



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 367 464**

(51) Int. Cl.:
C07D 401/08 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **08786547 .3**
(96) Fecha de presentación : **29.07.2008**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2185540**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **19.05.2010**

(54) Título: **Pirrolidina-aril-éteres como antagonistas de receptor de NK3.**

(30) Prioridad: **07.08.2007 EP 07113942**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.11.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.11.2011

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

(72) Inventor/es: **Jablonski, Philippe;**
Kawasaki, Kenichi;
Knust, Henner;
Limberg, Anja;
Nettekoven, Matthias;
Ratni, Hasane;
Riemer, Claus y
Wu, Xihan

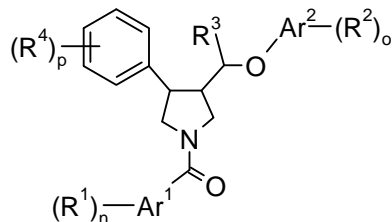
(74) Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

Pirrolidina-aril-éteres como antagonistas de receptor de NK3

5 La invención se refiere a un compuesto de la fórmula general



en la que

Ar¹ es arilo o un heteroarilo de cinco o seis eslabones;

Ar² es arilo o un heteroarilo de cinco o seis eslabones;

10 R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, S-alquilo inferior, -S(O)₂-alquilo inferior, -S(O)₂-di(alquilo inferior)-amino, -(CH₂)ₑR, ciano, amino, mono- o di-(alquilo inferior)-amino, NHC(O)-alquilo inferior, cicloalquilo o es un heteroarilo de cinco eslabones, opcionalmente sustituido por alquilo inferior; en el que R es ciano, di(alquilo inferior)-amino o pirrolidin-1-ilo;

15 R² es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o ciano;

R³ es hidrógeno o alquilo inferior o CH₂OH;

R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o ciano;

n es el número 1, 2 ó 3; en caso de que n sea el número 2 ó 3, R¹ puede ser igual o diferente;

o es el número 1, 2 ó 3; en caso de que o sea el número 2 ó 3, R² puede ser igual o diferente;

20 p es el número 1, 2 ó 3; en caso de que p sea el número 2 ó 3, R⁴ puede ser igual o diferente;

q es el número 1 ó 2;

o a una sal farmacéuticamente activa del mismo.

25 La invención incluye a todas las formas estereoisoméricas, incluyendo los diastereoisómeros y enantiómeros individuales del compuesto de la fórmula (I) así como a las mezclas racémicas y no racémicas de los mismos.

Se ha constatado que los compuestos presentes son antagonistas potencialmente fuertes de los receptores de NK-3 para el tratamiento de la depresión, del dolor, de la psicosis, de la enfermedad de Parkinson, de la esquizofrenia, de la ansiedad y del trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).

30 Las tres taquiquinas principales de los mamíferos, la sustancia P (SP), la neuroquinina A (NKA) y la neuroquinina B (NKB) pertenecen al grupo de los neuropéptidos que comparten la secuencia común de pentapéptido COOH-terminal de Phe-X-Gly-Leu-Met-NH₂. En calidad de neurotransmisores, estos péptidos ejercen su actividad biológica a través de los receptores de tres neuroquininas (NK) distintas, llamadas NK-1, NK-2 y NK-3. La SP se fija con preferencia al receptor de la NK-1, la NKA al receptor de la NK-2 y la NKB al receptor de la NK-3.

35 El receptor de la NK-3 se caracteriza por una expresión predominante en el SNC y se ha demostrado su intervención en la modulación del sistema monoaminérgico central. Estas propiedades convierten al receptor de la NK-3 en una diana potencial para los trastornos del sistema nervioso central, como son la ansiedad, la depresión, los trastornos bipolares, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia y el dolor (Neurosci. Letters 283, 185-188, 2000; Exp. Opin. Ther. Patents 10, 939-960, 2000; Neuroscience 74, 403-414, 1996; Neuropeptides 32, 481-488, 1998).

45 La esquizofrenia es uno de los principales trastornos psiquiátricos, caracterizado por un desequilibrio mental severo y crónico. Esta enfermedad devastadora afecta aprox. a un 1 % de la población mundial. Los síntomas empiezan en la edad adulta temprana y van seguidos de un período de disfunción interpersonal y social. La esquizofrenia se manifiesta en alucinaciones auditivas y visuales, paranoia, delirios (síntomas positivos), embotamiento afectivo, depresión, anhedonia, pobreza de habla, déficits de memoria y de atención así como el retraimiento social (síntomas negativos).

50 Durante décadas, los científicos y los facultativos clínicos se han esforzado por descubrir un agente ideal para el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia. Sin embargo, la complejidad de los trastornos, debida al amplio abanico de síntomas, ha desbaratado tales esfuerzos. No hay características focales específicas para el diagnóstico de la esquizofrenia y ningún síntoma individual está presente en todos los pacientes sin excepción. Por consiguiente, se ha debatido, pero todavía no se ha resuelto el diagnóstico de la esquizofrenia como trastorno individual o como variedad de diferentes trastornos. La principal dificultad para el desarrollo de un nuevo fármaco para la esquizofrenia es la falta de conocimientos acerca de la causa y la naturaleza de esta enfermedad. Se han lanzado algunas

hipótesis neuroquímicas, basadas en estudios farmacológicos, para racionalizar el desarrollo de la terapia correspondiente: las hipótesis de la dopamina, de la serotonina y del glutamato. Pero, teniendo en cuenta la complejidad de la esquizofrenia, para combatir eficazmente los signos y síntomas positivos y negativos podría ser necesario un perfil apropiado de afinidad multirreceptor. Además, un fármaco ideal contra la esquizofrenia debería tener con preferencia una dosificación baja, que permitiera una dosis al día, debido a la baja adhesión a los regímenes medicamentosos que muestran los pacientes esquizofrénicos.

En los estudios clínicos publicados en la bibliografía técnica de los años recientes, realizados con antagonistas de receptores de la NK1 y NK2 selectivos, se recogen resultados del tratamiento de la émesis, la depresión, la ansiedad, el dolor y la migraña (NK1) y el asma (NK2 y NK1). Los datos más interesantes se han obtenido en el tratamiento de la émesis inducida por la quimioterapia, la náusea y la depresión con antagonistas de receptores de la NK1 y en el asma con antagonistas de receptores de NK2. En cambio no se han publicado datos clínicos en la bibliografía técnica hasta el 2000 sobre antagonistas de receptores de NK3. El osanetant (SR 142,801) de Sanofi-Synthelabo ha sido el primer antagonista no peptídico, potente y selectivo, que se ha identificado, descrito para el receptor de la taquiquinina NK3 para el potencial tratamiento de la esquizofrenia, que se ha publicado en la bibliografía técnica (Current Opinion in Investigational Drugs 2(7), 950-956, 2001 y Psychiatric Disorders Study 4, Schizophrenia, junio de 2003, Decision Resources, Inc., Waltham, Massachusetts). Se ha demostrado que el fármaco propuesto, el SR 142,801 es activo en los ensayos de fase II contra los síntomas positivos de la esquizofrenia, por ejemplo la conducta alterada, los delirios, las alucinaciones, las emociones extremas, una actividad motora excitada y un lenguaje incoherente, pero inactivo para tratar los síntomas negativos, como son la depresión, la anhedonia, el aislamiento social y los déficits de memoria y atención.

Se ha descrito que los antagonistas de receptor de neuroquinina-3 son útiles para combatir el dolor o la inflamación, así como la esquizofrenia, Exp. Opinion Ther. Patents 10(6), 939-960, 2000, y Current Opinion in Investigational Drugs 2(7), 950-956, 2001 y Psychiatric Disorders Study 4, Schizophrenia, junio de 2003, Decision Resources, Inc., Waltham, Massachusetts.

Son objeto de la presente invención los nuevos compuestos de la fórmula I, su obtención, los medicamentos basados en un compuesto según la invención y su producción así como el uso de los compuestos de la fórmula I en el control y la prevención de enfermedades tales como la depresión, el dolor, los trastornos bipolares, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad y el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).

Las indicaciones preferidas para el uso de los compuestos de la presente invención son la depresión, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad y el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).

Las siguientes definiciones de los términos generales empleados en la presente descripción se aplican con independencia de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación.

Tal como se emplea aquí, el término "alquilo inferior" indica un resto alquilo lineal o ramificado que contiene 1-8 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo y similares. Los restos alquilo inferior preferidos son restos de 1-4 átomos de carbono.

El término "alquilo inferior sustituido por halógeno" indica un resto alquilo grupo recién definido, en el que por lo menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un halógeno, por ejemplo -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CF₂CF₃ y similares. Los restos alquilo inferior sustituido por halógeno preferidos son restos que tienen 1-4 átomos de carbono.

El término "alcoxi inferior" indica un resto, en el que el resto alquilo tiene el significado recién definido y está unido a través de un átomo de oxígeno, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, i-butoxi, 2-butoxi, t-butoxi y similares. Los restos alcoxi preferidos son restos de 1-4 átomos de carbono.

El término "alcoxi inferior sustituido por halógeno" indica un grupo, en el que el resto alquilo tiene el significado definido para "alquilo inferior sustituido por halógeno" y que está unido a través de un átomo de oxígeno. Los grupos alcoxi inferior sustituido por halógeno preferidos son grupos que tienen 1-4 átomos de carbono.

El término "halógeno" indica cloro, yodo, flúor o bromo.

El término "cicloalquilo" indica un anillo carbonado saturado, que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

El término "arilo" indica un resto hidrocarburo aromático cíclico, que contiene uno o más anillos fusionados, que tienen 6-14 átomos de carbono, en el que por lo menos un anillo es de tipo aromático, por ejemplo fenilo, bencilo, naftilo o indanilo. Es preferido el grupo fenilo.

El término “heteroarilo de cinco o seis eslabones” indica un resto hidrocarburo aromático cíclico, que contiene por lo menos un heteroátomo elegido entre N, O y S, por ejemplo quinoxalino, pirazino, piridazino, pirazolo, piridin-2-, -3- ó -4-ilo, pirimidino, oxazolo, [1.2.4]oxadiazolo, [1.3.4]oxadiazolo, triazolo, tetrazolo, tiazolo, tiadiazolo, tiofenilo, isoxazolo, pirrolilo, furano o imidazolo. Los grupos heteroarilo preferidos son pirimidino, piridazino, tiofenilo, furano, isoxazolo, pirrolilo, tiazolo o piridinilo.

El término “sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable” abarca sales de ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Son preferidos los siguientes grupos de compuestos de la fórmula I:

- un compuesto de la fórmula I, en la que Ar1 es fenilo, por ejemplo los compuestos siguientes:

4-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-benzonitrilo

6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-oxazol-5-il-benzoil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo

6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1.2.4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo

6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[4-(5-metil-[1.2.4]oxadiazol-3-il)-benzoil]-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo

6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-[1.3.4]oxadiazol-2-il-benzoil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo

6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-(4-ciano-2-fluor-benzoil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo o

[(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-trifluormetil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il]-[4-(3-metil-[1.2.4]oxadiazol-5-il)-fenil]-metanona.

- un compuesto de la fórmula I, en la que Ar1 es piridin-4-ilo, por ejemplo los compuestos siguientes:

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[2-metil-piridin-4-il]-metanona o [(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-trifluormetil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il]-[2-cloro-piridin-4-il]-metanona.

- un compuesto de la fórmula I, en la que Ar1 es piridin-3-ilo, por ejemplo los compuestos siguientes:

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[6-metil-piridin-3-il]-metanona

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[6-dimetilamino-piridin-3-il]-metanona

[(3SR,4RS)-3-[(R)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[6-metoxi-piridin-3-il]-metanona

[(3SR,4RS)-3-[(S)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[6-metoxi-piridin-3-il]-metanona

5-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-piridina-2-carbonitrilo

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[6-dimetilaminometil-piridin-3-il]-metanona

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[6-metilsulfanil-piridin-3-il]-metanona

6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(6-ciano-piridina-3-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo

5-[(3SR,4RS)-3-[(R)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-piridina-2-carbonitrilo

5-[(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-trifluormetil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidina-1-carbonil]-piridina-2-carbonitrilo

dimetilamida del ácido 5-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-ciano-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-piridina-2-sulfónico

6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(6-pirazol-1-il-piridina-3-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo

6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(6-metanosulfonil-piridina-3-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo

6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(6-imidazol-1-il-piridina-3-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo

6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(5-metil-piridina-3-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo

6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-3-carbonil]-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo

[(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-trifluormetil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il]-[6-pirazol-1-il-piridin-3-il]-metanona

(6-cloro-piridin-3-il)-[(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-trifluormetil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il]-metanona o

6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(6-etil-5-metil-piridina-3-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo.

- un compuesto de la fórmula I, en la que Ar1 es un heteroarilo de cinco eslabones, por ejemplo el compuesto siguiente:

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[1-ciclopropil-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il]-metanona.

- un compuesto de la fórmula I, en la que Ar1 es pirimidina, por ejemplo los compuestos siguientes:

[(3SR,4RS)-3-[(S)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[2-metil-pirimidin-5-il]-metanona

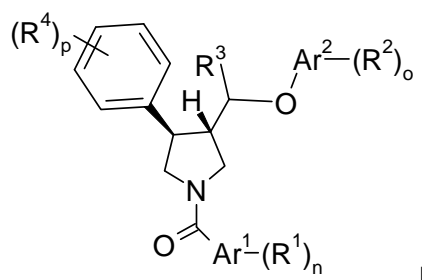
5-[(3SR,4RS)-3-[(R)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-pirimidina-2-carbonitrilo o

(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-trifluormetil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-metanona.

- un compuesto de la fórmula I, en la que Ar¹ es piridazinilo, por ejemplo los compuestos siguientes:

- 5 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(6-metil-piridazina-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo
 [(3R,4S)-3-[(S)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidin-1-il]-{(6-metil-piridazin-4-il)-metanona
 {(3S,4R)-3-(4-cloro-3-fluor-fenil)-4-[(S)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-{(6-metil-piridazin-4-il)-metanona
 6-[(S)-1-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(6-metil-piridazina-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo
 [(3R,4S)-3-[(R)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-2-hidroxi-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-{(6-metil-piridazin-4-il)-
 10 metanona
 [(3R,4S)-3-[(S)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(4-fluor-fenil)-pirrolidin-1-il]-{(6-metil-piridazin-4-il)-metanona o
 {(3S,4R)-3-(4-cloro-fenil)-4-[(S)-1-(5-trifluormetil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-{(6-metil-piridazin-4-il)-metanona.

Otro objeto de la presente invención son los compuestos de la fórmula



15 en la que

Ar¹ es arilo o un heteroarilo de cinco o seis eslabones;

Ar² es arilo o un heteroarilo de cinco o seis eslabones;

R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, amino, mono- o di-(alquilo inferior)-amino, cicloalquilo o es alquilo inferior sustituido por halógeno, ciano o amino;

20 R² es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, ciano o es alquilo inferior sustituido por halógeno o ciano;

R³ es hidrógeno o alquilo inferior;

R⁴ es hidrógeno, alquilo inferior o halógeno;

n es el número 1, 2 ó 3; en caso de que n sea el número 2 ó 3, R¹ puede ser igual o diferente;

o es el número 1, 2 ó 3; en caso de que o sea el número 2 ó 3, R² puede ser igual o diferente;

25 p es el número 1, 2 ó 3; en caso de que p sea el número 2 ó 3, R⁴ puede ser igual o diferente;

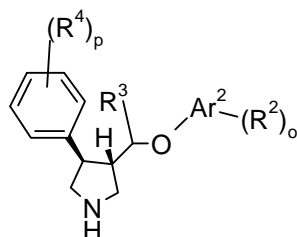
o una sal farmacéuticamente activa del mismo.

La obtención de los compuestos de la fórmula I de la presente invención puede llevarse a cabo por métodos de síntesis sucesivos o convergentes. La síntesis de los compuestos de la invención se representa en los siguientes
 30 esquemas de 1 a 7. Los expertos ya conocen las técnicas requeridas para realizar la reacción y purificación de los productos resultantes. Los sustituyentes y los índices empleados para la descripción de los procesos tienen los significados definidos anteriormente, a menos que se indique lo contrario.

Con mayor detalle, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por métodos que se describen a continuación, descritos en los ejemplos o por métodos similares. Los expertos en síntesis orgánica ya conocen las condiciones de
 35 reacción apropiadas para los pasos individuales. El orden de las reacciones no se limita a la descrita en el esquema 1, por ello, en función de los materiales de partida y de su correspondiente reactividad, el orden de los pasos de reacción podrá alterarse libremente. Los materiales de partida son productos comerciales, compuestos que pueden obtenerse por los métodos descritos a continuación, por métodos descritos en las referencias de la descripción o de
 40 los ejemplos o por métodos ya conocidos de la técnica.

