 2 horas más. La mezcla se inactivó con cloruro de amonio saturado (50 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dar el (3*R*,4*s*,5*S*)-4-(4-bromofenil)-1-(4-metoxibencil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol en bruto (7,9 g), que se usó directamente sin purificación adicional.

10 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0,51 (d, 6H), 2,18 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 7,12 (m, 3H), 7,35 (m, 5H)

LRMS (APCI) = 404 [MH⁺]

Preparación 71

4-[(3*R*,4*s*,5*S*)-4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-3,5-dimetilpiperidin-4-il]benzonitrilo

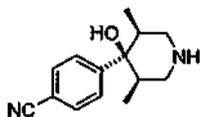


15 Una solución de (3*R*,4*s*,5*S*)-4-(4-bromofenil)-1-(4-metoxibencil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol, de la preparación 70 (3,50 g, 8 mmol), cianuro potásico (1,05 g, 16 mmol), tris(trifenilfosfonio)paladato(1-) (0,462 g, 0,4 mmol) y yoduro de cobre (1,52 g, 8 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se filtró a través de Celite®. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se filtró. La concentración al vacío dio el residuo en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo:hexano (3:97-15:85) como eluyente para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,51 g).

20 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0,51 (d, 6H), 2,25 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 7,12 (m, 4H), 7,52 (d, 2H), 8,10 (m, 2H). LRMS (APCI) 351 [MH⁺]

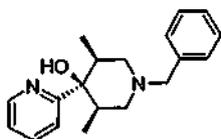
Preparación 72

4-[(3*R*,4*s*,5*S*)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-4-il]benzonitrilo



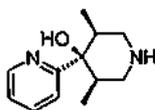
30 A una solución de (3*R*,4*s*,5*S*)-4-(4-isocianofenil)-1-(4-metoxibencil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol, de la preparación 71 (2,50 g, 7,1 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió trietilamina (2,0 ml, 14 mmol) a -15 °C. Se añadió gota a gota cloroformiato de 1-cloroetilo (1,50 ml, 14 mmol) a la solución agitada, manteniendo la temperatura a -15 °C y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El disolvente se retiró al vacío para dar un residuo en bruto que se calentó a reflujo en metanol (150 ml) durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (100 ml). Se añadió carbonato potásico (5 g) y la mezcla se agitó durante 1 hora, después se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo en bruto se recristalizó en acetonitrilo para proporcionar el compuesto puro en forma de agujas finas de color blanco (1,23 g).
35 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0,60 (d, 6H), 2,25 (m, 2H), 3,1 (m, 4H), 7,62 (d, 2H), 8,15 (d, 2H) LRMS (APCI) = 232 [MH⁺]

Preparación 73

(3R,4s,5S)-1-Bencil-3,5-dimetil-4-piridin-2-ilpiperidin-4-ol

Una solución de 2-bromopiridina (4,10 ml, 0,024mol) en éter dietílico (50 ml) se enfrió a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M/hexanos) (10,10 ml, 25,3 mmol) con agitación, manteniendo la temperatura por debajo de -65 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 3 horas. Después, se añadió gota a gota una solución de (3R,5S)-1-bencil-3,5-dimetilpiperidinona de la preparación 14 (6,10 g, 28,0 mmol) (50 ml) manteniendo la temperatura por debajo de -65 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (40 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La fase de éter se separó, se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el producto deseado en forma de un aceite de color naranja 7,31 g

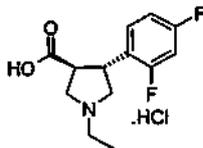
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ= 0,43 (d, 6H), 2,09-2,30 (m, 4H), 2,71 (d, 2H), 3,59 (s, 2H), 5,48 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,22-7,42 (m, 6H), 7,71 (t, 1H), 8,48 (d, 1H) LRMS (APCI+) = 297 [MH⁺]

Preparación 7415 (3R,4s,5S)-3,5-Dimetil-4-piridin-2-ilpiperidin-4-ol

Una mezcla de (3R,4s,5S)-1-bencil-3,5-dimetil-4-piridin-2-ilpiperidin-4-ol, de la preparación 73 (3,0 g, 10,12 mmol) e hidróxido de paladio (20% en carbono) (0,45 g) en etanol (50 ml) se hidrogenó a 40 °C y 0,28 MPa (40 psi) durante 14 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó a 0,28 MPa (40 psi) durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel® y el filtrado se concentró al vacío para dar el residuo en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (97,5:2,5:0,25-90:10:1) como eluyente proporcionó el producto deseado, 2,05 g (99%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,43 (d, 6H), 2,00 (m, 2H), 2,84 (m, 4H), 5,50 (a, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 8,49 (d, 1H)

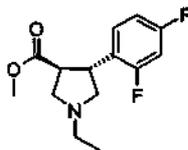
25 LRMS (ESI+) = 207 [MH⁺], 413 [2MH⁺]

Preparación 75Clorhidrato del ácido (3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-1-etilpirrolidin-3-carboxílico

Se añadió ácido clorhídrico acuoso concentrado (10 ml) a (3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-1-etil-pirrolidin-3-carboxilato de metilo de la Preparación 76 (500 mg, 1,85 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad al vacío y el residuo resultante se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 50 ml). Esto dio el compuesto del título en forma de una espuma de color blanquecino, 500 mg.

35 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 1,10 (t, 3H), 2,51-2,62 (m, 2H), 2,69 (t, 1H), 2,86 (t, 1H), 3,05 (t, 1H), 3,10-3,13 (m, 2H), 3,92 (c, 1H), 6,80-6,86 (m, 2H), 7,45 (c, 1H). LRMS (APCI) = 256 [MH⁺]

Preparación 76(3S,4R)-4-(2,4-Difluorofenil)-1-etilpirrolidin-3-carboxilato de metilo



Una mezcla de (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo de la Preparación 31 (500 mg, 2,07 mmol), tosilato de etilo (519 mg, 2,59 mmol) y carbonato potásico (573 mg, 4,15 mmol) se calentaron en acetonitrilo a 70 °C durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (30 ml) y se repartió con bicarbonato sódico acuoso saturado (30 ml). Después, la fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El procedimiento anterior se realizó por duplicado. Después, los productos en bruto de las dos reacciones se combinaron y se purificaron por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con diclorometano:metanol (99:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido, 968 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,14 (t, 3H), 2,55-2,62 (m, 1H), 2,63-2,68 (m, 1H), 2,70-2,73 (m, 1H), 2,95- 3,05 (m, 2H), 3,11 (t, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,89 (c, 1H), 6,76 (t, 1H), 6,83 (t, 1H), 7,37 (c, 1H). LRMS (EI) = 270 [MH⁺]

De acuerdo con una realización preferida, se ponen a disposición de una forma aislada pura compuestos y compuestos intermedios de acuerdo con la presente invención y especialmente los compuestos e intermedios ilustrados anteriormente en el presente documento. Como se define en el presente documento, forma aislada pura significa que dichos compuestos y/o intermedios están sustancialmente libres de compuestos que tienen que tienen características estereoespecíficas alternativas. Como se define en el presente documento, sustancialmente libre significa que al menos el 90%, preferentemente al menos el 92%, más preferentemente al menos el 95%, aún más preferentemente al menos el 98% y especialmente el menos el 99% del compuesto está presente en la forma estereoespecífica deseada.

DATOS

Los compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyendo los compuestos de los ejemplos 12, 20, 16, 48, 1, 5, 6, 22, 13, 9, 10, 50, 14, 17, 19, 53, 40, 15, 52, 51, 8, 33, 31, 34, 35, 36, 42, 44 y 47, se han ensayado y se ha descubierto que demuestran potencias funcionales de menos de aproximadamente 150 nM en el receptor de MC4 cuando se ensayan usando el procedimiento de ensayo descrito en el Protocolo E.

Los datos de CE₅₀ de MCR1, MCR3, MCR4 y MCR5 para compuestos de la invención generados usando los procedimientos de ensayo descritos en los protocolos A, B, C y D, así como su selectividad relativa para MCR4 frente a MCR3, MCR1 y MCR5 se ilustran en la Tabla 5.

Tabla 5

| Nº de Ej. | CE ₅₀ de MCR4 (nM) | CE ₅₀ de MCR3 (nM) | CE ₅₀ de MCR1 (nM) | CE ₅₀ de MCR5 (nM) | Selectividad MCR3/MCR4 | Selectividad MCR1/MCR4 | Selectividad MCR5/MCR4 |
|-----------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 1 | 25 | 1389 | 8100 | 6710 | 56 | 324 | 268 |
| 2 | 68 | 8380 | - | - | 123 | - | - |
| 3 | 44 | 2620 | - | - | 60 | - | - |
| 4 | 45 | - | - | - | - | - | - |

Los datos de CE₅₀ de MCR1, MCR3, MCR4 y MCR5 para compuestos de la invención generados usando los procedimientos de ensayo descritos en los protocolos A, B, D y E así como su selectividad relativa para MCR4 frente a MCR3, MCR1 y MCR5 se ilustran en la Tabla 6.

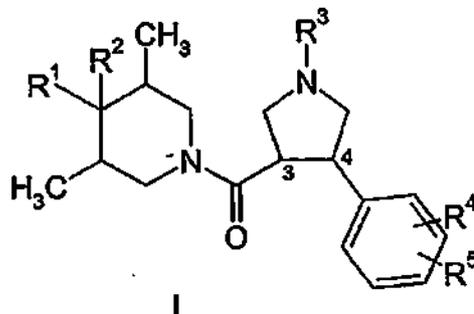
5

Tabla 6

| Nº de Ej. | CE ₅₀ de MCR4 (nM) | CE ₅₀ de MCR1 (nM) | CE ₅₀ de MCR5 (nM) | Selectividad MCR1/MCR4 | Selectividad MCR5/MCR4 |
|-----------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------|------------------------|
| 1 | 9,6 | 1197 | 2738 | 125 | 285 |
| 6 | 19 | 541 | 1586 | 28 | 83 |
| 22 | 23 | - | 17754 | - | 772 |
| 13 | 27 | 8403 | 16861 | 311 | 624 |
| 31 | 3,6 | 10687 | 956 | 2969 | 266 |
| 34 | 4 | - | - | - | - |
| 12 | 75 | 667 | 20000 | 9 | 267 |
| 35 | 1,5 | 1270 | 20000 | 847 | 13.333 |
| 15 | 6,3 | - | 3505 | - | 556 |
| 16 | 54 | - | - | - | - |
| 5 | 9,6 | 1197 | 2738 | 125 | 285 |

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)



- o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero, isómero geométrico o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 está seleccionado entre: -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), -cicloalqueno(C₅-C₈), -alquil(C₁-C₂)-cicloalquilo(C₃-C₈), arilo, -alquilarilo(C₁-C₂), grupos heterocíclicos o -alquilheterocíclicos(C₁-C₂) en la que cada uno de los grupos R^1 anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -alquilo(C₁-C₄), -(CH₂)_m, cicloalquilo(C₃-C₅), halógeno, -(CH₂)_mOR⁶, -CN, -C(O)OR⁶, -(CH₂)_mNR⁷SO₂R⁸, CF₃, CH₂CF₃, OCF₃ u OCH₂CF₃ en los que m = 0, 1 ó 2;
- R^2 es H, OH u OCH₃;
- R^3 está seleccionado entre: H, -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₃), -cicloalquilo(C₃-C₈), -cicloalqueno(C₅-C₈), -alquil(C₁-C₂)-cicloalquilo(C₃-C₈), arilo, -alquilarilo(C₁-C₂), grupos heterocíclicos o -alquilheterocíclicos(C₁-C₂) en la que cada uno de los últimos diez grupos R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -OH, -alquilo(C₁-C₄), -(CH₂)_ncicloalquilo(C₃-C₆), halógeno, -CN, -(CH₂)_nOR⁶ o -(CH₂)_nNR⁷R⁸, en los que n = 0, 1 ó 2;
- R^4 está seleccionado entre: grupos -H, -alquilo(C₁-C₄), -alqueno(C₂-C₄), -alquino(C₂-C₄), -(CH₂)_pcicloalquilo(C₃-C₅), -(CH₂)_p(C₅)cicloalqueno, halógeno, -(CH₂)_pOR⁶, (CH₂)_pNR⁷R⁸, -CN, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -C(O)NR⁷R⁸, -(CH₂)_pNR⁷SO₂R⁸, CF₃, CH₂CF₃, OCF₃ u OCH₂CF₃ en los que p = 0, 1 ó 2;
- R^5 está seleccionado entre: grupos -alquilo(C₁-C₄), -alqueno(C₂-C₄), -alquino(C₂-C₄), -(CH₂)_pcicloalquilo(C₃-C₅), -(CH₂)_pcicloalqueno(C₅), halógeno, -(CH₂)_pOR⁶, -(CH₂)_pNR⁷R⁸, -CN, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -C(O)NR⁷R⁸, -(CH₂)_pNR⁷SO₂R⁸, CF₃, CH₂CF₃, OCF₃ u OCH₂CF₃ en los que p = 0, 1 ó 2;
- o R^4 y R^5 pueden formar juntos un anillo condensado saturado o insaturado de 5 a 7 miembros;
- cada uno de R^6 , R^7 y R^8 está seleccionado independientemente entre H, CH₃ o CH₂CH₃;
- y en la que los grupos heterocíclicos de R^1 y R^3 están seleccionados independientemente entre sistemas de anillo de 4 a 10 miembros que contienen hasta 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 está seleccionado entre: -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), -alquil(C₁-C₂)-cicloalquilo(C₃-C₈), fenilo, -alquilarilo(C₁-C₂), grupos heterocíclicos o -alquilheterocíclicos(C₁-C₂) y en el que R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -alquilo(C₁-C₄), -(CH₂)_mOR⁶, -(CH₂)_mcicloalquilo(C₃-C₅), halógeno, OCH₃, OCH₂CH₃, CN, CF₃, CH₂CF₃, OCF₃ u OCH₂CF₃ en los que m = 1 ó 2