Los presentes compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por procesos descritos a continuación, dicho proceso consiste en:

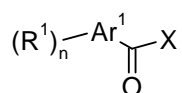
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



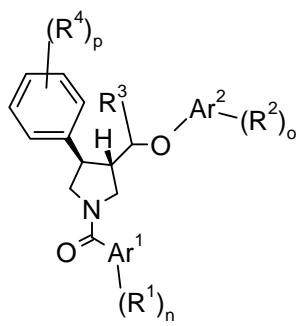
45

con un compuesto de la fórmula

VII-1

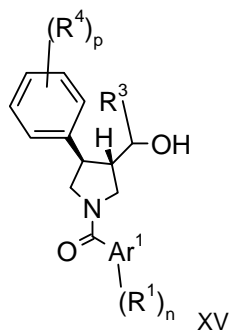


para formar un compuesto de la fórmula

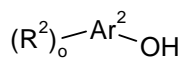


5 en las que los sustituyentes tienen los mismos significados definidos anteriormente y X es halógeno, con preferencia cloro o hidroxilo, o

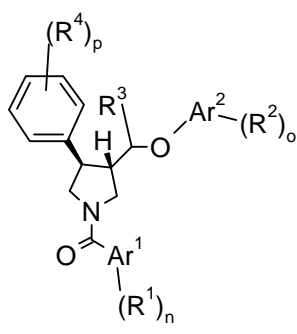
b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



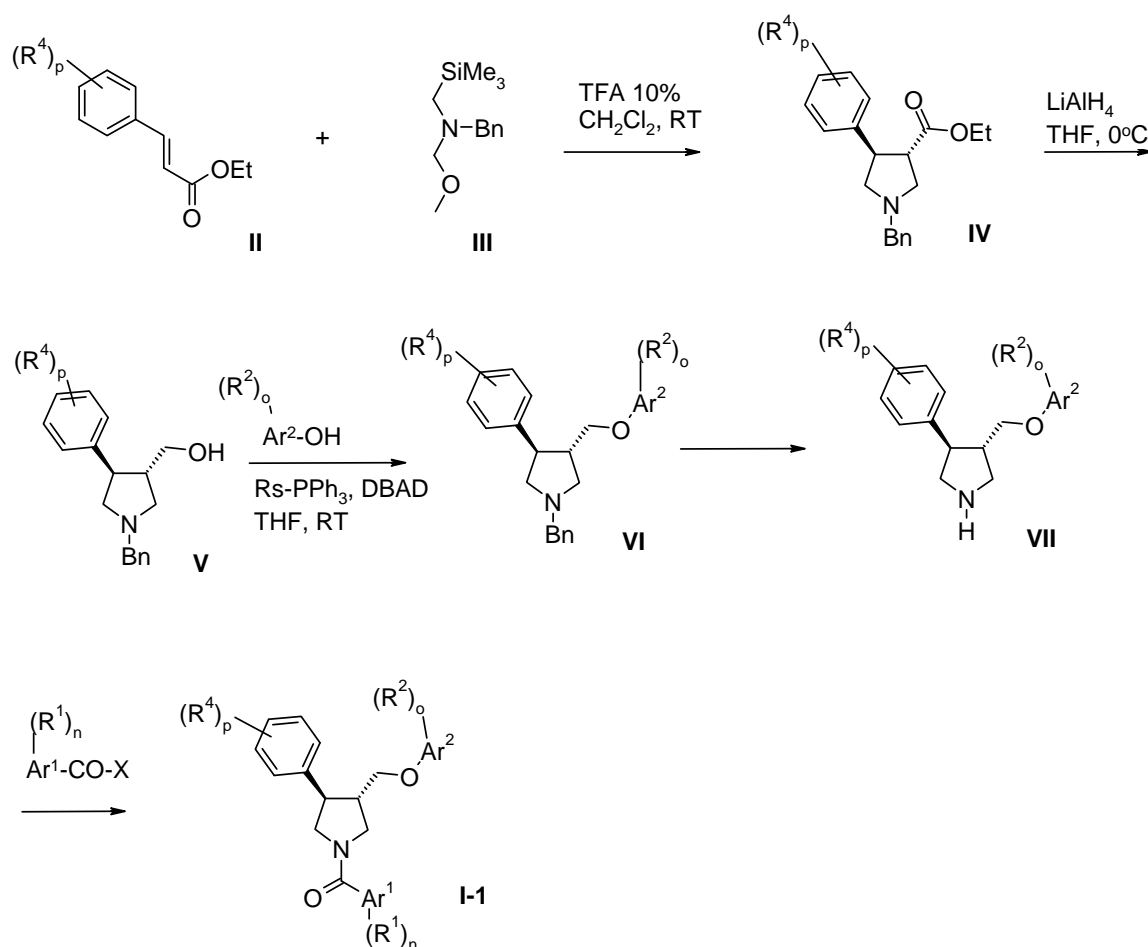
10 para formar un compuesto de la fórmula



y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

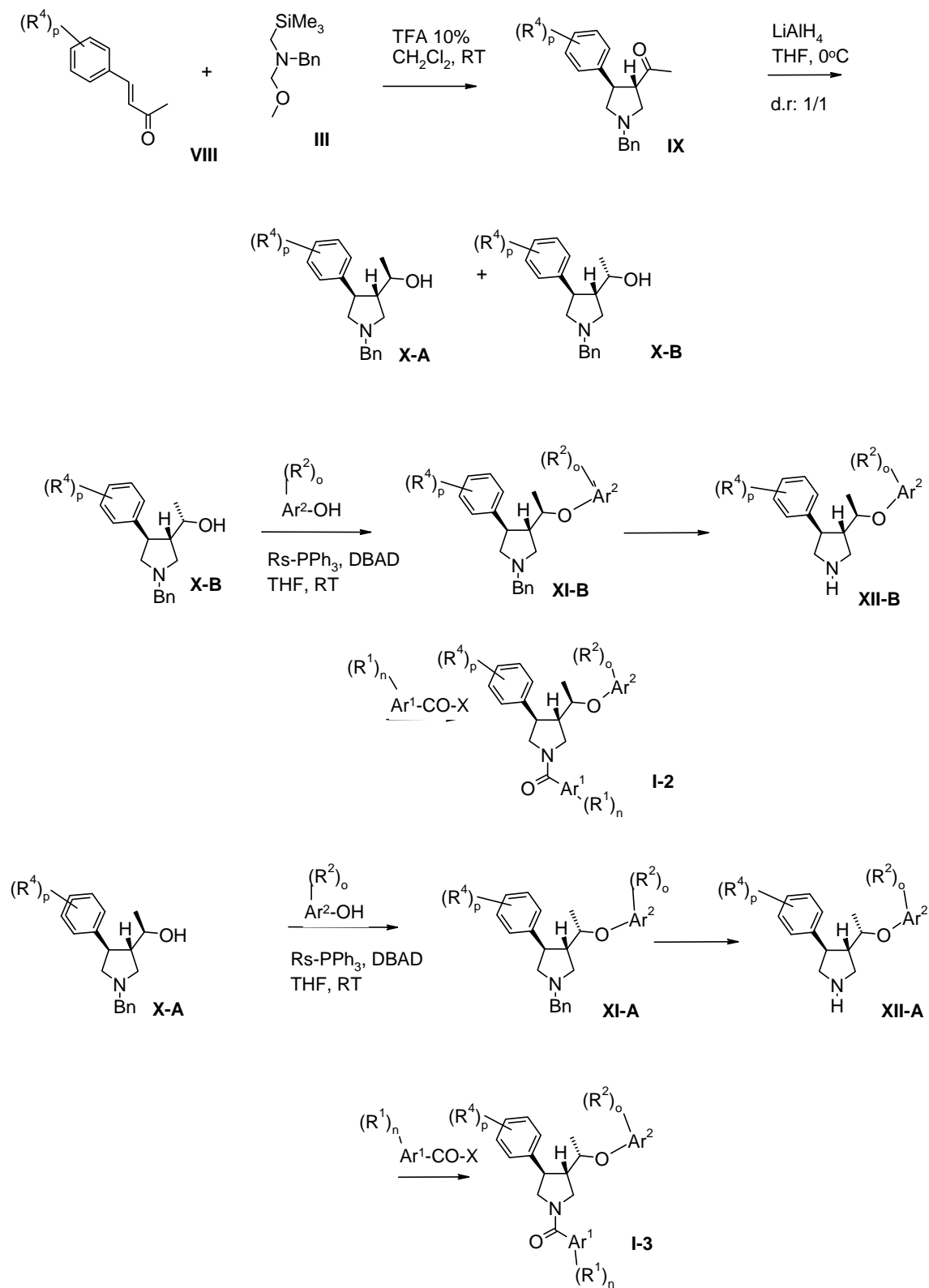
Los procesos se describen con mayor detalle en los esquemas siguientes.

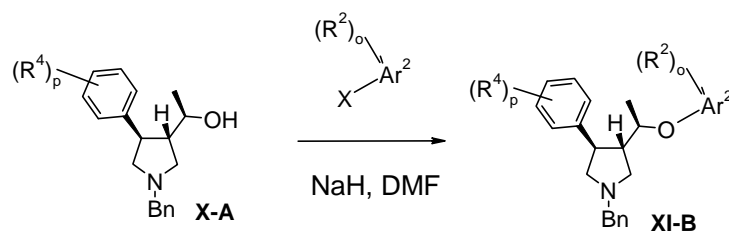
5 Esquema 1



Las pirrolidinas IV 3,4-disustituidas se obtienen mediante una cicloadición 1,3-dipolar estereoespecífica entre los derivados de fenil-acrilato de etilo (E)-3-sustituído II y la azometina-ilida generada "in situ" a partir de la N-(metoximetil)-N-(fenilmetil)-N-(trimetilsilil)metilamina III en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de un ácido, por ejemplo el TFA. Por reducción del resto éster aplicando condiciones estándar, por ejemplo LiAlH₄, se obtiene el alcohol V. Por reacción estándar de Mitsunobu por ejemplo con un fenol, piridin-ol, pirimidin-ol se obtiene el aril-éter VI. Por N-desbencilación selectiva, efectuada aplicando diversos procedimientos conocidos que son compatibles con los modelos de sustitución de los anillos aromáticos, se obtiene el compuesto VII. Los derivados finales I-1 se obtienen por condensación con un cloruro de ácido o con un ácido carboxílico adecuados aplicando métodos ya conocidos.

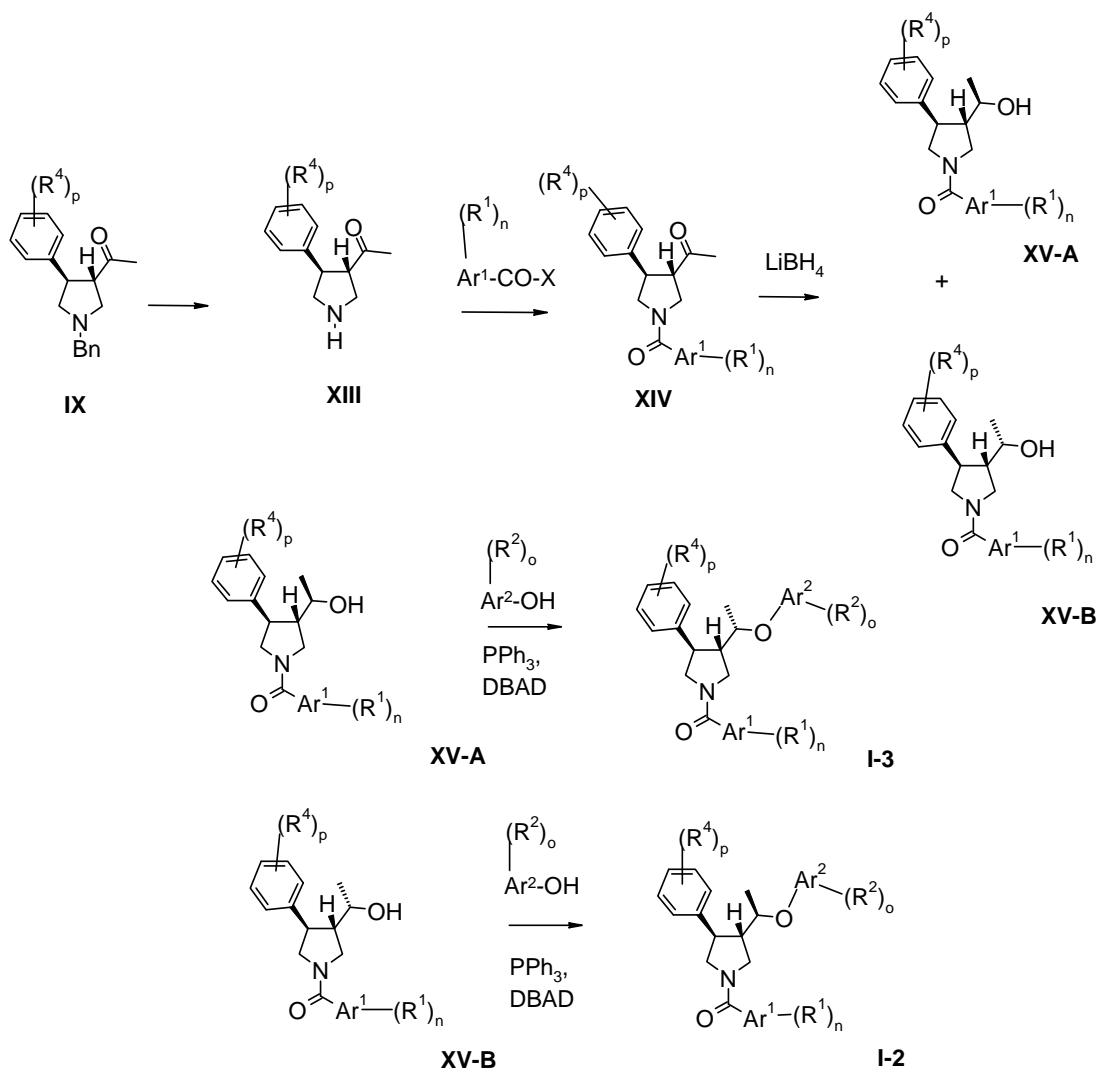
Esquema 2





Las pirrolidinas 3,4-disustituidas IX se obtienen por cicloadición 1,3-dipolar estereoespecífica entre el derivado (E)-4-fenil-but-3-en-2-ona sustituida VIII y la azometina-ilida generada "in situ" a partir de la N-(metoximetil)-N-(fenilmetil)-N-(trimetilsilil)metilamina III en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de un ácido, por ejemplo de TFA. Por reducción del resto acetilo aplicando condiciones estándar, por ejemplo LiAlH₄, se obtienen los dos diastereoisómeros X-A y X-B, que posteriormente se separan por cromatografía de columna. Cada uno de los diastereoisómeros se convierten después, por separado, en los derivados finales I-3 y I-2 de la misma manera. Por ejemplo, se somete X-B a una reacción estándar de Mitsunobu por ejemplo un fenol, piridin-ol, pirimidin-ol para formar el aril-éter XI-B. Entonces la N-desbencilación selectiva se lleva a cabo aplicando diversos procedimientos conocidos, que son compatibles con los modelos de sustitución de los anillos aromáticos, para obtener el compuesto XII-B. Los derivados finales I-2 se obtienen por condensación con un cloruro de ácido o con ácido carboxílico adecuados, aplicando métodos ya conocidos. En el caso de que Ar² sea un resto o-piridilo u o-pirimidinilo, entonces es viable una reacción de sustitución nucleófila aromática para convertir el derivado X-A en el XI-B.

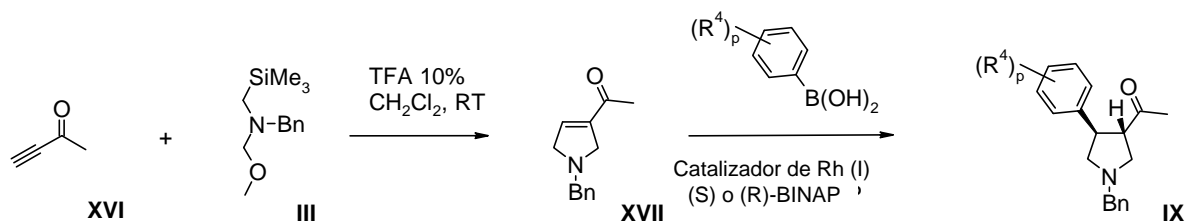
Esquema 3



Como alternativa, se someten los compuestos intermedios IX a la N-desbencilación aplicando diversos procedimientos conocidos, que son compatibles con los modelos de sustitución de los anillos aromáticos para obtener el compuesto XIII. Por condensación con un cloruro de ácido o con ácido carboxílico adecuados, aplicando

métodos conocidos, se obtienen las amidas XIV. La reducción del resto acetilo puede efectuarse por ejemplo con LiBH_4 y da lugar a los dos diastereoisómeros XV-A y XV-B, que se separan por cromatografía de columna. Ambos se someten a una reacción estándar de Mitsunobu por ejemplo con un fenol, piridin-ol, pirimidin-ol para formar los derivados aril-éter I-3 y I-2.