y en el que cuando R^1 es un grupo heterocíclico o un -alquilheterocíclico(C₁-C₂), dichos grupos heterocíclicos están seleccionados independientemente entre sistemas de anillo monocíclico de 5 a 6 miembros que contienen hasta 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S y combinaciones de los mismos.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que R^1 está seleccionado entre: -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), -alquil(C₁-C₂)-cicloalquilo(C₃-C₈), fenilo, -alquilarilo(C₁-C₂), grupos heterocíclicos o -alquilheterocíclicos(C₁-C₂) en el que cada uno de los grupos R^1 anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -alquilo(C₁-C₄), halógeno, -(CH₂)_mOR⁶, CN, CF₃ u OCF₃, en los que m = 1 ó 2; R^2 es OH;

R^3 está seleccionado entre: -H, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), -alquil(C₁-C₂)-cicloalquilo(C₃-C₈), arilo, -alquilarilo(C₁-C₂), grupos heterocíclicos o -alquilheterocíclicos(C₁-C₂) en el que cada uno de los últimos siete grupos R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -OH, -alquilo(C₁-C₄), -(CH₂)_ncicloalquilo(C₃-C₅), halógeno, CN, -(CH₂)_nOR⁶ o -(CH₂)_nNR⁷R⁸ en los que n = 0, 1 ó 2;

R^4 está seleccionado entre: grupos -H, -alquilo(C₁-C₄), -(CH₂)_pcicloalquilo(C₃-C₅), halógeno, -(CH₂)_pOR⁶, -(CH₂)_pNR⁷R⁸, -CN, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -C(O)NR⁷R⁸, -(CH₂)_pNR⁷SO₂R⁸, CF₃, CH₂CF₃, OCF₃ u OCH₂CF₃ en los que p = 0, 1 ó 2;

R^5 está seleccionado entre: grupos -alquilo(C₁-C₄), -(CH₂)_pcicloalquilo(C₃-C₅), halógeno, -(CH₂)_pOR⁶, (CH₂)_pNR⁷R⁸, CN, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, CONR⁷R⁸, (CH₂)_pNR⁷SO₂R⁸, CF₃, CH₂CF₃, OCF₃ u OCH₂CF₃ en los que p = 0, 1 ó 2;

cada uno de R^6 , R^7 y R^8 está seleccionado independientemente entre H, CH_3 o CH_2CH_3 ; en el que el grupo heterocíclico de R^3 está seleccionado entre sistemas de anillo monocíclicos de 5 a 6 miembros que contienen hasta 2 heteroátomos 2 seleccionados independientemente entre O o N y combinaciones de los mismos.

5 y en el que el grupo heterocíclico de R^1 está seleccionado entre sistemas de anillo monocíclicos de 5 a 6 miembros que contienen hasta 1 heteroátomo seleccionado independientemente entre O o N.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R^3 es -H, -alquilo(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_8), -alquil(C_1-C_2)cicloalquilo(C_3-C_8), -alquilarilo(C_1-C_2) o un grupo heterocíclico y en el que cada uno de los últimos cinco grupos R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -OH, -alquilo(C_1-C_4), $-(CH_2)_n$ cicloalquilo(C_3-C_5), halógeno, -CN o $-(CH_2)_nOR^6$, en los que $n = 0$ ó 1 y en los que R^6 es H, CH_3 o CH_2CH_3

10 y en el que cuando R^3 es un grupo heterocíclico, dicho grupo heterocíclico está seleccionado entre sistemas de anillo heterocíclicos de 5 a 6 miembros que contienen hasta 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre O o N y combinaciones de los mismos.

15 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^1 está seleccionado entre grupos -alquilo(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_8), fenilo o heterocíclicos y en el que cada uno de los grupos R^1 anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -alquilo(C_1-C_4), halógeno, -OR⁶ o CN; R^2 es -OH;

20 R^3 está seleccionado entre grupos -H, -alquilo(C_2-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_8), -alquil(C_1-C_2)-cicloalquilo(C_3-C_8) o heterocíclicos y en el que cada uno de los últimos cuatro grupos R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -OH, -alquilo(C_1-C_4), $-(CH_2)_n$ cicloalquilo(C_3-C_5), halógeno, -CN, -OR⁶ o $-(CH_2)_nNR^7R^8$, en los que $n = 0, 1$ ó 2;

R^4 está seleccionado entre: H, F o Cl;

R^5 está seleccionado entre: F o Cl;

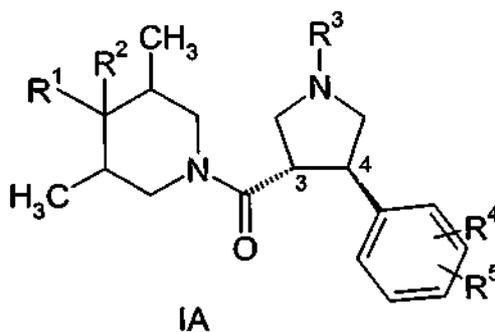
25 cada uno de R^6 , R^7 y R^8 está seleccionado independientemente entre H, CH_3 o CH_2CH_3 ;

en el que el grupo heterocíclico de R^3 está seleccionado entre sistemas de anillo monocíclicos de 6 miembros que contienen hasta 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre O o N y combinaciones de los mismos y en el que el grupo heterocíclico de R^1 está seleccionado entre sistemas de anillo monocíclicos de 6 miembros que contienen hasta 1 heteroátomo seleccionados independientemente entre O o N.

30 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el grupo heterocíclico de R^1 , cuando está presente, es un sistema de anillo monocíclico de 6 miembros que contiene 1 heteroátomo de N.

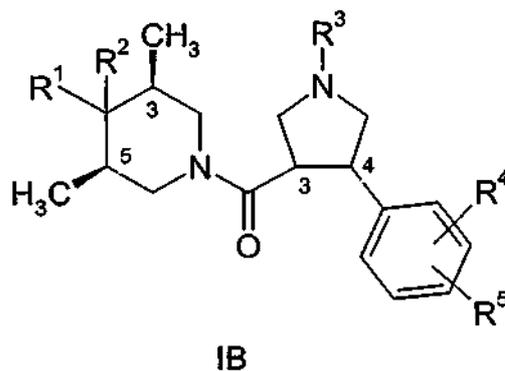
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los grupos heterocíclicos de R^3 , cuando están presentes, son un sistema de anillo monocíclico de 6 miembros que contiene hasta 2 heteroátomos de N.

35 8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene la fórmula general (1A)



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente y en la que la estereoquímica de los grupos en las posiciones 3 y 4 del anillo de pirrolidina son *trans* en relación mutua.

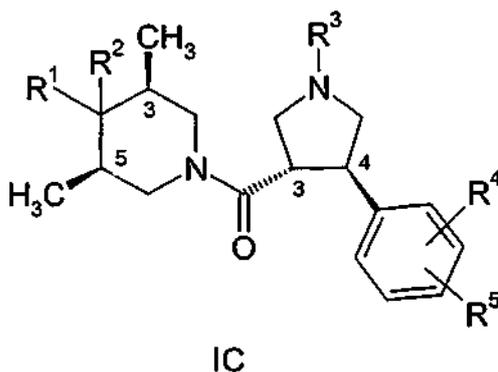
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene la fórmula general (1B)



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente y en la que la estereoquímica de los grupos metilo en las posiciones 3 y 5 del anillo piperidina son *cis* en relación mutua.

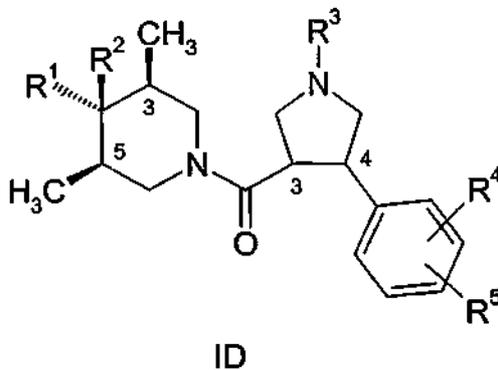
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene la fórmula general (1 B) en la que la estereoquímica de los grupos en las posiciones 3 y 4 del anillo de pirrolidina son *trans* en relación mutua.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene la fórmula general (1C)



10 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en la que la estereoquímica de los grupos en las posiciones 3 y 4 del anillo de pirrolidina son *trans* en relación mutua y en las que la estereoquímica de los grupos metilo en las posiciones 3 y 5 del anillo piperidina son *cis* en relación mutua.

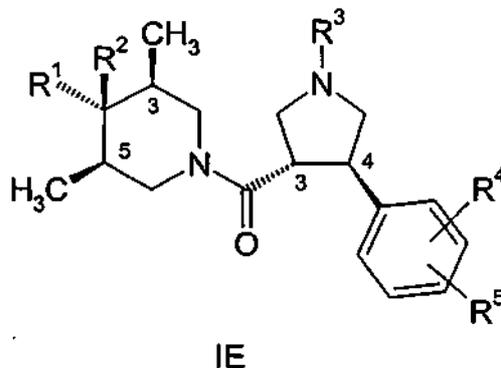
12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene la fórmula general (1 D)



15 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente y en la que la estereoquímica de los grupos metilo en las posiciones 3 y 5 del anillo piperidina es *cis* en relación mutua y en las que el grupo R^1 en la posición 4 es *trans* con respecto a los grupos metilo en las posiciones 3 y 5 del anillo piperidina y el grupo R^2 es *cis* con respecto a los grupos metilo.

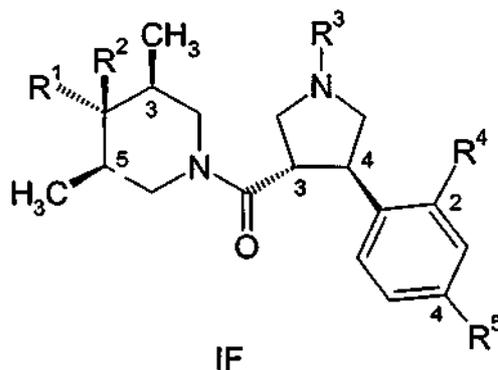
13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene la fórmula general (1D) en el que la estereoquímica de los grupos en las posiciones 3 y 4 del anillo de pirrolidina es *trans* en relación mutua.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene la fórmula general (1 E)



5 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en el presente documento y en la que la estereoquímica de los grupos en las posiciones 3 y 4 del anillo de pirrolidina es *trans* en relación mutua y en la que la estereoquímica de los grupos metilo en las posiciones 3 y 5 del anillo piperidina es *cis* en relación mutua y en la que el grupo R^1 en la posición 4 es *trans* con respecto a los grupos metilo en las posiciones 3 y 5 del anillo piperidina y el grupo R^2 es *cis* con respecto a los grupos metilo.

10 15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene la fórmula general (1F)



15 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente y en la que la estereoquímica de los grupos en las posiciones 3 y 4 del anillo de pirrolidina es *trans* en relación mutua y en la que la estereoquímica de los grupos metilo en las posiciones 3 y 5 del anillo piperidina son *cis* en relación mutua y en la que el grupo R^1 en la posición 4 es *trans* con respecto a los grupos metilo en las posiciones 3 y 5 del anillo piperidina y el grupo R^2 es *cis* con respecto a los grupos metilo y en la que R^4 y R^5 están en las posiciones 2 y 4 del anillo fenilo.

16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^1 está seleccionado entre -alquilo(C_1 - C_4), -cicloalquilo(C_3 - C_6), fenilo o piridilo, en el que R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre CH_3 , CH_2CH_3 , halógeno, OCH_3 , OCH_2CH_3 , CN , CF_3 u OCF_3 .

20 17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^1 está seleccionado entre grupos n-propilo, i-propilo, n-butilo, metoximetilo, ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, piridin-2-ilo o piridin-3-ilo.

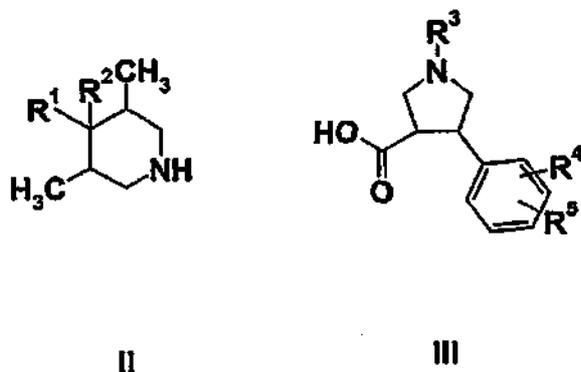
25 18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^1 está seleccionado entre grupos piridin-2-ilo, fenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo o 3,4-difluorofenilo.

30 19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^3 es -H, -alquilo(C_2 - C_6), -cicloalquilo(C_3 - C_8), -alquil(C_1 - C_2)cicloalquilo(C_3 - C_8) o heterocíclico en el que cada uno de los últimos cuatro grupos R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -OH, -alquilo(C_1 - C_4) o - OR^6 , en el que R^6 es -H, CH_3 o CH_2CH_3 y en el que cuando R^3 es un grupo heterocíclico, dicho grupo heterocíclico es un sistema de

anillo monocíclico de 6 miembros que contiene hasta 2 heteroátomos de N.

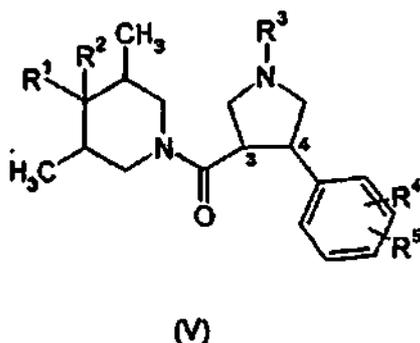
20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R³ está seleccionado entre: grupos hidrógeno, etilo, i-propilo, n-propilo, n-butilo, t-butilo, i-butilo, 2-metoxietilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopentilmetilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-3-ilo, pirazinilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo o tetrahidropiran-4-ilo.
21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁴ está seleccionado entre H, F o Cl y R⁵ está seleccionado entre F o Cl.
22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el grupo fenilo que tiene sustituyentes R⁴ y R⁵ es: un grupo fenilo 2,4-sustituido en el que cada uno de los grupos R⁴ y R⁵ está seleccionado independientemente entre F o Cl; o, un grupo fenilo 4-monosustituido, en el que R⁴ es H y R⁵ es F o Cl.
23. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el grupo fenilo que tiene sustituyentes R⁴ y R⁵ está seleccionado entre grupos 4-clorofenilo o 2,4-difluorofenilo.
24. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 23 que tiene la fórmula general (IF).
25. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores de fórmula general (IC) en la que:
- R¹ es un grupo fenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo o piridin-2-ilo;
 R² es OH;
 R³ es H;
 R⁴ está seleccionado entre: H o F y
 R⁵ está seleccionado entre: F o Cl.
26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 25 seleccionado entre los compuestos de los ejemplos 12, 16, 24 y 48 o sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
27. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 de la fórmula general (IC) en la que:
- R¹ es un grupo fenilo o piridin-2-ilo;
 R² es OH;
 R³ es un grupo heterocíclico seleccionado entre: grupos piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-3-ilo, pirazinilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-2-ilo o tetrahidropiran-4-ilo;
 R⁴ y R⁵ son F.
28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 27 seleccionado entre los compuestos de los ejemplos número 31, 34, 35, 42 y 47 y sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
29. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 de la fórmula general (IC) en la que
- R¹ es fenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, piridin-2-ilo;
 R² es OH;
 R³ es t-Bu, i-Pr, Et;
 R⁴ y R⁵ son F.
30. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 29 seleccionado entre los compuestos de los ejemplos 1, 5, 6, 8, 9, 10, 13, 15, 22, 40, 50, 51, 52 y 53 y sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
31. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores seleccionado entre: los compuestos de los ejemplos número 1, 5, 6, 8, 9, 10, 12, 13, 15, 16, 22, 24, 31, 34, 35, 40, 42, 47, 48, 50, 51, 52 y 53 y sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
32. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores seleccionado entre: los compuestos de los ejemplos número 1, 5, 9, 12, 13 y sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
33. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre (3R,4R,5S)-1-[[[(3S,4R)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol también conocido como [1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)-pirrolidin-3-il]-(4-hidroxi-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-1-il)-metanona y sales de ácidos, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
34. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre clorhidrato de (3R,4R,5S)-1-[[[(3S,4R)-1-*terc*-Butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-172-fenilpiperidin-4-ol y sal HCl de [1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)-pirrolidin-3-il]-(4-hidroxi-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-1-il)-metanona.
35. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I como se ha definido anteriormente en

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 mediante una reacción de acoplamiento de de los compuestos (II) y (III)



en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente.

- 5 36. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE) o (IF) o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero, isómero geométrico o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.
37. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36, que incluye uno o más agentes terapéuticos adicionales.
- 10 38. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36 en la que el agente terapéutico adicional es uno o más agentes seleccionados de: inhibidores de PDE5; inhibidores de NEP; agonistas o moduladores selectivos de D3 o D4; moduladores del receptor de estrógeno y/o agonistas de estrógeno y/o antagonistas de estrógeno; agentes de reemplazo de testosterona, testosterona o un implante de testosterona; estrógeno, estrógeno y medroxiprogesterona o acetato de medroxiprogesterona (MPA) o estrógeno y agente de terapia de reemplazo hormonal de metil testosterona.
- 15 39. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36, en la que el agente terapéutico adicional es un inhibidor de PDE5 o un inhibidor de NEP.
40. Un compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE) o (IF), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato estereoisómero, isómero geométrico o tautómero de los mismos, o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37 a 39, para su uso como un medicamento.
- 20 41. Un compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE) o (IF) o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, isómero geométrico o tautómero de los mismos, o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37 a 39, para su uso en el tratamiento de disfunción sexual femenina, disfunción eréctil masculina, obesidad o diabetes.
- 25 42. El uso de un compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE) o (IF), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, isómero geométrico o tautómero de los mismos, o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37 a 39, para la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de disfunción sexual femenina, disfunción eréctil masculina, obesidad o diabetes.
43. Un compuesto de la fórmula (V)



en la que R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son como se han descrito en la reivindicación 1 y R^3 es un grupo *t*-butoxicarbonilo.

Figura 1

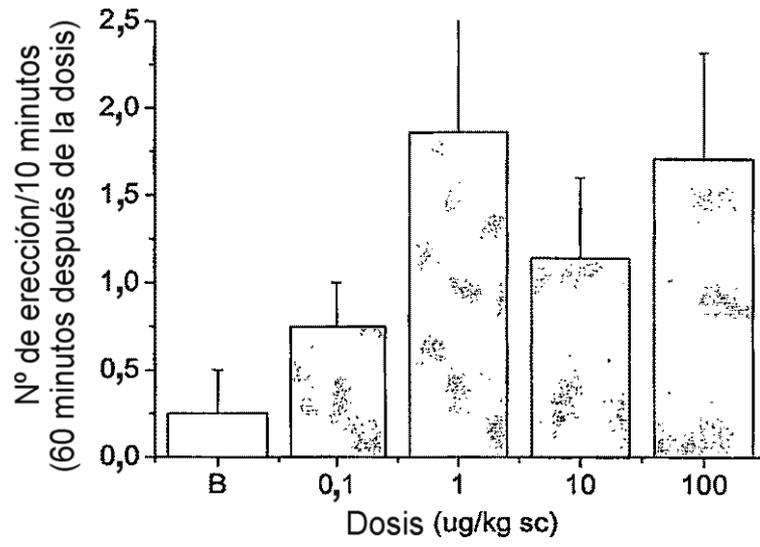


Figura 2

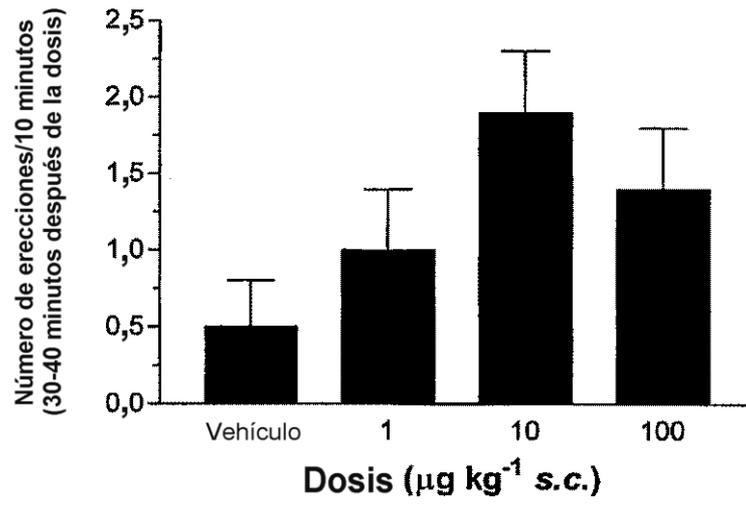


Figura 3
Representación de ORTEP para la estructura cristalina del compuesto del Ejemplo 5.

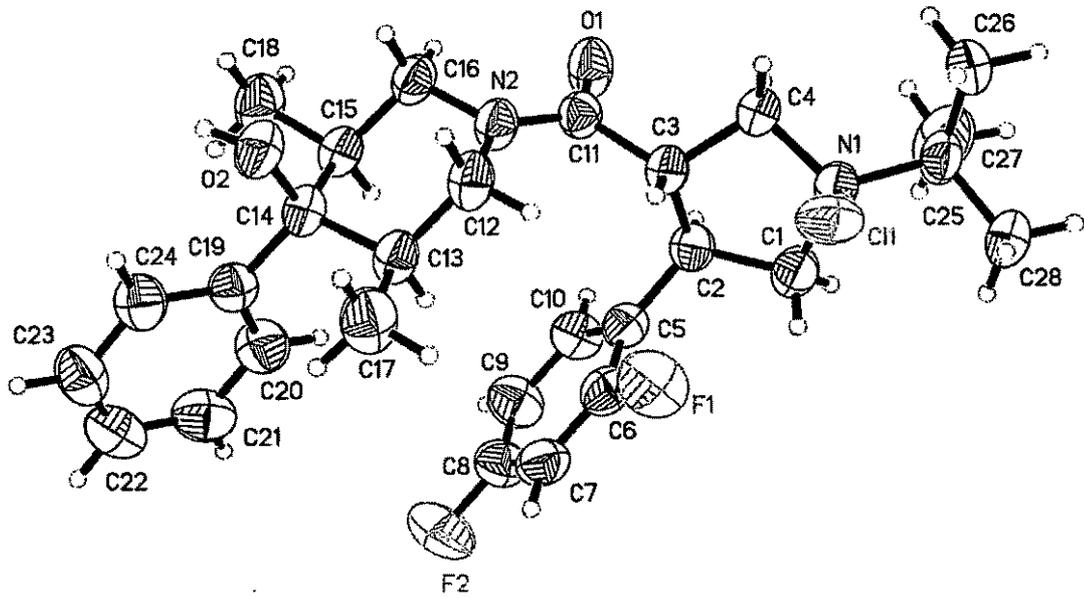


Figura 4
Representación de ORTEP para la estructura cristalina del compuesto de la preparación 16

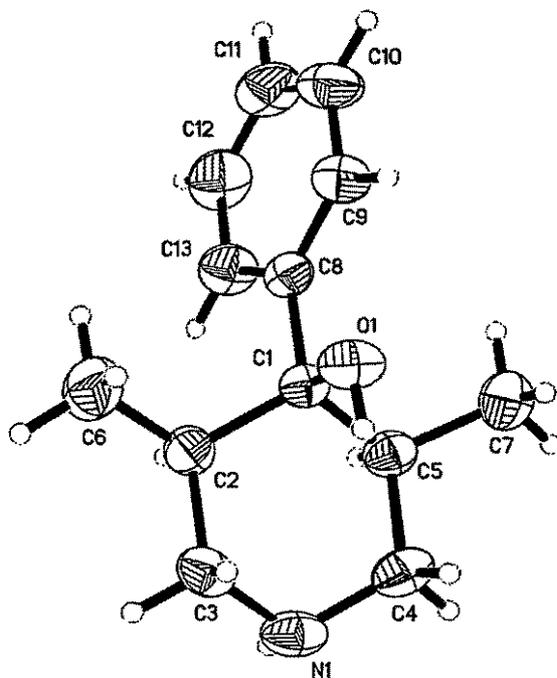
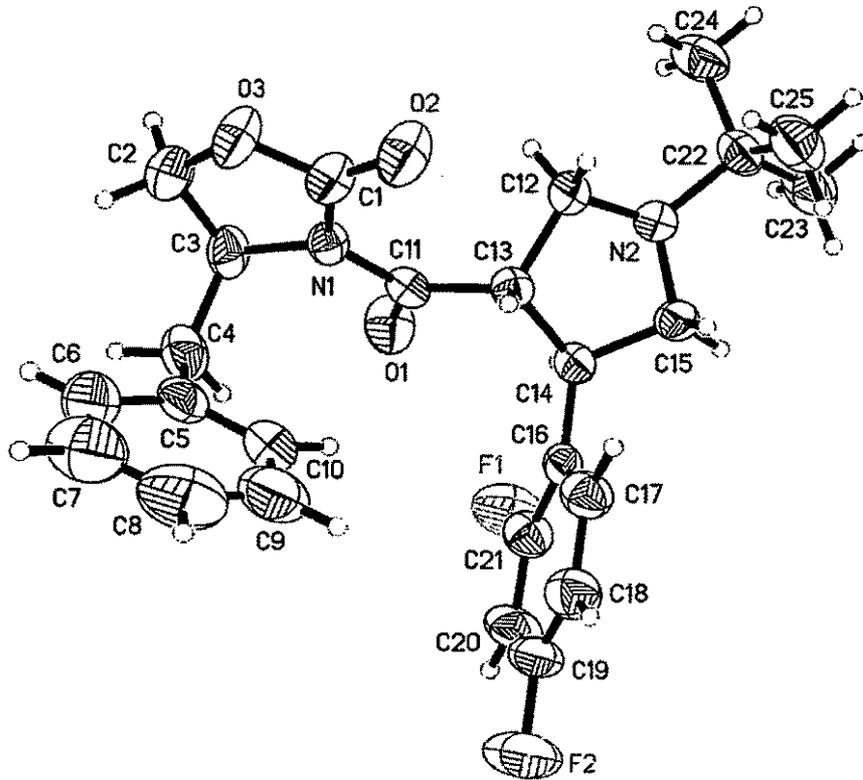


Figura 5
 Representación de ORTEP para la estructura cristalina del compuesto de la preparación 22B



5

Figura 6
Representación de ORTEP para la unidad asimétrica de la estructura cristalina de clorhidrato de
(3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-N-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxamida

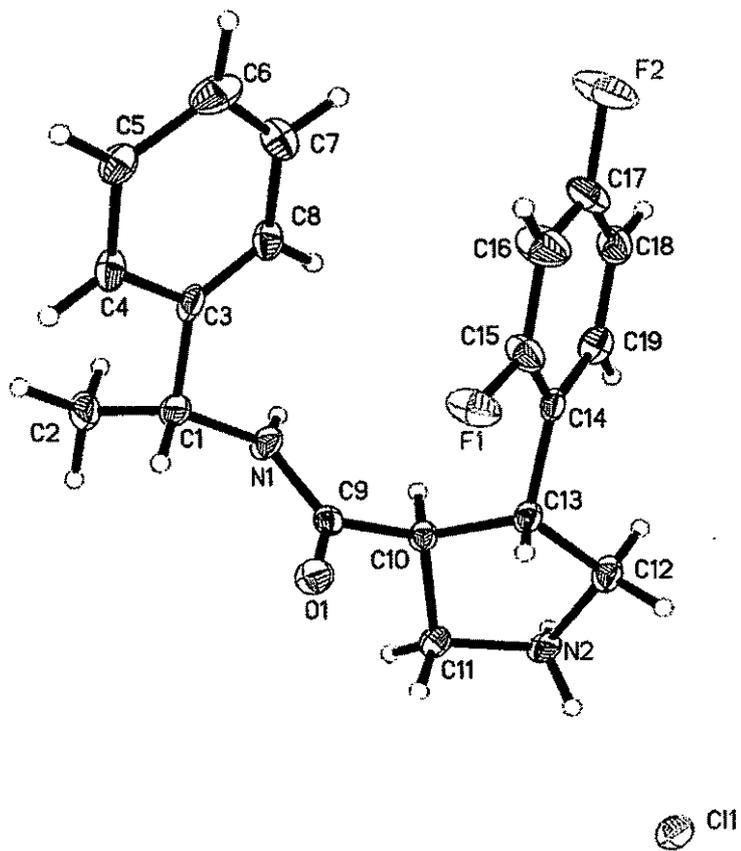
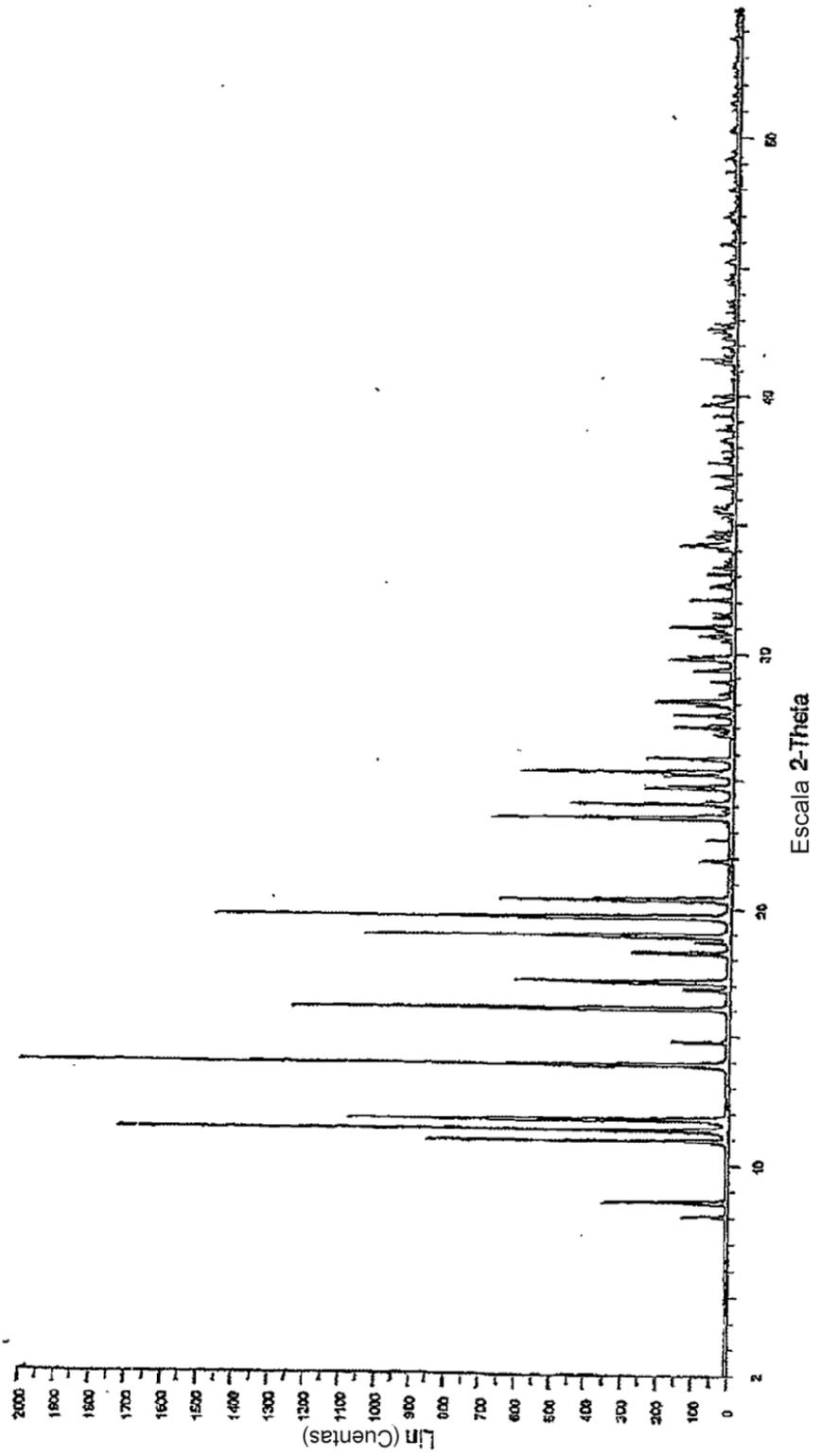


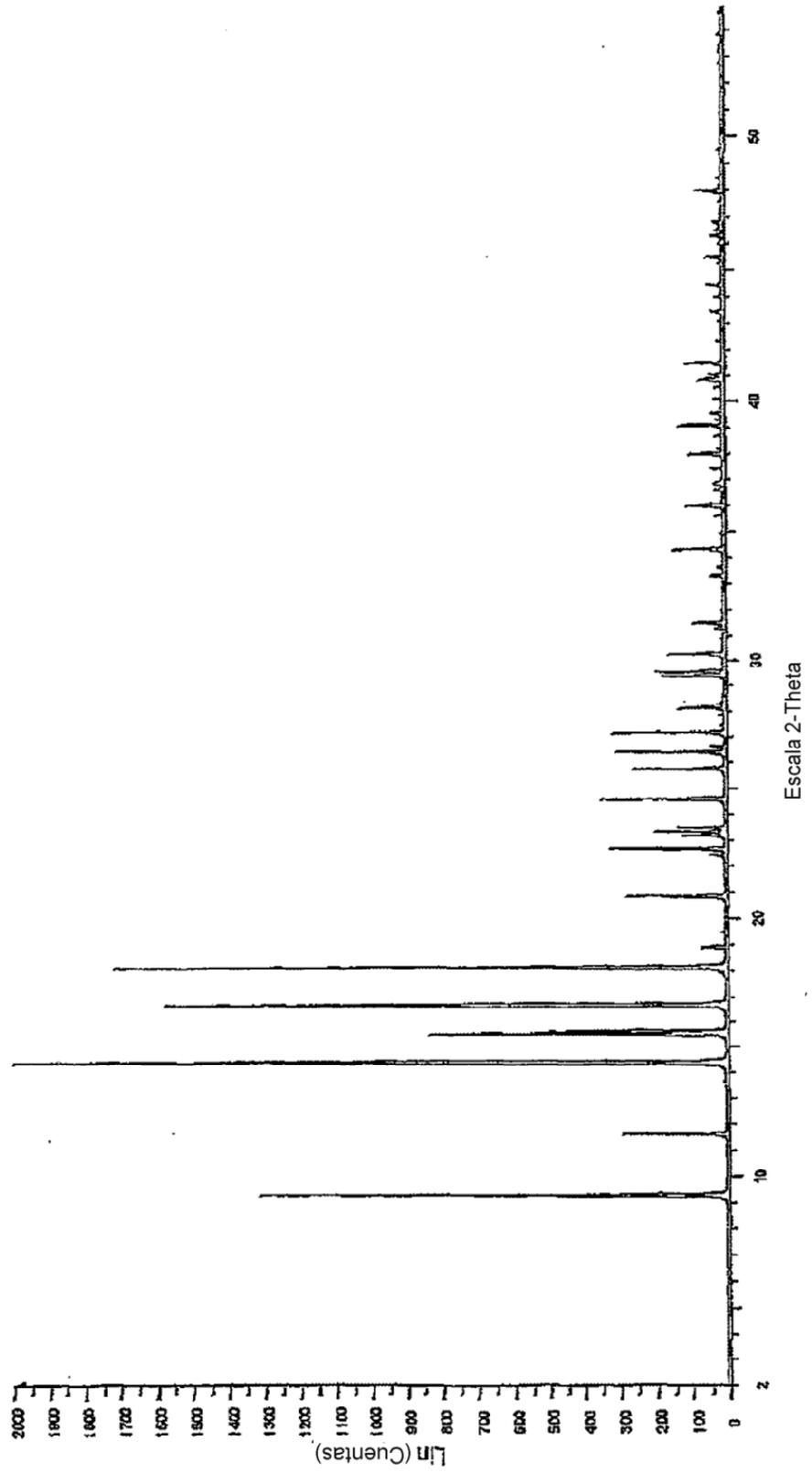
Fig.7

Patrón de PXRD Simulado para el Compuesto del Ejemplo 5



Patrón de PXRD Simulado para el Compuesto de la Preparación 16

Fig.8



Patrón de PXRD Simulado para el Compuesto de la Preparación 22b

Fig.9

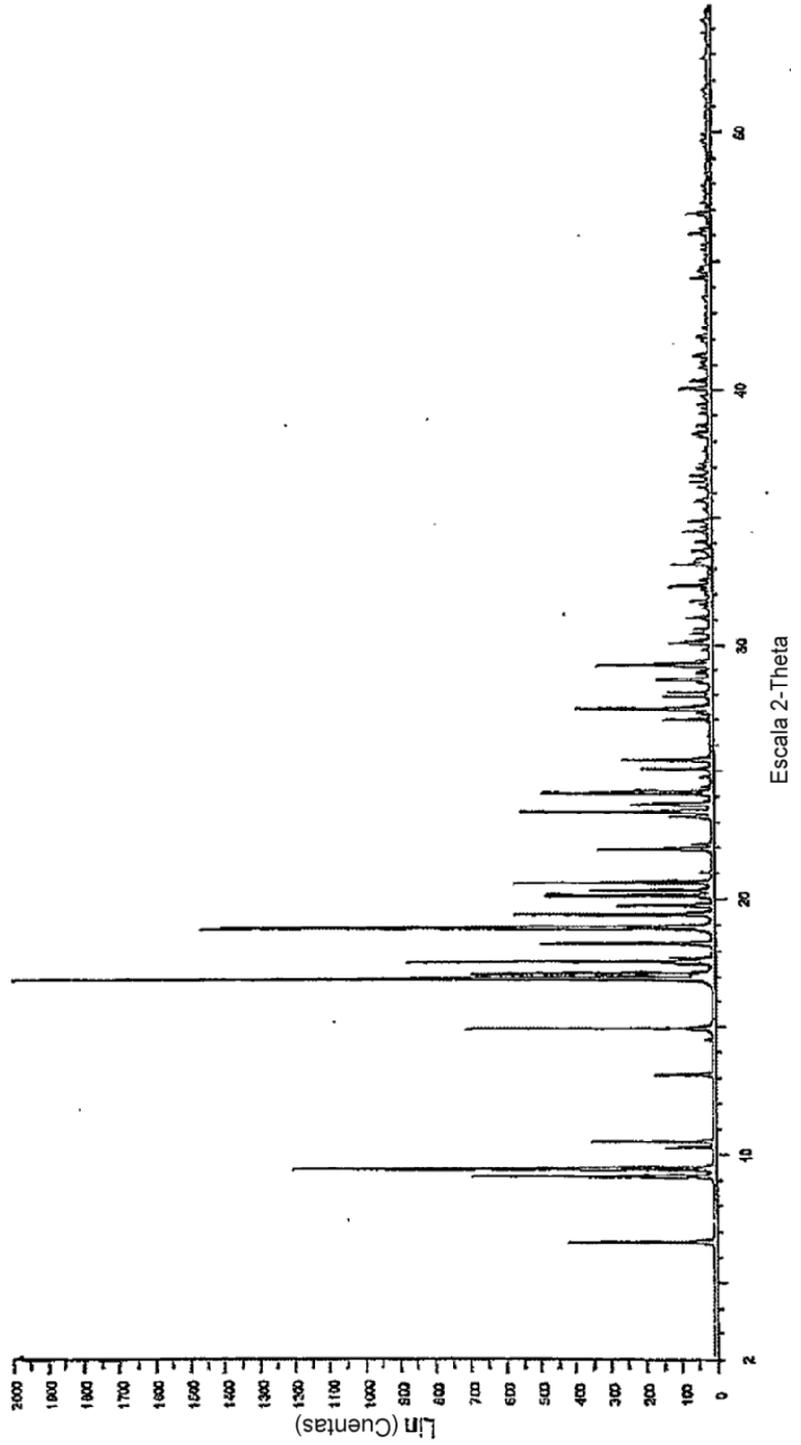


Figura 10

Patrón de PRXRD Simulado para clorhidrato de (3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-N-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxamida