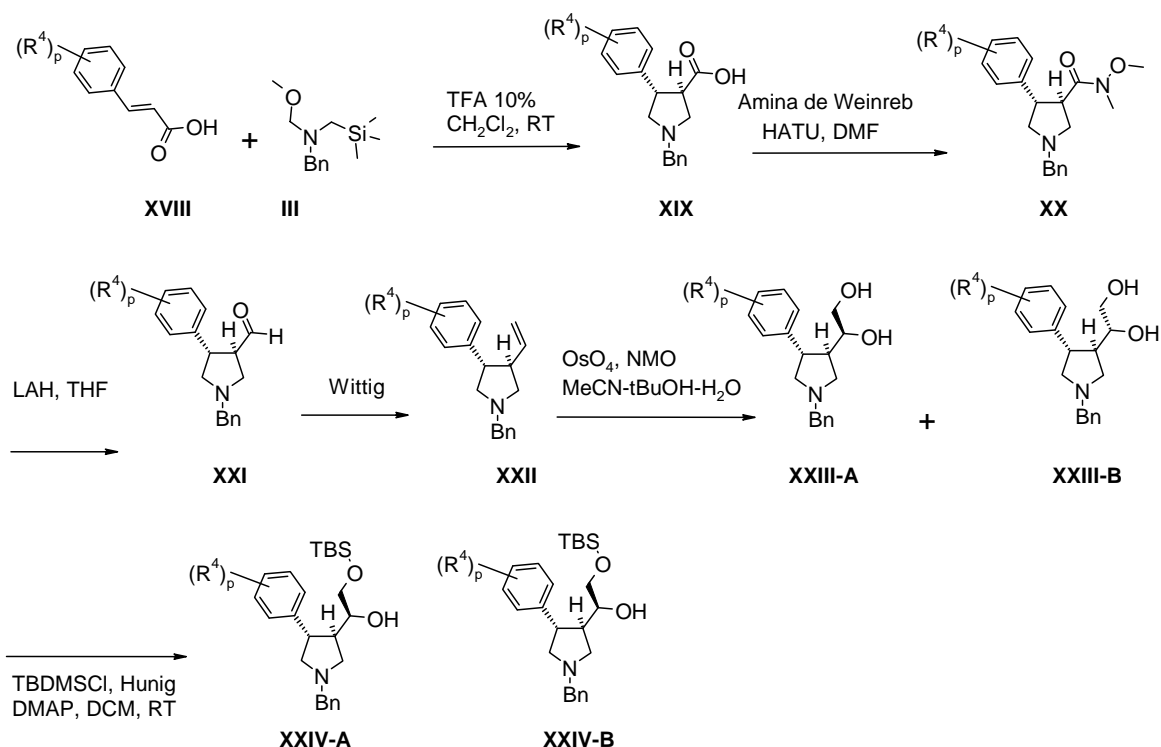
5 Esquema 4

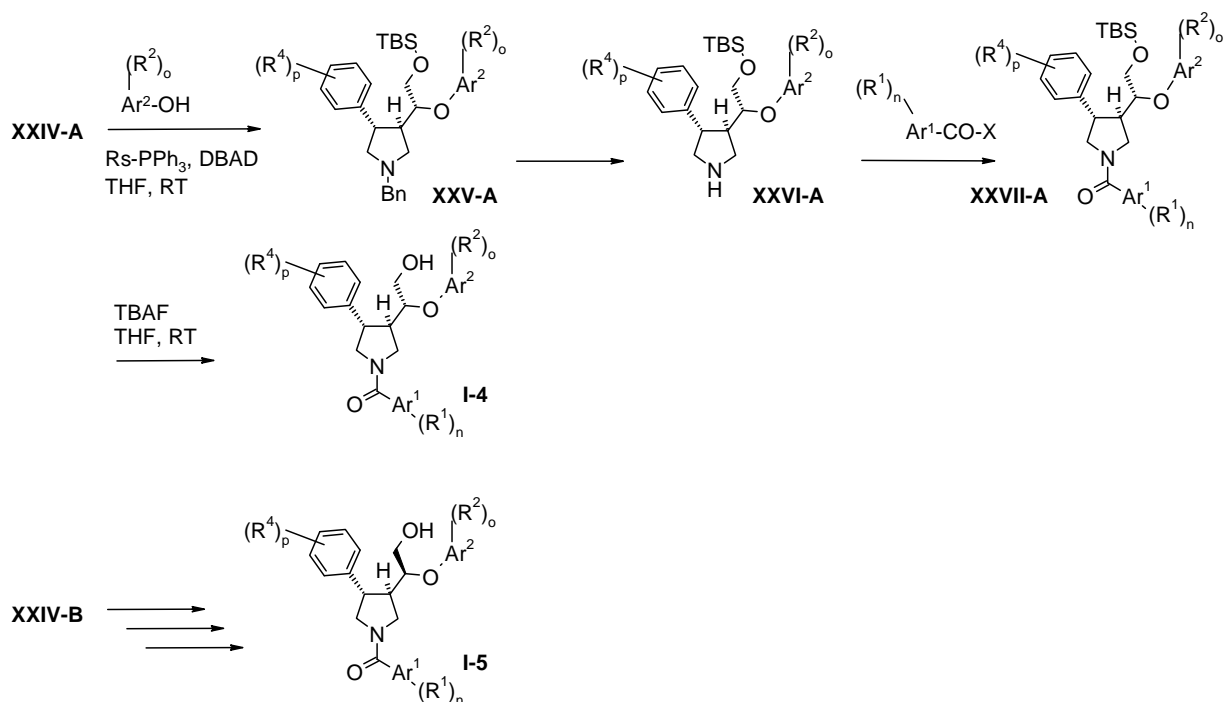


Un método alternativo para la obtención de los compuestos intermedios IX se describe en el esquema 4. Con una cicloadición 1,3-dipolar entre la but-3-in-2-ona XVI (producto comercial) y la azometina-ílida generada "in situ" a partir de la N-(metoximetil)-N-(fenilmetil)-N-(trimetilsilil)metilamina III en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de un ácido, por ejemplo el TFA, se obtiene el derivado dihidropirrol XVII. Con una adición 1,4 de un ácido borónico catalizada con un catalizador de Rh (I), por ejemplo el Rh-acetilacetato-bis(etileno) en presencia de un ligando fosfina quiral, por ejemplo la (R)- o la (S)-BINAP, se obtiene la pirrolidina disustituida IX ópticamente enriquecida. Ya se ha publicado anteriormente una arilación asimétrica 1,4 similar, catalizada con Rh (Tet. Lett. 45(16), 3265, 2004)

15

Esquema 5

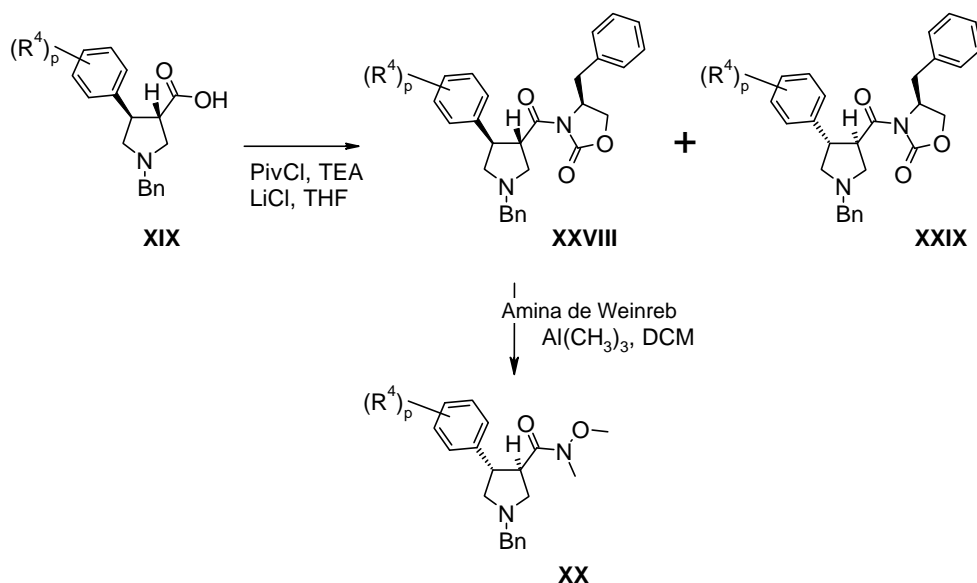




En el esquema 5 se describe la obtención de derivados del tipo I, en los que R₃ es un resto hidroximetilo. Las pirrolidinas 3,4-disustituidas XIX se obtienen por una cicloadición 1,3-dipolar estereoespecífica entre los derivados de ácido fenil-acrílico (E)-3-sustituidos XVIII y la azometina-ilida generada "in situ" a partir de la N-(metoximetil)-N-(fenilmetil)-N-(trimetilsilil)metilamina III en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de un ácido, por ejemplo el TFA. Los derivados amida XX se obtienen aplicando métodos conocidos. Por reducción del resto amida aplicando condiciones estándar, por ejemplo LiAlH₄, se obtiene el aldehído XXI. Por reacción estándar de Wittig se obtiene el derivado vinilo XXII. Se obtienen dos dioles diastereoméricos XXIII-A y XXIII-B empleando una cantidad catalíticamente suficiente de OsO₄ en una combinación con un co-oxidante, por ejemplo el NMO. Se silila selectivamente el grupo hidroxilo primario de estos dioles empleando como catalizador la DMAP, obteniéndose los compuestos XXIV-A y XXIV-B, respectivamente.

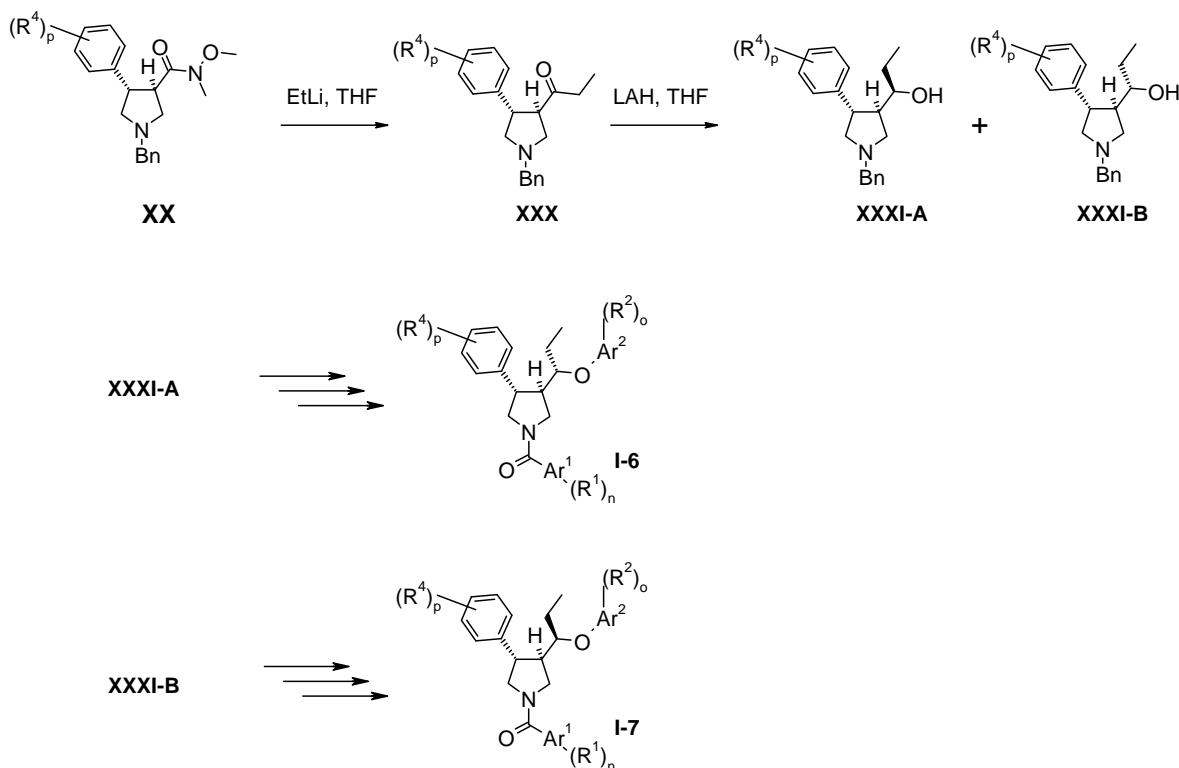
Por una reacción estándar de Mitsunobu con el compuesto XXIV-A se obtiene el aril-éter XXV-A. Por N-desbenzación selectiva, realizada con arreglo a procedimientos ya conocidos, se obtiene el compuesto XXVI-A. Los derivados amida se obtienen por condensación con un cloruro de ácido o con un ácido carboxílico adecuados, aplicando métodos conocidos. Con la desprotección del grupo sililo se obtienen los derivados finales del tipo I-4 aplicando métodos ya conocidos, por ejemplo con TBAF. Finalmente se convierte el diastereómero XXIV-B en el compuesto I-5 aplicando el mismo método de síntesis (que para convertir el compuesto XXIV en el I-4).

Esquema 6



La obtención de la amida ópticamente pura **XX** se describe en el esquema 6. Los derivados ácidos carboxílicos racémicos **XIX** se convierten en los dos derivados diastereoméricos de oxazolidinona **XXVIII** y **XXIX**, que se separan fácilmente por cromatografía a través de gel de sílice. Se convierte el compuesto **XXVIII** en la correspondiente amida **XX** aplicando condiciones ya conocidas, por ejemplo una combinación de trimetil-aluminio y amina.

Esquema 7



- 10 En el esquema 7 se describe la síntesis de derivados del tipo I, en los que R_3 es un resto etilo. Por tratamiento de los derivados amida **XX** con etil-litio se obtienen los derivados cetona **XXX**. Por reducción del resto carbonilo aplicando condiciones estándar, por ejemplo LiAlH_4 , se obtienen los alcoholes **XXXI-A** y **XXXI-B**, que se convierten respectivamente en los compuestos **I-6** y **I-7** aplicando el mismo método que se ha descrito en el esquema 2.
- 15 La formación de sal se efectúa a temperatura ambiente con arreglo a métodos de por sí conocidos y que son familiares a los expertos en química orgánica. Se toman en consideración no solo las sales de ácidos inorgánicos, sino

también las sales de ácidos orgánicos. Son ejemplos de dichas sales los clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, nitratos, citratos, acetatos, maleatos, succinatos, metanosulfonatos, p-toluenosulfonatos y similares.

Tal como se ha mencionado antes, los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha constatado que los compuestos de la presente invención son antagonistas de los receptores de neuroquinina 3 (NK-3). Los compuestos se investigan con los ensayos que se describen a continuación.

Procedimiento experimental

Los compuestos se investigan con los ensayos que se describen a continuación.

Ensayo de fijación en competición de [H3]SR142801

El ensayo de fijación del receptor de la hNK3 se efectúa utilizando [H3]SR142801 (nº de catálogo: TRK1035, actividad específica: 74,0 Ci/mmoles, Amersham, GE Healthcare UK Limited, Buckinghamshire, UK) y membrana aislada de células HEK293 que expresan de modo transitorio al receptor de la NK3 recombinante humana. Después de la descongelación se centrifugan los homogeneizados de membrana a 48.000 x g a 4°C durante 10 min, se suspenden de nuevo los culotes en 50 mM Tris-HCl, 4 mM MnCl₂, 1 µM fosforamidona, tampón de fijación 0,1 % BSA de pH 7,4 hasta una concentración final de ensayo de 5 µg proteína/hoyo. Para los ensayos de inhibición se incuban las membranas con [H3]SR142801 en una concentración igual al valor KD de radioligando y 10 concentraciones del compuesto inhibidor (0,0003-10 µM) (en un volumen total de reacción de 500 µl) a temperatura ambiente (RT) durante 75 min. Al final de la incubación se filtran las membranas a través de un Uni-filtro (microplaca blanca de 96 hoyos con filtro GF/C fijado, preincubada durante 1 h en 0,3% PEI + 0,3% BSA, Packard BioScience, Meriden, CT) con un lecho filtrante tipo Filtermate 196 harvester (Packard BioScience) y se lava 4 veces con tampón 50 mM Tris-HCl, de pH 7,4, enfriado con hielo. Se mide la fijación no específica en presencia de 10 µM SB222200 para los dos radioligandos. Se mide la radiactividad del filtro (5 min) en un contador de centelleo del tipo Packard Top-count microplate scintillation counter con corrección de atenuación después de la adición de 45 µl de Microscint 40 (Canberra Packard S.A., Zürich, Suiza) y agitación durante 1 h. Se ajustan las curvas de inhibición con arreglo a la ecuación de Hill: $y = 100/(1+(x/IC_{50})^{nH})$, en la que nH = factor de pendiente, empleando un programa informático Excel-fit 4 (Microsoft). Los valores IC₅₀ se derivan de la curva de inhibición y los valores de la constante de afinidad (K_i) se calculan empleando la ecuación de Cheng-Prusoff: $K_i = IC_{50}/(1+[L]/KD)$, en la que [L] es la concentración de radioligando y KD es su constante de disociación en el receptor, derivada de la isoterma de saturación. Todos los ensayos se realizan por duplicado y se calcula el error estándar medio ± (SEM) de los valores K_i individuales.

En la siguiente tabla 1 se recogen algunos resultados de la afinidad de los compuestos preferidos con el receptor de la hNK-3.

Tabla 1

Ejemplo nº	K _i NK3 h (µM)	Ejemplo nº	K _i NK3 h (µM)
2	0,0355	64	0,0357
6	0,0636	65	0,0026
9	0,0798	66	0,0038
10	0,0032	67	0,0058
11	0,0118	68	0,0147
12	0,0194	69	0,0289
13	0,05	70	0,0349
14	0,0278	71	0,0061
15	0,0063	72	0,0209
16	0,0092	73	0,0068
17	0,0118	74	0,0186
18	0,0227	75	0,0336
19	0,0058	76	0,0035
20	0,017	77	0,0328
21	0,0056	78	0,0272
25	0,0633	79	0,0272
26	0,066	80	0,0015
28	0,059	81	0,0048
30	0,08	82	0,0032
31	0,005	83	0,0006
34	0,047	84	0,022
35	0,002	85	0,0075
36	0,084	86	0,0043
37	0,0316	87	0,0562
38	0,0156	89	0,0091
39	0,0093	90	0,011
40	0,0068	91	0,0184

41	0,0664	92	0,0338
42	0,0255	93	0,0646
43	0,0246	95	0,0524
44	0,0118	97	0,0675
45	0,0073	98	0,0457
46	0,0019	101	0,046
47	0,0125	102	0,0914
48	0,0426	103	0,0257
49	0,0223	104	0,004
50	0,0046	106	0,0309
51	0,0787	107	0,0026
52	0,0054	108	0,0028
54	0,002	109	0,0241
55	0,0065	110	0,0177
56	0,0043	111	0,0037
57	0,0234	112	0,005
58	0,0005	113	0,0177
59	0,0021	114	0,0854
60	0,0011	115	0,004
61	0,0014	116	0,028
62	0,0594	117	0,027
63	0,0021	119	0,003

Los compuestos de la fórmula I así como sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables pueden emplearse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, o vía parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables pueden procesarse con excipientes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda. Pueden utilizarse como excipientes la lactosa, el almidón de maíz y sus derivados, el talco, el ácido esteárico y sus sales, etc., p.ej. para las tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura.

Los excipientes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son p.ej. los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos, etc.

Los excipientes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes son, p.ej. el agua, los polioles, la sacarosa, el azúcar invertido, la glucosa, etc.

Los excipientes idóneos para las soluciones inyectables son, p.ej. el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina, los aceites vegetales, etc.

Los excipientes idóneos para los supositorios son, p.ej. los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos o líquidos, etc.

Las preparaciones farmacéuticas pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosis puede variar dentro de amplios límites y, como es natural, deberá ajustarse en función de los requisitos individuales de cada caso particular. En general, en el caso de la administración oral, podría ser apropiada una dosis diaria entre 10 y 1000 mg de un compuesto de la fórmula general I por persona, aunque el límite superior podrá rebasarse si se fuera necesario.

35 Ejemplo A

Pueden fabricarse del modo usual tabletas de la composición siguiente:

	mg / tableta
sustancia activa	5
lactosa	45
almidón de maíz	15
celulosa microcristalina	34

estearato magnésico	1
peso de la tableta:	100

Ejemplo B

5 Se fabrican cápsulas de la composición siguiente:

	mg / cápsula
sustancia activa	10
lactosa	155
almidón de maíz	30
10 talco	5
peso envasado en una cápsula:	200

15 En primer lugar se mezclan en una mezcladora la sustancia activa, la lactosa y el almidón de maíz y después en una máquina trituradora. Se traslada de nuevo la mezcla a la mezcladora, se le añade talco y se mezcla a fondo. Con una máquina se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo C

Se fabrican supositorios de la composición siguiente:

	mg / sup.
20 sustancia activa	15
masa de supositorio	1285
total:	1300

25 Se funde la masa de supositorio en un recipiente de vidrio o de acero, se mezcla a fondo y se enfría a 45°C. A continuación se le añade la sustancia activa finamente pulverizada y se agita hasta que se haya dispersado por completo. Se vierte la mezcla en moldes de supositorio del tamaño adecuado, se deja enfriar, se extraen los supositorios de los moldes y se envasan individualmente en papel encerado o en lámina metálica.

30 Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención pero no la limitan. Todas las temperaturas se indican en grados centígrados.

Procedimientos experimentales**Abreviaturas**

35 CH₂Cl₂ = diclorometano;
 DMAP = dimetilaminopiridina;
 HOBt = 1-hidroxi-benzotriazol hidratado;
 EDC = clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida;
 Et₃N = trietilamina;
 40 EtOAc = acetato de etilo;
 H = hexano;
 RT = t.amb. = temperatura ambiente;
 PPh₃ = trifenilfosfina;
 DBAD = azodicarboxilato de di-tert-butilo.

Procedimiento general I

Condensación de amida (pirrolidina XII y ácido carboxílico)

50 A una solución agitada de un derivado de ácido carboxílico (producto comercial o compuesto conocido de la bibliografía técnica) (1 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ se le añaden (1,3 mmoles) de EDC, (1,3 mmoles) de HOBt y Et₃N (1,3 mmoles). Después de una hora a t.amb. se añade un compuesto intermedio de pirrolidina de la fórmula general (XII). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche, después se vierte sobre agua y se extrae con CH₂Cl₂. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Por cromatografía flash o HPLC preparativa se obtiene el compuesto epigrafiado.

Procedimiento general II

Condensación de un compuesto de la fórmula XII con un cloruro de ácido

55 Se trata una solución de la pirrolidina (1 mmol) de la fórmula (XII) en CH₂Cl₂ (10 ml) con Et₃N (1,2 mmoles) y un cloruro de ácido (1,2 mmoles) y se agita a t.amb. durante una noche. Por purificación mediante HPLC preparativa se obtiene el compuesto epigrafiado.

Procedimiento general III

Reacción de Mitsunobu

60 Se suspende la PPh₃ fijada sobre resina (2,2 mmoles) en THF (50 ml). Después se le añaden el DBAD (1,6 mmoles) y el fenol, piridin-ol o pirimidin-ol (1,5 mmoles). Pasados 5 min a t.amb. se añade el alcohol de la fórmula V, XI o XV y se continúa la agitación a t.amb. durante una noche. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite y se

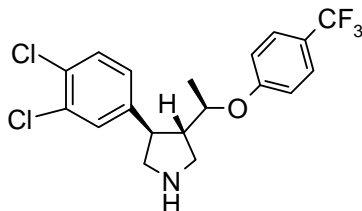
concentra con vacío. Se disuelve el residuo en bruto en EtOAc, se lava con NaOH acuoso (1M) y se seca la fase orgánica con Na₂SO₄. Por cromatografía de columna o HPLC preparativa se obtiene el compuesto epigrafiado.

Descripción de los compuestos intermedios de pirrolidina de las fórmulas XII-B, XV-A y XV-B

5 Compuestos intermedios de pirrolidina de la fórmula XII-B

Pirrolidina XII-B-1

(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluormetil-fenoxi)-etil]-pirrolidina



XII-B-1

10 a) 1-[(3SR,4RS)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanona (IX-1)

Se añade a 0°C por goteo, durante un período de 30 minutos, una solución de N-(metoximetil)-N-(fenilmetil)-N-(trimetilsilil)metilamina (32,78 g, 0,138 moles) en CH₂Cl₂ (50 ml) a una solución agitada de (E)-4-(3,4-dicloro-fenil)-but-3-en-2-ona (19,80 g, 0,092 moles) y ácido trifluoracético (1,05 ml, 0,009 moles) en CH₂Cl₂ (100 ml). Se retira el baño de hielo y se agita la solución a 25°C durante 48 h más. Se concentra y purifica por cromatografía flash (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 98:2), obteniéndose 28,3 g (88 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM-ES m/e = 348,2 (M+H+).

b) (RS)-1-[(3SR,4RS)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (X-A-1) y (SR)-1-[(3SR,4RS)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (X-B-1)

20 A una solución de 1-[(3SR,4RS)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanona (IX-1) (14,90 g, 0,043 moles) en THF (300 ml) se le añade en porciones a 0°C el LiAlH₄ (2,05 g, 0,051 moles). Se continúa la agitación durante una hora y se somete la mezcla reaccionante cuidadosamente a la adición de NH₄Cl acuoso, se concentra con vacío y se extrae el producto con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se separan los dos diastereoisómeros por cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H, 1:1), obteniéndose el (SR)-1-[(3SR,4RS)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (X-B-1), 4,69 g (31%), en forma de sólido blanco; EM-ES m/e = 350,2 (M+H+) y el (RS)-1-[(3SR,4RS)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (X-A-1), 5,30 g (35 %), en forma de sólido blanco; EM-ES m/e = 350,2 (M+H+).

c) (3RS,4SR)-1-bencil-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluormetil-fenoxi)-etil]-pirrolidina (XI-B-1)

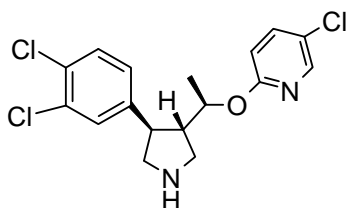
30 A una suspensión de PPh₃ (PPh₃ fijada sobre un polímero, 3 mmoles de PPh₃/g de resina) (1,80 g, 5,59 mmoles) en THF (40 ml) se le añaden a 0°C el 4-trifluormetil-fenol (0,618 g, 3,81 mmoles) y después el DBAD (0,936 g, 4,07 mmoles). Pasados 5 minutos se le añade el (SR)-1-[(3SR,4RS)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (X-B-1) (0,89 g, 2,54 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche, se filtra a través de Celite y se concentra con vacío. Por extracción con EtOAc/NaOH acuoso 1M y posterior cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H, 1:6) se obtienen 0,990 g (79 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM-ES m/e = 493,0 (M+H+).

d) (3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluormetil-fenoxi)-etil]-pirrolidina (XII-B-1)

40 A una solución de (3RS,4SR)-1-bencil-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluormetil-fenoxi)-etil]-pirrolidina (XI-B-1) 0,99 g (2,00 mmoles) en CH₃CN (25 ml) se le añaden 0,40 ml (3,00 mmoles) de cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo y se continúa la agitación a t.amb. durante 4 horas. Se eliminan los componentes volátiles con vacío, se disuelve el material en bruto en AcOH (20 ml) y después se le añade en porciones un total de 800 mg de Zn en polvo. Pasadas tres horas a t.amb. se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite, se elimina el disolvente con vacío y se extrae el residuo con EtOAc/NaHCO₃ acuoso (pH básico). Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄ y por cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 9:1) se obtienen 0,54 g (67 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM-ES m/e = 404,2 (M+H+).

Pirrolidina XII-B-2

5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina



XII-B-2

a) 2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-cloro-piridina (XI-B-2)

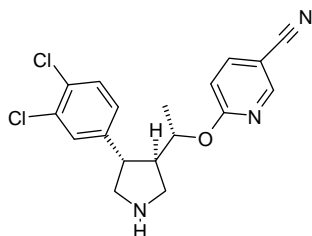
A una suspensión de PPh₃ (PPh₃ fijada sobre polímero, 3 mmoles de PPh₃/g de resina) (3,14 g, 9,4 mmoles) en THF (70 ml) se le añaden a 0°C el 5-cloro-piridin-2-ol (0,832 g, 6,42 mmoles) y después el DBAD (1,578 g, 6,85 mmoles). Pasados 5 minutos se añade el (SR)-1-[(3SR,4RS)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (X-B-1) (1,50 g, 4,28 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche, se filtra a través de Celite y se concentra con vacío. Por extracción con EtOAc/NaOH acuoso 1M y cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H, 1:6) se obtienen 1,71 g (87 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM-ES m/e = 461,2 (M+H⁺).

b) 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-2)

A una solución de 2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-cloro-piridina (XI-B-2) 1,71 g (3,71 mmoles) en CH₃CN (50 ml) se le añaden 0,75 ml (5,57 mmoles) de cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo y se continúa la agitación a t.amb. durante 4 horas. Se eliminan los componentes volátiles con vacío, se disuelve el material en bruto en AcOH (30 ml) y después se le añade en porciones un total de 1,0 g de Zn en polvo. Después de tres horas a t.amb. se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite, se elimina el disolvente con vacío y se extrae el residuo con EtOAc/NaHCO₃ acuoso (pH básico). Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄ y por cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 9:1) se obtienen 0,74 g (54 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM-ES m/e = 373,1 (M+H⁺).

Pirrolidina XII-B-3

6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo



XII-B-3

a) 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (XI-B-3)

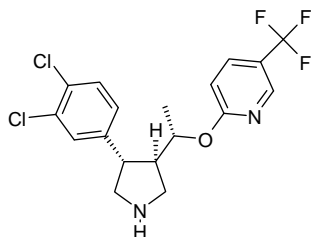
A una suspensión de PPh₃ (PPh₃ fijada sobre polímero, 3 mmoles de PPh₃/g de resina) (1,97 g) en THF (300 ml) se le añaden a 0°C el 6-hidroxi-nicotinonitrilo (0,61 g, 5,1 mmoles) y después el DBAD (1,10 g). Pasados 5 minutos se añade el (RS)-1-[(3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (1,20 g, 3,4 mmoles, descrito antes). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche, se filtra a través de Celite y se concentran con vacío. Por extracción con EtOAc/NaOH acuoso 1M y cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H, 1:4) se obtienen 1,02 g (66 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM-ES m/e = 452,0 (M+H⁺).

b) 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (XII-B-3)

A una solución del 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo 0,75 g (1,70 mmoles) en CH₃CN (50 ml) se le añaden 0,56 ml (4,14 mmoles) de cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo y se continúa la agitación a t.amb. durante 4 horas. Se eliminan los componentes volátiles con vacío y se disuelve el material en bruto en AcOH (30 ml) antes de añadir en porciones un total de 0,45 g de Zn en polvo. Después de tres horas a t.amb. se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite, se elimina el disolvente con vacío y se extrae el residuo con EtOAc/NaHCO₃ acuoso (pH básico). Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄ y por cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 9:1) se obtienen 0,36 g (60 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM-ES m/e = 362,3 (M+H⁺).

Pirrolidina XII-B-4

2-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-trifluorometil-piridina



XII-B-4

a) 2-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-trifluorometil-piridina (XI-B-4)

A una suspensión de PPh₃ (PPh₃ fijada sobre polímero, 3 mmoles de PPh₃/g de resina) (0,77 g) en THF (25 ml) se le añaden a 0°C el 5-trifluorometil-piridin-2-ol (0,28 g, 1,75 mmoles) y después el DBAD (0,43 g). Pasados 5 minutos se añade el (RS)-1-[(3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (0,41 g, 1,17 mmoles, descrito

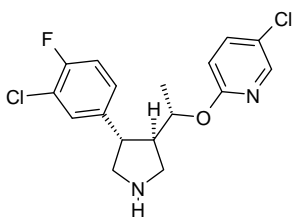
antes). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche, se filtra a través de Celite y se concentra con vacío. Por extracción con EtOAc/NaOH acuoso 1M y cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H, 1:4) se obtienen 0,45 g (78 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM-ES m/e = 495,8 (M+H⁺).

5 **b) 2-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-trifluormetil-piridina (XII-B-4)**

A una solución de 2-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-trifluormetil-piridina 0,45 g (0,91 mmoles) en tolueno (5 ml) se le añaden 0,30 ml (2,7 mmoles) de cloroformiato de 1-cloroetilo y 0,46 ml de la base de Hunig. Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante una hora. Después de enfriar a t.amb. se eliminan los componentes volátiles con vacío y se disuelve el material en bruto en MeOH (5 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 85°C durante 30 minutos y después de enfriar a t.amb. se eliminan los componentes volátiles con vacío y se purifica el residuo directamente por cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 9:1), obteniéndose 0,32 g (87 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 405,9 (M+H⁺).

15 **Pirrolidina XII-B-5**

5-cloro-2-[(S)-1-[(3R,4S)-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina



XII-B-5

a) 1-(1-bencil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-etanona (XVII)

A una solución de N-(metoximetil)-N-(fenilmetil)-N-(trimetilsilil)metilamina (9,76 g, 0,041 moles) en CH₂Cl₂ (40 ml) se le añade a 0°C por goteo durante un período de 5 minutos la but-3-in-2-ona (2,0 g, 0,029 moles) y después el ácido trifluoracético (0,22 ml, 0,003 moles) (reacción muy exotérmica). Se retira el baño de hielo después de 30 minutos y se agita la solución a 25°C durante 2 h más. Se concentra y purifica por cromatografía flash (SiO₂, EtOAc/heptano 1:1), obteniéndose 2,90 g (49 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM-ES m/e = 202,2 (M+H⁺).

b) 1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanona (IX-5)

En atmósfera de argón se introduce en un matraz de dos bocas el rodio-(acac)bis-etileno (31 mg, 0,05 eq.), (R)-BINAP (76 mg, 0,05 eq.) y ácido 3-cloro-4-fluor-fenilborónico (850 mg, 2,0 eq.). Se añaden 60 ml de MeOH y 6,0 ml de H₂O y después la 1-(1-bencil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-etanona. Se calienta la mezcla reaccionante a 60°C durante 2 horas, se enfría a t.amb. y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash (SiO₂, EtOAc/heptano 2/1) se obtienen 180 mg (22 %) del producto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo.

c) (S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (X-A-5) y (R)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (X-B-5)

A una solución de la 1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanona (191 mg, 0,57 mmoles) en THF (7 ml) se le añade en porciones a 0°C el LiAlH₄ (19 mg, 0,50 mmoles). Se continúa la agitación durante una hora y se somete la mezcla reaccionante cuidadosamente a la adición de NH₄Cl acuoso, se concentra con vacío y se extrae el producto con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se separan los dos diastereoisómeros por cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H, 1:1), obteniéndose el (R)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (X-B-5), 81 mg (42 %), en forma de sólido blanco; EM-ES m/e = 334,2 (M+H⁺) y (S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (X-A-5), 43 mg (22 %), en forma de sólido blanco; EM-ES m/e = 334,2 (M+H⁺).

d) 2-[(S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-cloro-piridina (XI-B-5)

A una suspensión de PPh₃ (PPh₃ fijada sobre polímero, 3 mmoles de PPh₃/g de resina) (141 mg, 0,53 mmoles) en THF (8 ml) se le añaden a 0°C el 5-cloro-piridin-2-ol (47 mg, 0,36 mmoles) y después el DBAD (90 mg, 0,39 mmoles). Pasados 5 minutos se añade el (R)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (81 mg, 0,24 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche, se filtra a través de Celite y se concentran con vacío. Por extracción con EtOAc/NaOH acuoso 1M y cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H, 1:3) se obtienen 88 mg (81 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM-ES m/e = 446,2 (M+H⁺).

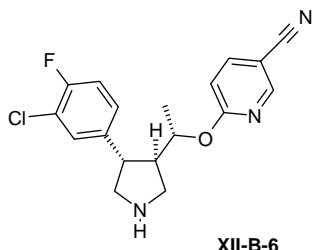
e) 5-cloro-2-[(S)-1-[(3R,4S)-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-5)

A una solución de la 2-[(S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-cloro-piridina 88 mg (0,19 mmoles) en tolueno (2 ml) se le añaden 0,06 ml (0,57 mmoles) de cloroformiato de 1-cloroetilo y 0,10 ml de la base de Hunig. Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante una hora. Después de enfriar a t.amb. se eliminan los componentes volátiles con vacío y se disuelve el material en bruto en MeOH (5 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 85°C durante 30 minutos y después de enfriar a t.amb., se eliminan los componentes volátiles

con vacío y se purifica el residuo directamente por cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 9:1) obteniéndose 43 mg (61 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 355,1 (M+H⁺).

5 Pirrolidina XII-B-6

6-[(S)-1-[(3R,4S)-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo



XII-B-6

a) 6-[(S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (XI-B-6)

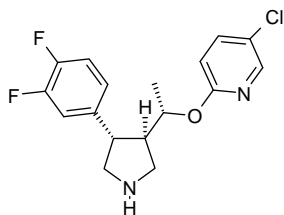
A una solución agitada de 43 mg (0,13 mmoles) de (S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol en DMF (5 ml) se le añade el NaH (9 mg, 0,18 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 30 minutos, y después a 50°C durante 20 minutos. Se le añade por goteo una solución de 6-cloro-nicotinonitrilo (22 mg, 0,16 mmoles) en DMF (1 ml) y se continúa la agitación a 50°C durante 3 horas. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Por extracción con EtOAc/H₂O y cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H, 1:3) se obtienen 48 mg (86 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM-ES m/e = 436,1 (M+H⁺).

b) 6-[(S)-1-[(3R,4S)-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (XII-B-6)

A una solución del 6-[(S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (48 mg, 0,11 mmoles) en tolueno (1 ml) se le añaden 47 mg (0,33 mmoles) de cloroformato de 1-cloroetilo y 43 mg (0,33 mmoles) de la base de Hunig. Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante una hora. Después de enfriar a t.amb. se eliminan los componentes volátiles con vacío y se disuelve el material en bruto en MeOH (5 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 85°C durante 30 minutos, después de enfriar a t.amb. se eliminan los componentes volátiles con vacío y se purifica el residuo directamente por cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 9:1), obteniéndose 28 mg (72 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 346,1 (M+H⁺).

25 Pirrolidina XII-B-7

5-cloro-2-[(S)-1-[(3R,4S)-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina



XII-B-7

a) 1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanona (IX-7)

En atmósfera de argón, en un matraz de dos bocas se introduce el rodio-(acac)bis-etileno (0,239 g, 0,05 eq.), (R)-BINAP (0,575 g, 0,05 eq.) y ácido 3,4-difluor-fenilborónico (7,3 g, 2,5 eq.). Se añaden 400 ml de MeOH y 40 ml de H₂O y después la 1-(1-bencil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-etanona (3,72 g). Se calienta la mezcla reaccionante a 55°C durante 8 horas, se enfría a t.amb. y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash (SiO₂, EtOAc/heptano 2/1) se obtienen 2,31 g (40 %) del producto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 316,1 (M+H⁺).

b) (S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (X-A-7) y

(R)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (X-B-7)

A una solución de 1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanona (2,31 g, 7,32 mmoles) en THF (80 ml) se le añade en porciones a 0°C el LiAlH₄ (0,245 g, 6,44 mmoles). Se continúa la agitación durante una hora y se somete la mezcla reaccionante cuidadosamente a la adición de NH₄Cl acuoso, se concentra con vacío y se extrae el producto con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se separan los dos diastereoisómeros por cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H, 1:1), obteniéndose el (R)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (X-B-7), 0,98 g (42 %), en forma de sólido blanco; EM-ES m/e = 318,1 (M+H⁺) y el (S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (X-A-7) 0,86 g (37 %) en forma de sólido blanco EM-ES m/e = 318,1 (M+H⁺).

c) 2-[(S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-cloro-piridina (XI-B-7)

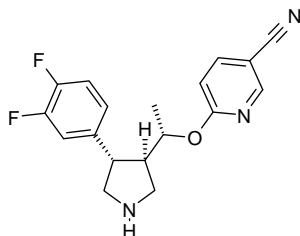
A una suspensión de PPh₃ (PPh₃ fijada sobre polímero, 3 mmoles de PPh₃/g de resina) (1,78 g, 6,79 mmoles) en THF (20 ml) se le añaden a 0°C el 5-cloro-piridin-2-ol (0,60 g, 4,63 mmoles) y después el DBAD (1,14 g, 4,95 mmoles). Pasados 5 minutos se añade el (R)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (0,98 g, 3,09 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche, se filtra a través de Celite y se concentra con vacío. Por extracción con EtOAc/NaOH acuoso 1M y cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H, 1:3) se obtienen 0,917 g (69 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM-ES m/e = 429,2 (M+H+).

d) 5-cloro-2-[(S)-1-[(3R,4S)-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-7)

A una solución de 2-[(S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-cloro-piridina (917 mg, 2,13 mmoles) en tolueno (20 ml) se le añaden 0,69 ml (6,39 mmoles) de cloroformato de 1-cloroetilo y 1,09 ml (6,39 mmoles) de la base de Hunig. Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante una hora. Después de enfriar a t.amb. se eliminan los componentes volátiles con vacío y se disuelve el material en bruto en MeOH (20 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 85°C durante 30 minutos, después de enfriar a t.amb. se eliminan los componentes volátiles con vacío y se purifica el residuo directamente por cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 9:1), obteniéndose 464 mg (64 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 339,1 (M+H+).

Pirrolidina XII-B-8

6-[(S)-1-[(3R,4S)-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo



XII-B-8

a) 6-[(S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (XI-B-8)

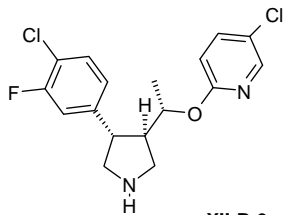
A una solución agitada de 84 mg (0,26 mmoles) del (S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol en DMF (10 ml) se le añade el NaH (19 mg, 0,40 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 30 minutos y después a 50°C durante 20 minutos. Se añade por goteo una solución de 6-cloro-nicotinonitrilo (45 mg, 0,32 mmoles) en DMF (2 ml) y se continúa la agitación a 50°C durante 3 horas. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Por extracción con EtOAc/H₂O y cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H, 1:3) se obtienen 66 mg (60 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM-ES m/e = 420,3 (M+H+).

b) 6-[(S)-1-[(3R,4S)-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (XII-B-8)

A una solución del 6-[(S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (66 mg, 0,16 mmoles) en tolueno (2 ml) se le añaden 67 mg (0,47 mmoles) de cloroformato de 1-cloroetilo y 61 mg (0,47 mmoles) de la base de Hunig. Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante una hora. Después de enfriar a t.amb. se eliminan los componentes volátiles con vacío y se disuelve el material en bruto en MeOH (10 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 85°C durante 30 minutos, después de enfriar a t.amb. se eliminan los componentes volátiles con vacío y se purifica el residuo directamente por cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 9:1), obteniéndose 45 mg (85 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 330,3 (M+H+).

Pirrolidina XII-B-9

5-cloro-2-[(S)-1-[(3R,4S)-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina



XII-B-9

a) 1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanona (IX-9)

En atmósfera de argón se introducen en un matraz de dos bocas el rodio-(acac)bis-etileno (31 mg, 0,05 eq.), (R)-BINAP (74 mg, 0,05 eq.) y ácido 4-cloro-3-fluor-fenilborónico (825 mg, 2,5 eq.). Se añaden 30 ml de MeOH y 3 ml de H₂O y después la 1-(1-bencil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-etanona (480 mg). Se calienta la mezcla reaccionante a 55°C durante 3 horas, se enfría a t.amb. y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash (SiO₂,

EtOAc/heptano 2/1) se obtienen 261 mg (33 %) del producto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 332,1 (M+H+).

b) (S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (X-A-9) y (R)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (X-B-9)

A una solución de la 1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (260 mg, 0,78 mmoles) en THF (10 ml) se le añade en porciones a 0°C el LiAlH₄ (26 mg, 0,68 mmoles). Se continúa la agitación durante una hora y se somete la mezcla reaccionante cuidadosamente a la adición de NH₄Cl acuoso, se concentra con vacío y se extrae el producto con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se separan los dos diastereoisómeros por cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H, 1:1), obteniéndose el (R)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (X-B-9), 101 mg (38 %), en forma de sólido blanco; EM-ES m/e = 334,2 (M+H+) y el (S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (X-A-9), 80 mg (30 %), en forma de sólido blanco; EM-ES m/e = 334,2 (M+H+).

c) 2-[(S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-cloro-piridina (XI-B-9)

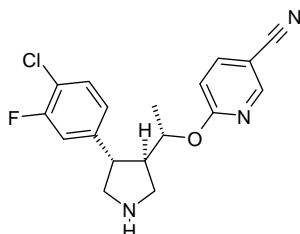
A una suspensión de PPh₃ (PPh₃ fijada sobre polímero, 3 mmoles de PPh₃/g de resina) (216 mg, 0,65 mmoles) en THF (10 ml) se le añaden a 0°C el 5-cloro-piridin-2-ol (58 mg, 0,45 mmoles) y después el DBAD (110 mg, 0,48 mmoles). Pasados 5 minutos se añade el (R)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (100 mg, 0,30 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche, se filtra a través de Celite y se concentra con vacío. Por extracción con EtOAc/NaOH acuoso 1M y cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H, 1:3) se obtienen 100 mg (75 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM-ES m/e = 445,1 (M+H+).

d) 5-cloro-2-[(S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-9)

A una solución de la 2-[(S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-cloro-piridina (98 mg, 0,22 mmoles) en tolueno (5 ml) se le añaden 0,072 ml (0,66 mmoles) de cloroformiato de 1-cloroetilo y 0,11 ml (0,66 mmoles) de la base de Hunig. Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante una hora. Después de enfriar a t.amb. se eliminan los componentes volátiles con vacío y se disuelve el material en bruto en MeOH (5 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 85°C durante 30 minutos y después de enfriar a t.amb., se eliminan los componentes volátiles con vacío y se purifica el residuo directamente por cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 9:1), obteniéndose 75 mg (95 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 355,1 (M+H+).

Pirrolidina XII-B-10

6-[(S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo



XII-B-10

a) 6-[(S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (XI-B-10)

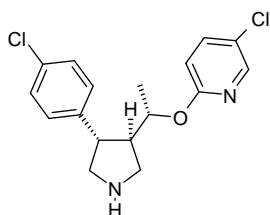
A una solución agitada de 88 mg (0,26 mmoles) de (S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol en DMF (6 ml) se le añade el NaH (19 mg, 0,40 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 30 minutos, y después a 50°C durante 20 minutos. Se añade por goteo una solución de 6-cloro-nicotinonitrilo (45 mg, 0,32 mmoles) en DMF (2 ml) y se continúa la agitación a 50°C durante 3 horas. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Por extracción con EtOAc/H₂O y cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H, 1:3) se obtienen 100 mg (87 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM-ES m/e = 436,2 (M+H+).

b) 6-[(S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (XII-B-10)

A una solución del 6-[(S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (100 mg, 0,23 mmoles) en tolueno (2 ml) se le añaden 98 mg (0,69 mmoles) de cloroformiato de 1-cloroetilo y 89 mg (0,69 mmoles) de la base de Hunig. Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante una hora. Después de enfriar a t.amb. se eliminan los componentes volátiles con vacío y se disuelve el material en bruto en MeOH (10 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 85°C durante 30 minutos, después de enfriar a t.amb., se eliminan los componentes volátiles con vacío y se purifica el residuo directamente por cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 9:1), obteniéndose 60 mg (76 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 346,1 (M+H+).

Pirrolidina XII-B-11

5-cloro-2-[(S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina



XII-B-11

a) 1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanona (IX-11)

En atmósfera de argón se introducen en un matraz de dos bocas el rodio-(acac)bis-etileno (45 mg, 0,05 eq.), (R)-BINAP (110 mg, 0,05 eq.) y ácido 4-cloro-fenilborónico (1,20 g, 2,2 eq.). Se añaden 100 ml de MeOH y 10 ml de H₂O y después 1-(1-bencil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-etanona (0,70 g). Se calienta la mezcla reaccionante a 55°C durante 8 horas, se enfría a t.amb. y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash (SiO₂, EtOAc/heptano 2/1) se obtienen 0,36 g (33 %) del producto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 314,0 (M+H+).

b) (S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (X-A-11) y (R)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (X-B-11)

A una solución de la 1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanona (0,52 g, 1,65 mmoles) en THF (20 ml) se le añade en porciones a 0°C el LiAlH₄ (55 mg, 1,45 mmoles). Se continúa la agitación durante una hora y se somete la mezcla reaccionante cuidadosamente a la adición de NH₄Cl acuoso, se concentra con vacío y se extrae el producto con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se separan los dos diastereoisómeros por cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H, 1:1), obteniéndose el (R)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (X-B-11), 0,24 g (46 %), en forma de sólido blanco; EM-ES m/e = 316,1 (M+H+) y el (S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (X-A-11), 0,25 g (47 %), en forma de sólido blanco; EM-ES m/e = 316,1 (M+H+).

c) 2-[(S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-cloro-piridina (XI-B-11)

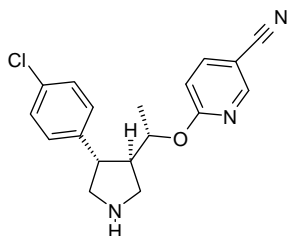
A una suspensión de PPh₃ (PPh₃ fijada sobre polímero, 3 mmoles de PPh₃/g de resina) (0,44 g, 1,69 mmoles) en THF (50 ml) se le añaden a 0°C el 5-cloro-piridin-2-ol (0,15 g, 1,15 mmoles) y después el DBAD (0,28 g, 1,23 mmoles). Pasados 5 minutos se añade el (R)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (0,25 g, 0,79 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche, se filtra a través de Celite y se concentra con vacío. Por extracción con EtOAc/NaOH acuoso 1M y cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H, 1:3) se obtienen 0,22 g (65 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM-ES m/e = 427,8 (M+H+).

d) 5-cloro-2-[(S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-11)

A una solución de la 2-[(S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-cloro-piridina (220 mg, 0,51 mmoles) en tolueno (5 ml) se le añaden 0,17 ml (1,53 mmoles) de cloroformiato de 1-cloroetilo y 0,27 ml (1,53 mmoles) de la base de Hunig. Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante una hora. Después de enfriar a t.amb. se eliminan los componentes volátiles con vacío y se disuelve el material en bruto en MeOH (10 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 85°C durante 30 minutos, después de enfriar a t.amb. se eliminan los componentes volátiles con vacío y se purifica el residuo directamente por cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 9:1), obteniéndose 110 mg (62 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 337,1 (M+H+).

Pirrolidina XII-B-12

6-[(S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo



XII-B-12

a) 6-[(S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (XI-B-12)

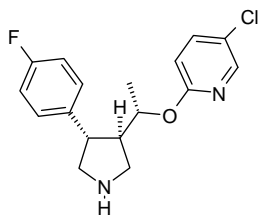
A una solución agitada de 250 mg (0,79 mmoles) de (S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol en DMF (10 ml) se le añade el NaH (57 mg, 1,18 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 30 minutos y después a 50°C durante 20 minutos. Se añade por goteo una solución de 6-cloro-nicotinonitrilo (132 mg, 0,95 mmoles) en DMF (2 ml) y se continúa la agitación a 50°C durante 3 horas. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Por extracción con EtOAc/H₂O y cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H, 1:3) se obtienen 265 mg (80 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM-ES m/e = 418,3 (M+H+).

b) 6-((S)-1-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-nicotinonitrilo (XII-B-12)

A una solución del 6-((S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-nicotinonitrilo (265 mg, 0,63 mmoles) en tolueno (4 ml) se le añaden 0,20 ml (1,89 mmoles) de cloroformiato de 1-cloroetilo y 0,32 ml (1,89 mmoles) de la base de Hunig. Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante una hora. Después de enfriar a t.amb., se eliminan los componentes volátiles con vacío y se disuelve el material en bruto en MeOH (10 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 85°C durante 30 minutos, después de enfriar a t.amb., se eliminan los componentes volátiles con vacío y se purifica el residuo directamente por cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 9:1), obteniéndose 148 mg (67 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 328,2 (M+H+).

Pirrolidina XII-B-13

5-cloro-2-((S)-1-[(3R,4S)-4-(4-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-piridina



XII-B-13

a) 1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanona (IX-13)

En atmósfera de argón se introducen en un matraz de dos bocas el rodio-(acac)bis-etileno (185 mg, 0,05 eq.), (R)-BINAP (442 mg, 0,05 eq.) y ácido 4-fluor-fenilborónico (4,87 g, 2,5 eq.). Se añaden 300 ml de MeOH y 30 ml de H₂O y después la 1-(1-bencil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-etanona (2,8 g). Se calienta la mezcla reaccionante a 60°C durante 8 horas, se enfría a t.amb. y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash (SiO₂, EtOAc/heptano 2/1) se obtienen 0,40 g (10 %) del producto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 298,2 (M+H+).

b) (S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (X-A-13) y

(R)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (X-B-13)

A una solución de la 1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanona (0,38 g, 1,27 mmoles) en THF (15 ml) se le añade en porciones a 0°C el LiAlH₄ (43 mg, 1,13 mmoles). Se continúa la agitación durante una hora, se somete la mezcla reaccionante cuidadosamente a la adición de NH₄Cl acuoso, se concentran con vacío y se extrae el producto con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se separan los dos diastereoisómeros por cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H, 1:1), obteniéndose el (R)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (X-B-13), 0,16 g (41 %), en forma de sólido blanco; EM-ES m/e = 300,2 (M+H+) y el (S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (X-A-13), 0,15 g (39 %), en forma de sólido blanco EM-ES m/e = 300,2 (M+H+).

c) 2-((S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-5-cloro-piridina (XI-B-13)

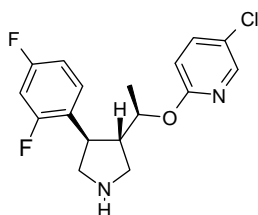
A una suspensión de PPh₃ (PPh₃ fijada sobre polímero, 3 mmoles de PPh₃/g de resina) (0,36 g, 1,1 mmoles) en THF (40 ml) se le añaden a 0°C el 5-cloro-piridin-2-ol (97 mg, 0,75 mmoles) y después el DBAD (0,18 g, 0,80 mmoles). Pasados 5 minutos se añade el (R)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (0,15 g, 0,50 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche, se filtra a través de Celite y se concentra con vacío. Por extracción con EtOAc/NaOH acuoso 1M y cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H, 1:3) se obtienen 0,15 g (73 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM-ES m/e = 411,2 (M+H+).

d) 5-cloro-2-((S)-1-[(3R,4S)-4-(4-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-piridina (XII-B-13)

A una solución de 2-((S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-5-cloro-piridina (285 mg, 0,69 mmoles) en tolueno (5 ml) se le añaden 0,22 ml (2,07 mmoles) de cloroformiato de 1-cloroetilo y 0,35 ml (2,07 mmoles) de la base de Hunig. Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante una hora. Después de enfriar a t.amb. se eliminan los componentes volátiles con vacío y se disuelve el material en bruto en MeOH (10 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 85°C durante 30 minutos y después de enfriar a t.amb. se eliminan los componentes volátiles con vacío y se purifica el residuo directamente por cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 9:1), obteniéndose 152 mg (68 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 321,1 (M+H+).

Pirrolidina XII-B-14

5-cloro-2-((RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(2,4-difluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-piridina



XII-B-14

a) (E)-4-(2,4-difluor-phenil)-but-3-en-2-ona

En un matraz de dos bocas se introducen el 2,4-difluorbenzaldehído (4,0 g, 28,1 mmoles) y el (2-oxo-propil)-fosfonato de dimetilo (5,78 g, 33,0 mmoles) y se enfrían a 0°C. Se añade por goteo el K₂CO₃ (7,62 g, 55,1 mmoles) en H₂O (14 ml). Se continúa la agitación a t.amb. durante una noche. Se extrae el producto con EtOAc y se seca la fase orgánica con Na₂SO₄. Por cromatografía flash (SiO₂, heptano/EtOAc 1:3) se obtienen 4,0 g (79 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo.

b) 1-[(3SR,4RS)-1-bencil-4-(2,4-difluor-phenil)-pirrolidin-3-il]-etanona (IX-14)

Se añade por goteo, durante un período de 30 minutos, a 0°C una solución de N-(metoximetil)-N-(fenilmetil)-N-(trimetilsilil)metilamina (7,82 g, 32,9 mmoles) en CH₂Cl₂ (40 ml) a una solución agitada de (E)-4-(2,4-difluor-phenil)-but-3-en-2-ona (4,0 g, 21,9 mmoles) y ácido trifluoracético (0,17 ml, 0,21 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se retira el baño de hielo y se agita la solución a 25°C durante 48 h más. Se concentra y purifica por cromatografía flash (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 98:2), obteniéndose 6,2 g (89 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM-ES m/e = 316,1 (M+H⁺).

c) (RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(2,4-difluor-phenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (X-A-14) y (SR)-1-[(3SR,4RS)-4-(2,4-dicloro-phenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (X-B-14)

A una solución de 1-[(3SR,4RS)-1-bencil-4-(2,4-difluor-phenil)-pirrolidin-3-il]-etanona (IX-14) (1,87 g, 5,92 mmoles) en THF (30 ml) se le añade en porciones a 0°C el LiAlH₄ (0,19 g, 5,21 moles). Se continúa la agitación durante una hora, se somete la mezcla reaccionante cuidadosamente a la adición de NH₄Cl acuoso, se concentra con vacío y se extrae el producto con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se separan los dos diastereoisómeros por cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H, 1:1), obteniéndose el (SR)-1-[(3SR,4RS)-4-(2,4-difluor-phenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (X-B-14), 0,72 g (38 %), en forma de sólido blanco; EM-ES m/e = 318,1 (M+H⁺) y el (RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(2,4-difluor-phenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (X-A-14), 0,374 g (19 %), en forma de sólido blanco; EM-ES m/e = 318,1 (M+H⁺).

d) 2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-1-bencil-4-(2,4-difluor-phenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-cloro-piridina (XI-B-14)

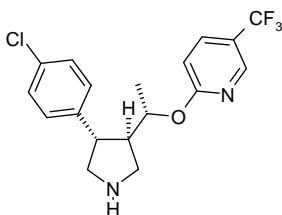
A una suspensión de PPh₃ (PPh₃ fijada sobre polímero, 3 mmoles de PPh₃/g de resina) (1,27 g, 4,85 mmoles) en THF (25 ml) se le añaden a 0°C el 5-cloro-piridin-2-ol (0,429 g, 3,31 mmoles) y después el DBAD (0,81 g, 3,51 mmoles). Pasados 5 minutos se le añade el (SR)-1-[(3SR,4RS)-4-(2,4-difluor-phenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (X-B-14) (0,70 g, 2,20 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche, se filtra a través de Celite y se concentra con vacío. Por extracción con EtOAc/NaOH acuoso 1M y cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H, 1:6) se obtienen 0,69 g (73 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM-ES m/e = 429,2 (M+H⁺).

e) 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(2,4-difluor-phenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-14)

A una solución de 2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-1-bencil-4-(2,4-difluor-phenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-cloro-piridina (570 mg, 1,32 mmoles) en tolueno (12 ml) se le añaden 0,43 ml (3,96 mmoles) de cloroformiato de 1-cloroetilo y 0,68 ml (3,96 mmoles) de la base de Hunig. Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante una hora. Después de enfriar a t.amb. se eliminan los componentes volátiles con vacío y se disuelve el material en bruto en MeOH (10 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 85°C durante 30 minutos y después de enfriar a t.amb. se eliminan los componentes volátiles con vacío y se purifica el residuo directamente por cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 9:1), obteniéndose 350 mg (78 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 339,1 (M+H⁺).

Pirrolidina XII-B-15

2-[(S)-1-[(3R,4S)-4-(4-cloro-phenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-trifluormetil-piridina



XII-B-15

a) 2-[(S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-trifluorometil-piridina (XI-B-12)

A una solución agitada de 250 mg (0,79 mmoles) de (S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol en DMF (10 ml) se le añade el NaH (57 mg, 1,18 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 30 minutos y después a 50°C durante 20 minutos. Se le añade por goteo una solución de 2-cloro-5-trifluorometil-piridina (172 mg, 0,95 mmoles) en DMF (2 ml) y se continúa la agitación a 50°C durante 3 horas. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Por extracción con EtOAc/H₂O y cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H, 1:4) se obtienen 350 mg (96 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM-ES m/e = 461,3 (M+H⁺).

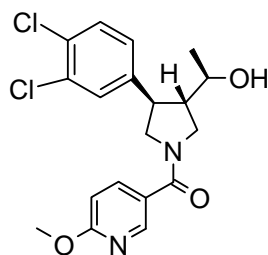
b) 2-[(S)-1-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-trifluorometil-piridina (XII-B-15)

A una solución del 6-[(S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo 340 mg (0,74 mmoles) en tolueno (6 ml) se le añaden 0,24 ml (2,21 mmoles) de cloroformiato de 1-cloroetilo y 0,38 ml (2,21 mmoles) de la base de Hunig. Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante una hora. Después de enfriar a t.amb. se eliminan los componentes volátiles con vacío y se disuelve el material en bruto en MeOH (10 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 85°C durante 30 minutos, después de enfriar a t.amb. se eliminan los componentes volátiles con vacío y se purifica el residuo directamente por cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 9:1), obteniéndose 150 mg (55 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 371,2 (M+H⁺).

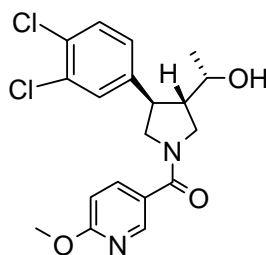
Compuestos intermedios de pirrolidina de la fórmula XV-A y XV-B

Pirrolidina XV-A-1 / XV-B-1

[(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-hidroxi-etil]-pirrolidin-1-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-metanona (XV-A-1) y [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-hidroxi-etil]-pirrolidin-1-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-metanona (XV-B-1)



XV-A-1



XV-B-1

a) 1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanona (XIII-1)

A una solución de la 1-[(3SR,4RS)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanona (IX-1) (4,00 g, 9,20 mmoles) en CH₃CN (50 ml) se le añaden 2,48 ml (18,40 mmoles) de cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo y se continúa la agitación a t.amb. durante 3 horas. Se eliminan los componentes volátiles con vacío, y se disuelve el residuo en bruto en AcOH (30 ml) antes de añadir en porciones un total de 1,5 g de Zn en polvo. Después de tres horas a t.amb., se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite, se elimina el disolvente con vacío y se extrae el residuo con EtOAc/NaHCO₃ acuoso (pH básico). Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄ y por cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH de 9:1 a 8:2) se obtienen 1,50 g (63 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM-ES m/e = 258,0 (M+H⁺).

b) 1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(6-metoxi-piridina-3-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etanona (XIV-1)

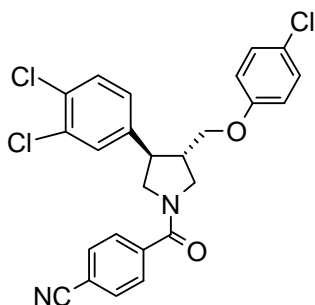
A una solución agitada del ácido 6-metoxi-nicotínico (0,53 g, 3,40 mmoles) en CH₂Cl₂ (15 ml) se le añade el EDC (0,659 g, 3,40 mmoles), HOBT (0,465 g, 3,40 mmoles) y Et₃N (0,59 ml, 4,3 mmoles). Después de una hora a t.amb. se añade la 1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanona (XIII-1) (0,74 g, 2,90 mmoles) y se continúa la agitación durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae con CH₂Cl₂. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Por cromatografía flash (SiO₂, EtOAc/H, 1:1) se obtienen 0,64 g (57 %) del producto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM-ES m/e = 393,1 (M+H⁺).

c) [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-hidroxi-etil]-pirrolidin-1-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-metanona (XV-A-1) y [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-hidroxi-etil]-pirrolidin-1-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-metanona (XV-B-1)

A una solución agitada de la 1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(6-metoxi-piridina-3-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etanona (XIV-1) (0,64 g, 1,60 mmoles) en MeOH (10 ml) se le añade a -78°C el LiBH₄ (0,047 g, 1,70 mmoles). Se deja que la temperatura retorne lentamente a t.amb. (durante 1 hora) y se somete la mezcla reaccionante a la adición de H₂O. Se extrae el producto con EtOAc, se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄. Se separan los dos diastereoisómeros por cromatografía de columna (SiO₂), obteniéndose 0,15 g (23 %) de la [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-hidroxi-etil]-pirrolidin-1-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-metanona (XV-A-1) en forma de sólido blanco; EM-ES m/e = 395,3 (M+H⁺) y 0,48 g (75 %) de la [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-hidroxi-etil]-pirrolidin-1-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-metanona (XV-B-1) en forma de sólido blanco EM-ES m/e = 395,3 (M+H⁺).

Ejemplo 1

4-[(3SR,4RS)-3-(4-cloro-fenoximetil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-benzonitrilo



a) (3SR,4RS)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-3-carboxilato de etilo

Se añade por goteo, durante un período de 30 minutos, una solución de N-(metoximetil)-N-(fenilmetil)-N-(trimetilsilil)metilamina (2,46 g, 10,4 mmoles) en CH₂Cl₂ (15 ml) a una solución agitada de (E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acrilato de etilo (2,40 g, 10,4 mmoles) y ácido trifluoracético (0,08 ml, 1 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a 0°C. Se retira el baño de hielo, y se agita la solución a 25°C durante 48 h más. Se concentra y purifica por cromatografía flash (SiO₂, EtOAc/H 1:4), obteniéndose 2,48 g (66 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM-ES m/e = 379,3 (M+H⁺).

b) [(3SR,4RS)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metanol

A una solución del (3SR,4RS)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-3-carboxilato de etilo (1,00 g, 2,64 mmoles) en THF (15 ml) se le añade en porciones a 0°C el LiAlH₄ (211 mg, 5,56 mmoles). Se continúa la agitación durante 2 horas, se añade a la mezcla reaccionante el NH₄Cl acuoso, se concentra con vacío y se extrae el producto con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Por cromatografía flash (SiO₂, EtOAc) se obtienen 0,70 g (79 %) del producto epigrafiado en forma de sólido blanco; EM-ES m/e = 336,3 (M+H⁺).

c) (3SR,4RS)-1-bencil-3-(4-cloro-fenoximetil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina

Aplicando el procedimiento estándar de la reacción de Mitsunobu (procedimiento general III), por condensación del [(3SR,4RS)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metanol (700 mg, 2,08 mmoles) con el 4-cloro-fenol (294 mg, 2,28 mmoles) se obtiene el producto epigrafiado (360 mg, 39 %) en forma de aceite incoloro. EM-ES m/e = 446,1 (M+H⁺).

d) (3SR,4RS)-3-(4-cloro-fenoximetil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina

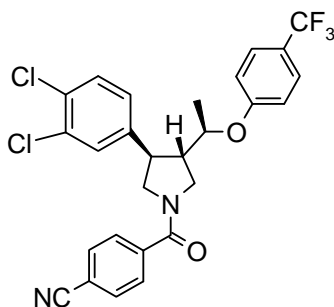
A una solución de (3SR,4RS)-1-bencil-3-(4-cloro-fenoximetil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina (350 mg, 0,78 mmoles) en CH₃CN (8 ml) se le añaden 0,12 ml (0,86 mmoles) de cloroformiato de 2,2,2-tricloroetil y se continúa la agitación a t.amb. durante 2 horas. Se eliminan los componentes volátiles con vacío y se disuelve el residuo bruto en AcOH (5 ml) antes de añadir en porciones un total de 200 mg de Zn en polvo. Pasadas tres horas a t.amb., se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite, se elimina el disolvente con vacío y se extrae el residuo con EtOAc/NaHCO₃ acuoso (pH básico). Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄ y por cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH de 9:1 a 8:2) se obtienen 210 mg (75 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM-ES m/e = 357,1 (M+H⁺).

e) 4-[(3SR,4RS)-3-(4-cloro-fenoximetil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-benzonitrilo

Aplicando el procedimiento general II, por condensación de la (3SR,4RS)-3-(4-cloro-fenoximetil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina (105 mg, 0,29 mmoles) con el cloruro de 4-ciano-benzoilo (58 mg, 0,35 mmoles) se obtienen 55 mg (39 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM-ES m/e = 486,9 (M+H⁺).

Ejemplo 2

4-[(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluormetil-fenoxi)-etil]-pirrolidina-1-carbonil]-benzonitrilo



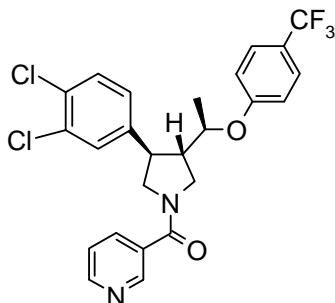
Condensación según el procedimiento general II:

- compuesto intermedio pirrolidina: (3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluormetil-fenoxi)-etil]-pirrolidina (XII-B-1),

- cloruro de ácido: cloruro de 4-ciano-benzoílo (producto comercial),
EM-ES m/e = 534,6 (M+H+).

Ejemplo 3

5 {(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-piridin-3-il-metanona



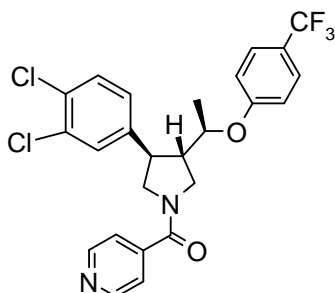
Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: (3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidina (XII-B-1),

10 - ácido carboxílico: ácido nicotínico (producto comercial),
EM-ES m/e = 509,0 (M+H+).

Ejemplo 4

{(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-piridin-4-il-metanona



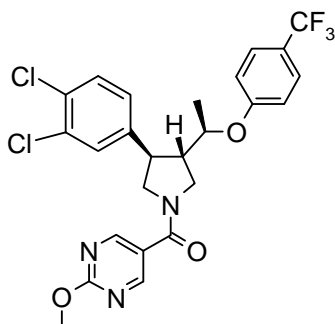
15 Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: (3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidina (XII-B-1),

20 - ácido carboxílico: ácido isonicotínico (producto comercial),
EM-ES m/e = 509,0 (M+H+).

Ejemplo 5

{(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-metanona



25 Condensación según el procedimiento general I:

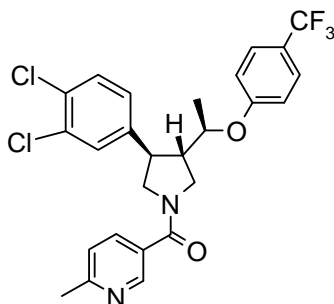
- compuesto intermedio pirrolidina: (3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidina (XII-B-1),

- ácido carboxílico: ácido 2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico (producto comercial),
EM-ES m/e = 540,2 (M+H+).

30

Ejemplo 6

{{(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-(6-metil-piridin-3-il)-metanona

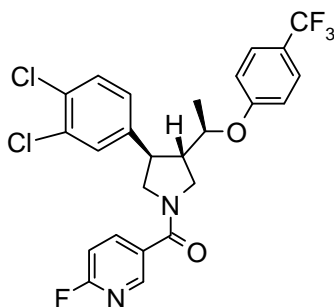


Condensación según el procedimiento general I:

- 5 - compuesto intermedio pirrolidina: (3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidina (XII-B-1),
 -ácido carboxílico: ácido 6-metil-nicotínico (producto comercial),
 EM-ES m/e = 523,0 (M+H+).

Ejemplo 7

{{(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-(6-fluor-piridin-3-il)-metanona

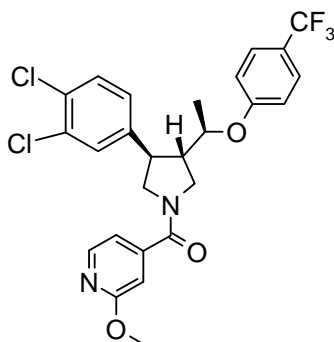


Condensación según el procedimiento general I:

- 15 - compuesto intermedio pirrolidina: (3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidina (XII-B-1),
 - ácido carboxílico: ácido 6-fluor-nicotínico (producto comercial),
 EM-ES m/e = 527,1 (M+H+).

Ejemplo 8

20 {{(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-(2-metoxi-piridin-4-il)-metanona

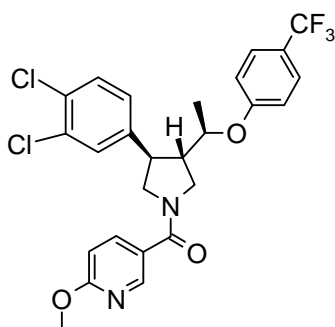


Condensación según el procedimiento general I:

- 25 - compuesto intermedio pirrolidina: (3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidina (XII-B-1),
 - ácido carboxílico: ácido 2-metoxi-isonicotínico (producto comercial),
 EM-ES m/e = 539,2 (M+H+).

Ejemplo 9

{{(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-(6-metoxi-piridin-3-il)-metanona



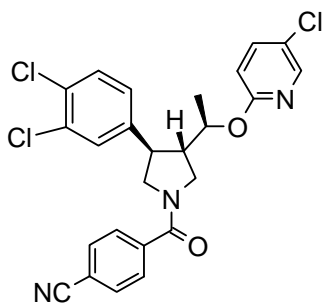
Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: (3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidina (XII-B-1),

- 5 - ácido carboxílico: ácido 6-metoxi-nicotínico (producto comercial),
EM-ES m/e = 539,3 (M+H+).

Ejemplo 10

4-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-benzonitrilo



10

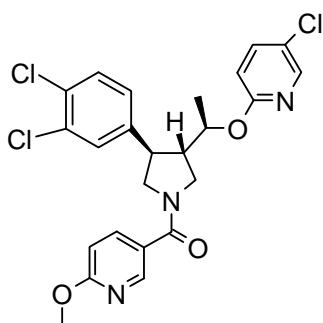
Condensación según el procedimiento general II:

- compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxy]-piridina (XII-B-2),

- 15 - cloruro de ácido: cloruro de 4-ciano-benzoílo (producto comercial),
EM-ES m/e = 502,2 (M+H+).

Ejemplo 11

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-metanona



20

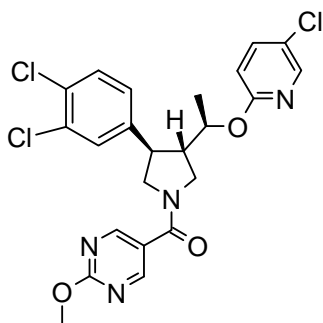
Condensación según el procedimiento general II:

- compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxy]-piridina (XII-B-2),

- 25 - cloruro de ácido: ácido 6-metoxi-nicotínico (producto comercial),
EM-ES m/e = 508,1 (M+H+).

Ejemplo 12

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-metanona



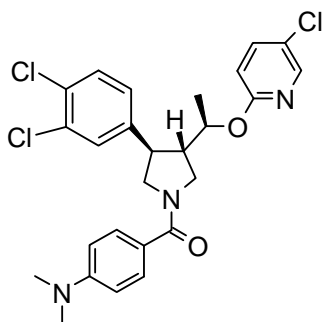
Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-2),

- 5 - ácido carboxílico: ácido 2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico (producto comercial),
EM-ES m/e = 509,1 (M+H+).

Ejemplo 13

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(4-dimetilamino-fenil)-metanona



10 Condensación según el procedimiento general II:

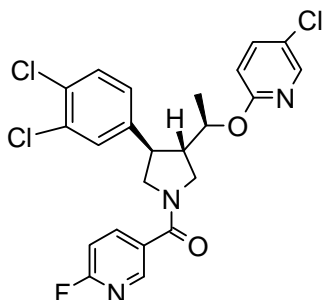
- compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-2),

- cloruro de ácido: cloruro de 4-dimetilamino-benzoílo (producto comercial),

- 15 EM-ES m/e = 519,8 (M+H+).

Ejemplo 14

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(6-fluor-piridin-3-il)-metanona



20 Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-2),

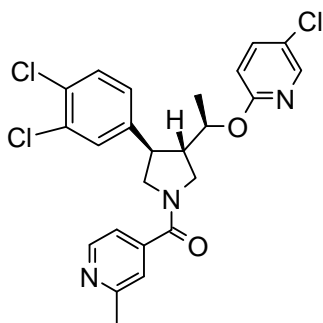
- ácido carboxílico: ácido 6-fluor-nicotínico (producto comercial),

EM-ES m/e = 495,9 (M+H+).

25

Ejemplo 15

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(2-metil-piridin-4-il)-metanona



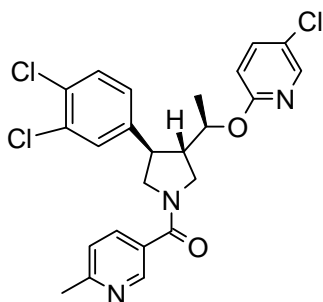
Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-2),

- 5 - ácido carboxílico: ácido 2-metil-isonicotínico (producto comercial),
EM-ES m/e = 491,9 (M+H+).

Ejemplo 16

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(6-metil-piridin-3-il)-metanona



Condensación según el procedimiento general I:

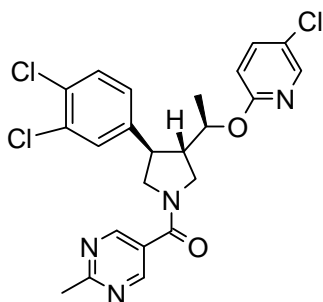
- compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-2),

- ácido carboxílico: ácido 6-metil-nicotínico (producto comercial),

- 15 EM-ES m/e = 491,9 (M+H+).

Ejemplo 17

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(2-metil-pirimidin-5-il)-metanona



Condensación según el procedimiento general I:

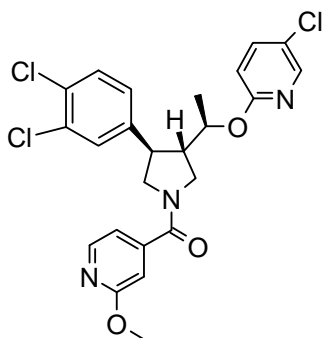
- compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-2),

- ácido carboxílico: ácido 2-metil-pirimidina-5-carboxílico (producto comercial),

EM-ES m/e = 492,8 (M+H+).

Ejemplo 18

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(2-metoxi-piridin-4-il)-metanona

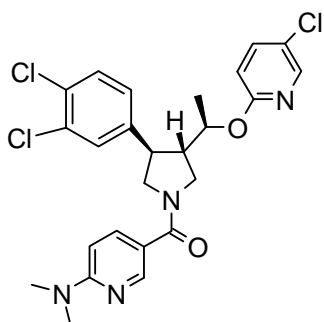


Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-2),
 - ácido carboxílico: ácido 2-metoxi-isonicotínico (producto comercial),
- EM-ES m/e = 507,8 (M+H+).

Ejemplo 19

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-metanona

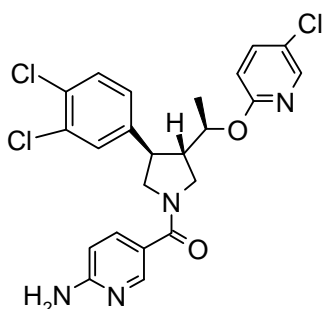


Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-2),
 - ácido carboxílico: ácido 6-dimetilamino-nicotínico (producto comercial),
- EM-ES m/e = 519,2 (M+H+).

Ejemplo 20

(6-amino-piridin-3-il)-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona



Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-2),
 - ácido carboxílico: ácido 6-amino-nicotínico (producto comercial),
- EM-ES m/e = 493,2 (M+H+).

Ejemplo 21

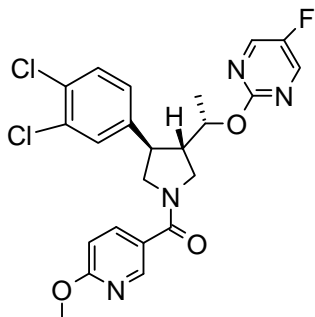
[(3S,4R)-3-[(R)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-metanona y
[(3R,4S)-3-[(S)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-metanona

Se resuelve la mezcla racémica formada por la [(3S,4R)-3-[(R)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-metanona y la [(3R,4S)-3-[(S)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-metanona por HPLC quiral preparativa, obteniéndose los dos enantiómeros ópticamente puros. EM-ES m/e = 508,1 (M+H+).

5

Ejemplo 22

{(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-fluor-pirimidin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-(6-metoxi-piridin-3-il)-metanona

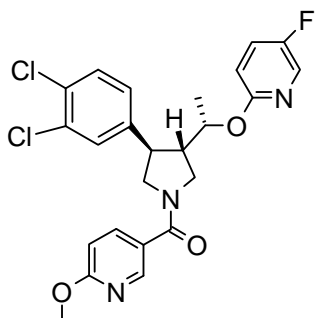


Reacción de Mitsunobu según el procedimiento general III:

- 10 - compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-hidroxi-etil]-pirrolidin-1-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-metanona (XV-A-1),
 - pirimidin-ol: 5-fluor-pirimidin-2-ol (producto comercial),
 EM-ES m/e = 490,9 (M+H+).

15 **Ejemplo 23**

{(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-(6-metoxi-piridin-3-il)-metanona

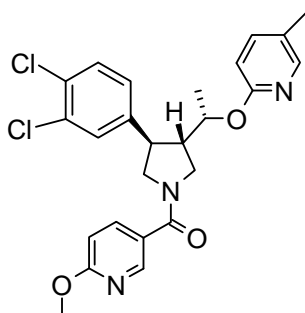


Reacción de Mitsunobu según el procedimiento general III:

- 20 - compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-hidroxi-etil]-pirrolidin-1-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-metanona (XV-A-1),
 - piridin-ol: 5-fluor-piridin-2-ol (producto comercial),
 EM-ES m/e = 490,0 (M+H+).

Ejemplo 24

25 {(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-metil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-(6-metoxi-piridin-3-il)-metanona



Reacción de Mitsunobu según el procedimiento general III:

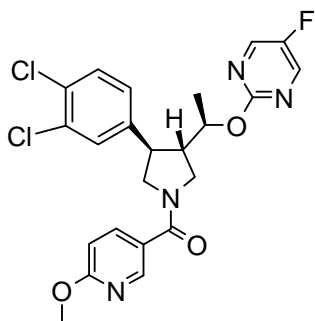
- compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-hidroxi-etil]-pirrolidin-1-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-metanona (XV-A-1),

- piridin-ol: 5-metil-piridin-2-ol (producto comercial),
EM-ES m/e = 486,0 (M+H+).

5

Ejemplo 25

{(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(5-fluor-pirimidin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-(6-metoxi-piridin-3-il)-metanona



10 Reacción de Mitsunobu según el procedimiento general III:

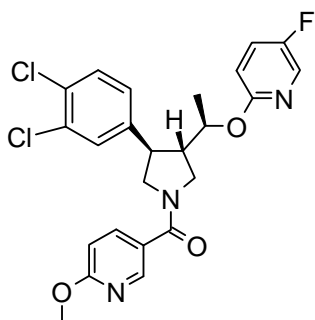
-compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((SR)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-metanona (XV-B-1),

- pirimidin-ol: 5-fluor-pirimidin-2-ol (producto comercial),
EM-ES m/e = 491,0 (M+H+).

15

Ejemplo 26

{(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-(6-metoxi-piridin-3-il)-metanona



Reacción de Mitsunobu según el procedimiento general III:

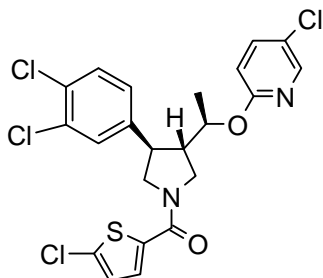
20 - compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((SR)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-metanona (XV-B-1),

- piridin-ol: 5-fluor-piridin-2-ol (producto comercial),
EM-ES m/e = 490,9 (M+H+).

25

Ejemplo 27

(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il}-(5-cloro-tiofen-2-il)-metanona



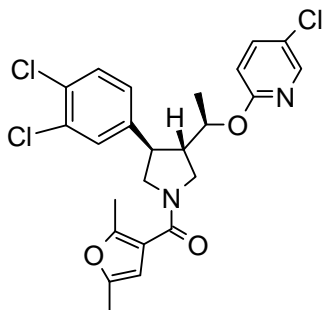
Condensación según el procedimiento general I:

30 - compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-2),

- ácido carboxílico: ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (producto comercial),
EM-ES m/e = 516,7 (M+H+).

Ejemplo 28

5 [(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(2,5-dimetil-furan-3-il)-metanona



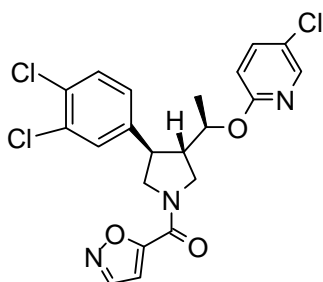
Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-2),

10 - ácido carboxílico: ácido 2,5-dimetil-furan-3-carboxílico (producto comercial),
EM-ES m/e = 492,9 (M+H+).

Ejemplo 29

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-isoxazol-5-il-metanona



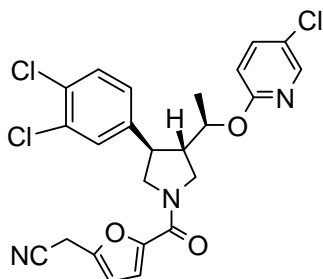
15 Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-2),

20 - ácido carboxílico: ácido isoxazol-5-carboxílico (producto comercial),
EM-ES m/e = 468,2 (M+H+).

Ejemplo 30

{5-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-furan-2-il}-acetonitrilo



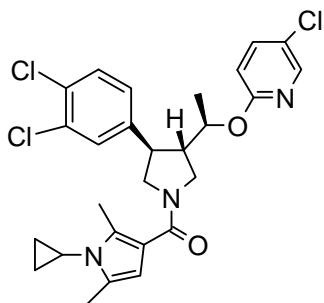
25 Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-2),

30 - ácido carboxílico: ácido 5-cianometil-furano-2-carboxílico (producto comercial),
EM-ES m/e = 505,9 (M+H+).

Ejemplo 31

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(1-ciclopropil-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-metanona



5 Condensación según el procedimiento general I:

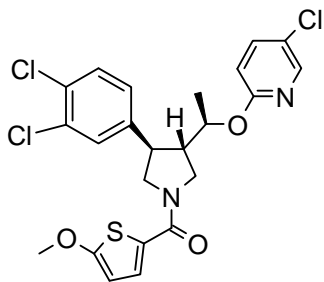
- compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-2),

- ácido carboxílico: ácido 1-ciclopropil-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (producto comercial),
EM-ES m/e = 533,8 (M+H+).

10

Ejemplo 32

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(5-metoxi-tiofen-2-il)-metanona



Condensación según el procedimiento general I:

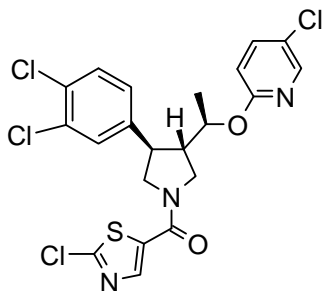
15 - compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-2),

- ácido carboxílico: ácido 5-metoxi-tiofeno-2-carboxílico (producto comercial),
EM-ES m/e = 510,9 (M+H+).

20

Ejemplo 33

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(2-cloro-tiazol-5-il)-metanona



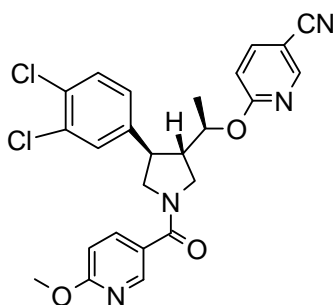
Condensación según el procedimiento general I:

25 - compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-2),

- ácido carboxílico: ácido 2-cloro-tiazol-5-carboxílico (producto comercial),
EM-ES m/e = 517,8 (M+H+).

Ejemplo 34

30 6-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(6-metoxi-piridina-3-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo



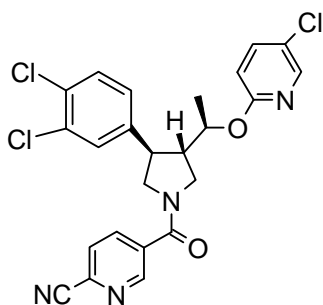
Reacción de Mitsunobu según el procedimiento general III:

- compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((SR)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-metanona (XV-B-1),

- 5 - piridin-ol: 6-hidroxi-nicotinonitrilo (producto comercial),
EM-ES m/e = 497,0 (M+H+).

Ejemplo 35

5-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-piridina-2-carbonitrilo



- 10 Condensación según el procedimiento general I:

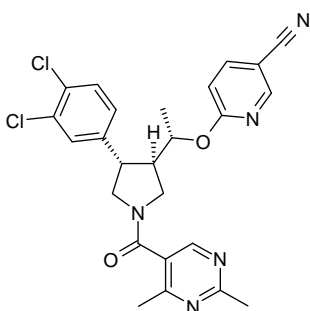
- compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-2),

- ácido carboxílico: ácido 6-ciano-nicotínico (producto comercial),

- 15 EM-ES m/e = 503,1 (M+H+).

Ejemplo 36

6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(2,4-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo



- 20 Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 6-[(SR)-1-[(3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (XII-B-3)

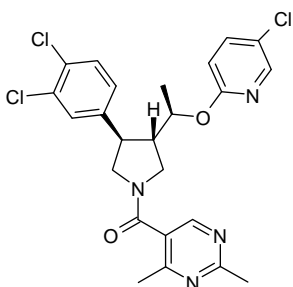
- ácido carboxílico: ácido 2,4-dimetil-pirimidina-5-carboxílico (producto comercial),

EM-ES m/e = 496,3 (M+H+).

- 25

Ejemplo 37

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(2,4-dimetil-pirimidin-5-il)-metanona



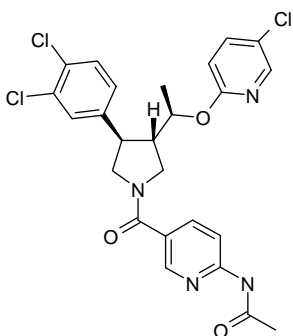
Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-2),

- 5 - ácido carboxílico: ácido 2,4-dimetil-pirimidina-5-carboxílico (producto comercial),
EM-ES m/e = 507,2 (M+H+).

Ejemplo 38

10 N-{5-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-piridin-2-il}-acetamida



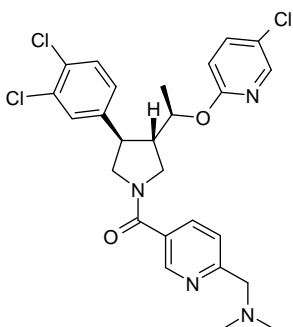
Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-2),

- 15 - ácido carboxílico: ácido 6-acetilamino-nicotínico (producto comercial),
EM-ES m/e = 354,1 (M+H+).

Ejemplo 39

20 [(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(6-dimetilaminometil-piridin-3-il)-metanona



Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-2),

- 25 - ácido carboxílico: ácido 6-dimetilaminometil-nicotínico (descrito a continuación),
EM-ES m/e = 535,1 (M+H+).

ácido 6-dimetilaminometil-nicotínico:

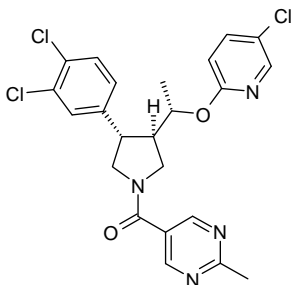
1er paso: A una suspensión agitada del ácido 6-metilnicotínico (producto comercial) (500 mg, 3,64 mmoles) en THF (14 ml) se le añade a t.amb. la 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (DDH) (1,06 g, 3,71 mmoles). Se continúa la
30 agitación durante una noche y se concentra con vacío. Por cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH: 8/2) se

obtienen 410 mg (52 %) del ácido 6-bromometil-nicotínico en forma de sólido ligeramente anaranjado. EM-ES m/e = 214,2-216,3 (M+H+).

2º paso: A una solución agitada del ácido 6-bromometil-nicotínico (350 mg, 1,62 mmoles) en EtOH (3 ml) se le añade una solución de dimetil-amina en EtOH (2 ml, solución al 30 %). Se continúa la agitación durante 1 hora y se concentra con vacío. Por cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH: 8/2, NH₃ acuoso al 1%) se obtienen 205 mg (70 %) del ácido 6-dimetilaminometil-nicotínico en forma de sólido ligeramente marrón. EM-ES m/e = 181,1 (M+H+).

Ejemplos 40 & 41

- 10 [(3R,4S)-3-[(S)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(2-metil-pirimidin-5-il)-metanona y [(3S,4R)-3-[(R)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(2-metil-pirimidin-5-il)-metanona

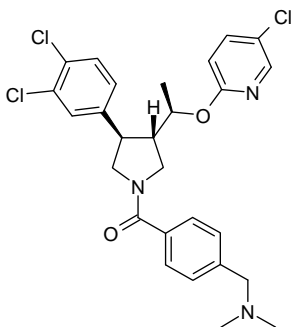


Se obtienen los dos enantiómeros ópticamente puros por separación mediante HPLC quiral preparativa de la mezcla racémica obtenida por condensación según el procedimiento general I:

- 15 - compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-2),
- ácido carboxílico: ácido 2-metil-pirimidina-5-carboxílico (producto comercial),
EM-ES m/e = 492,8 (M+H+). Los mismos espectros EM para ambos enantiómeros.

20 Ejemplo 42

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(4-dimetilaminometil-fenil)-metanona

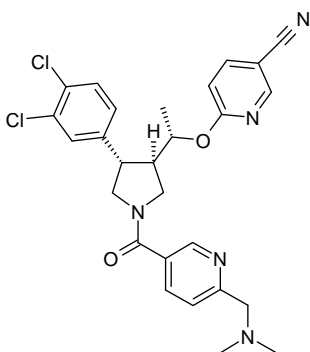


Condensación según el procedimiento general I:

- 25 - compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-2),
- ácido carboxílico: ácido 4-dimetilaminometil-benzoico (producto comercial),
EM-ES m/e = 533,8 (M+H+).

30 Ejemplo 43

6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(6-dimetilaminometil-piridina-3-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo



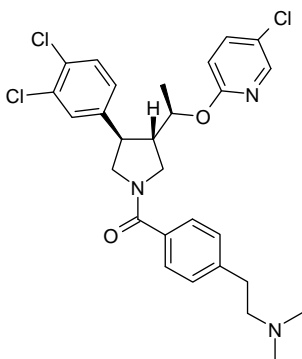
Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 6-[(SR)-1-[(3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (XII-B-3)

- 5 - ácido carboxílico: ácido 6-dimetilaminometil-nicotínico (descrito anteriormente),
EM-ES m/e = 525,5 (M+H+).

Ejemplo 44

[(3S,4R)-3-[(R)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[4-(2-dimetilamino-etil)-fenil]-metanona



Condensación según el procedimiento general I:

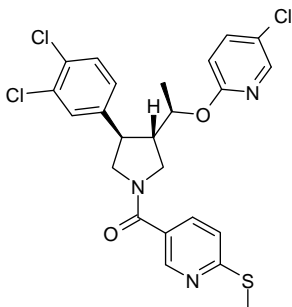
- compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-2),

- ácido carboxílico: ácido 4-(2-dimetilamino-etil)-benzoico (descrito en EP 529858 A1),

EM-ES m/e = 547,8 (M+H+).

Ejemplo 45

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[6-metilsulfanil-piridin-3-il]-metanona



Condensación según el procedimiento general I:

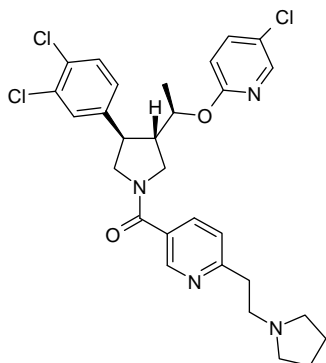
- compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-2),

- ácido carboxílico: ácido 6-metilsulfanil-nicotínico (producto comercial),

EM-ES m/e = 523,1 (M+H+).

Ejemplo 46

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[6-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piridin-3-il]-metanona



5

Condensación según el procedimiento general I:

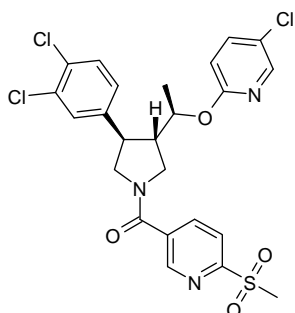
- compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-2),

- ácido carboxílico: ácido 6-(2-pirrolidin-1-il-etil)-nicotínico (producto comercial),

10 EM-ES m/e = 573,9 (M+H+).

Ejemplo 47

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[6-(metanosulfonil-piridin-3-il)-metanona



15

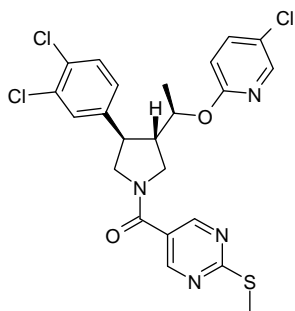
A una solución agitada de la [(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[6-metilsulfanil-piridin-3-il]-metanona (descrita anteriormente) (35 mg, 0,067 mmoles) en CH₂Cl₂ (3 ml) se le añade a t.amb. el mCPBA (33 mg, 0,19 mmoles). Pasadas 2 horas se añade una solución acuosa de Na₂S₂O₃ (50 mg en 1 ml H₂O). Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se seca con Na₂SO₄. Se concentran las fases orgánicas con vacío y por cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc) se obtienen 25 mg (67%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM-ES m/e = 554,9 (M+H+).

20

Ejemplo 48

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[2-(metilsulfanil-pirimidin-5-il)-metanona

25

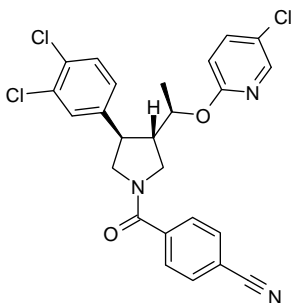


Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-2),
- ácido carboxílico: ácido 2-metilsulfanil-pirimidina-5-carboxílico (producto comercial), EM-ES m/e = 525,3 (M+H+).

Ejemplo 49

4-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-benzonitrilo

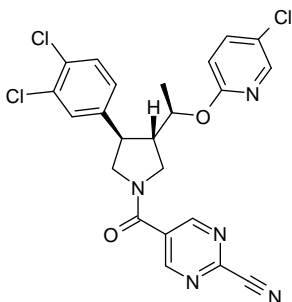


Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-2),
 - ácido carboxílico: ácido 4-ciano-benzoico (producto comercial),
- EM-ES m/e = 488,2 (M+H+).

Ejemplo 50

5-[(3S,4R)-3-[(R)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-pirimidina-2-carbonitrilo

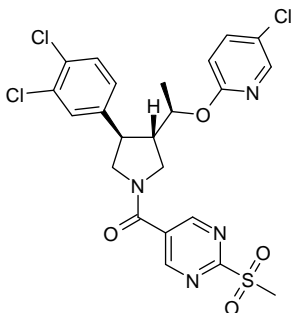


Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-2),
 - ácido carboxílico: ácido 2-ciano-pirimidina-5-carboxílico (obtenido a partir del correspondiente éster metílico, producto comercial, por hidrólisis estándar),
- EM-ES m/e = 504,1 (M+H+).

Ejemplo 51

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(2-metanosulfonil-pirimidin-5-il)-metanona

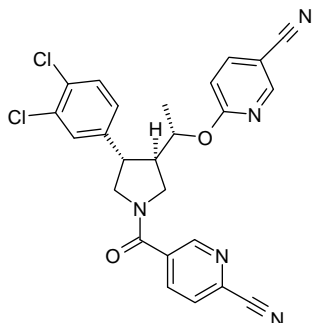


Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-2),
- ácido carboxílico: ácido 2-metanosulfonil-pirimidina-5-carboxílico (producto comercial), EM-ES m/e = 555,8 (M+H+).

Ejemplo 52

6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(6-ciano-piridina-3-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo



5 Condensación según el procedimiento general I:

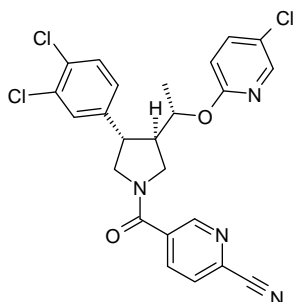
- compuesto intermedio pirrolidina: 6-[(SR)-1-[(3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (XII-B-3)

- ácido carboxílico: ácido 6-ciano-nicotínico (producto comercial),
EM-ES m/e = 492,3 (M+H+).

10

Ejemplos 53 & 54

5-[(3R,4S)-3-[(S)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-piridina-2-carbonitrilo y 5-[(3S,4R)-3-[(R)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-piridina-2-carbonitrilo



15 Se obtienen los dos enantiómeros ópticamente puros por separación mediante HPLC quiral preparativa de la mezcla racémica obtenida por condensación según el procedimiento general I:

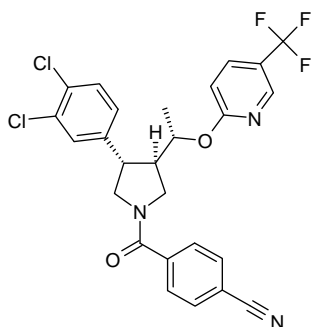
- compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-2),

- ácido carboxílico: ácido 6-ciano-nicotínico (producto comercial),

20 EM-ES m/e = 504,1 (M+H+). Los mismos espectros EM para ambos enantiómeros.

Ejemplo 55

4-[(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidina-1-carbonil]-benzonitrilo



25 Condensación según el procedimiento general I:

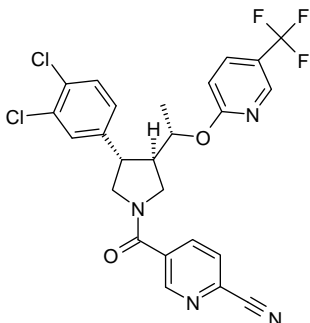
- compuesto intermedio pirrolidina: 2-[(SR)-1-[(3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-trifluorometil-piridina (XII-B-4)

- ácido carboxílico: ácido 4-ciano-benzoico (producto comercial),
EM-ES m/e = 534,4 (M+H+).

30

Ejemplo 56

5-[(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidina-1-carbonil]-piridina-2-carbonitrilo



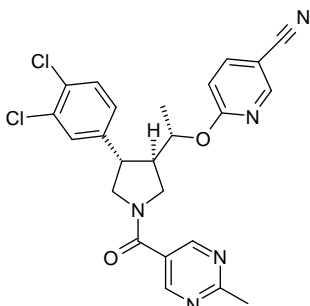
5 Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 2-[(SR)-1-[(3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-trifluorometil-piridina (XII-B-4)
- ácido carboxílico: ácido 6-ciano-nicotínico (producto comercial),
EM-ES m/e = 535,6 (M+H+).

10

Ejemplo 57

6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(2-metil-pirimidina-5-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo



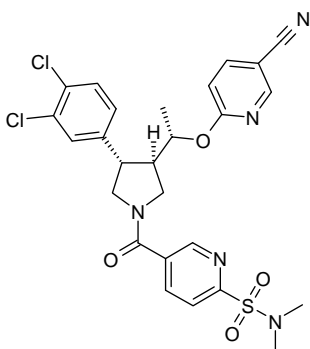
Condensación según el procedimiento general I:

- 15
- compuesto intermedio pirrolidina: 6-[(SR)-1-[(3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (XII-B-3)
 - ácido carboxílico: ácido 2-metil-pirimidina-5-carboxílico (producto comercial),
EM-ES m/e = 484,2 (M+H+).

20

Ejemplo 58

dimetilamida del ácido 5-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-ciano-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-piridina-2-sulfónico



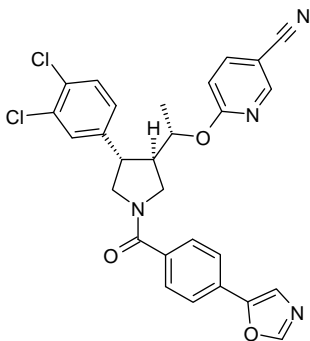
Condensación según el procedimiento general I:

- 25
- compuesto intermedio pirrolidina: 6-[(SR)-1-[(3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (XII-B-3)
 - ácido carboxílico: ácido 6-dimetilsulfamoil-nicotínico (descrito a continuación),
ácido 6-dimetilsulfamoil-nicotínico:

1er paso: A una solución agitada de 6-sulfamoil-nicotinato de metilo (250 mg, 1,15 mmoles) en DMF (10 ml) se le añade a 0°C el NaH (53 mg, 55 %, 1,20 mmoles). Pasados 10 minutos se añade el Mel (0,079 ml, 1,26 ml). Se continúa la agitación durante una hora y se interrumpe la reacción por adición de H₂O. Se extrae el producto con EtOAc, se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Por cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H, 1/2) se obtienen 51 mg del compuesto epigrafiado (19 %) en forma de sólido blanco.

Ejemplo 59

6-((SR)-1-((3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-oxazol-5-il-benzoil)-pirrolidin-3-il)-etoxi)-nicotinonitrilo

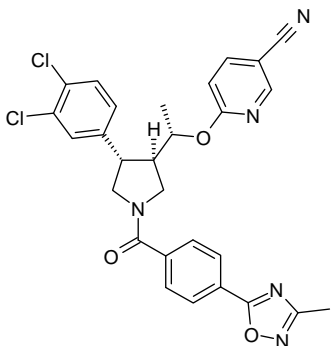


10 Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 6-((SR)-1-((3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il)-etoxi)-nicotinonitrilo (XII-B-3)
- ácido carboxílico: ácido 4-oxazol-5-il-benzoico (producto comercial), EM-ES m/e = 534,8 (M+H+).

Ejemplo 60

6-((SR)-1-((3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-pirrolidin-3-il)-etoxi)-nicotinonitrilo

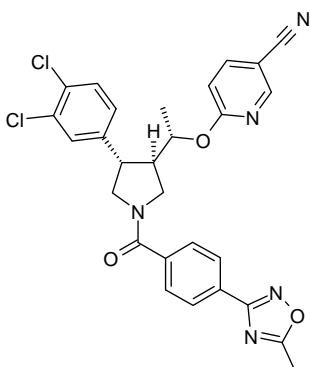


20 Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 6-((SR)-1-((3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il)-etoxi)-nicotinonitrilo (XII-B-3)
- ácido carboxílico: ácido 4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoico (producto comercial), EM-ES m/e = 549,8 (M+H+).

Ejemplo 61

6-((SR)-1-((3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoil]-pirrolidin-3-il)-etoxi)-nicotinonitrilo



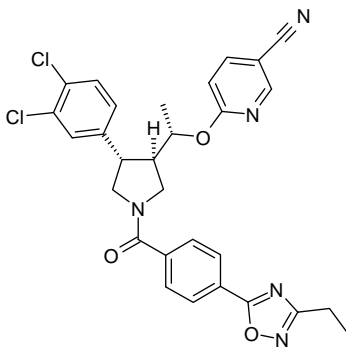
Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 6-((SR)-1-[(3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-nicotinonitrilo (XII-B-3)

- 5 - ácido carboxílico: ácido 4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico (producto comercial),
EM-ES m/e = 550,0 (M+H+).

Ejemplo 62

6-((SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[4-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-pirrolidin-3-il]-etoxi)-nicotinonitrilo



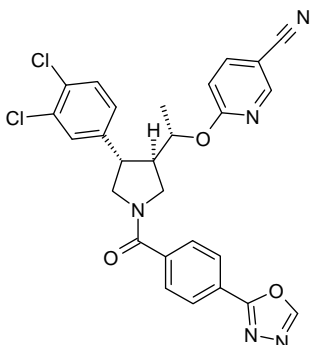
10 Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 6-((SR)-1-[(3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-nicotinonitrilo (XII-B-3)

- 15 - ácido carboxílico: ácido 4-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoico (producto comercial),
EM-ES m/e = 563,9 (M+H+).

Ejemplo 63

6-((SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[4-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzoil]-pirrolidin-3-il]-etoxi)-nicotinonitrilo



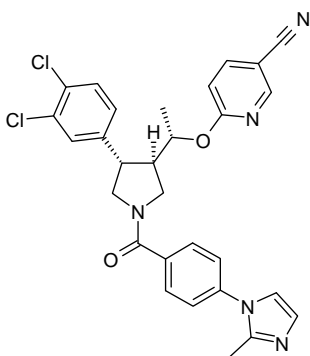
20 Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 6-((SR)-1-[(3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-nicotinonitrilo (XII-B-3)

- ácido carboxílico: ácido 4-[1,3,4]oxadiazol-2-il-benzoico (producto comercial),
EM-ES m/e = 535,7(M+H+).

Ejemplo 64

6-((SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-benzoil]-pirrolidin-3-il]-etoxi)-nicotinonitrilo



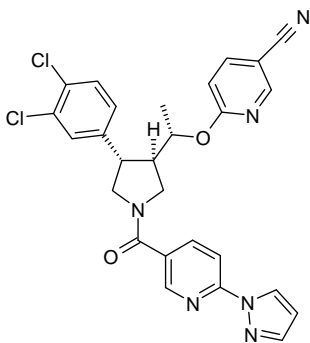
Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 6-((SR)-1-((3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-nicotinonitrilo (XII-B-3)

- 5 - ácido carboxílico: ácido 4-(2-metil-imidazol-1-il)-benzoico (producto comercial),
EM-ES m/e = 547,8 (M+H+).

Ejemplo 65

6-((SR)-1-((3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(6-pirazol-1-il-piridina-3-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-nicotinonitrilo



Condensación según el procedimiento general I:

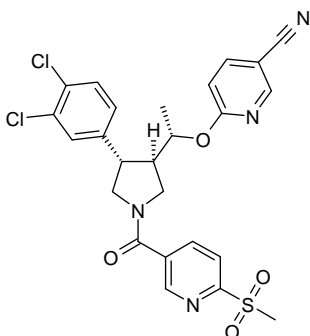
- compuesto intermedio pirrolidina: 6-((SR)-1-((3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-nicotinonitrilo (XII-B-3)

- ácido carboxílico: ácido 6-pirazol-1-il-nicotínico (producto comercial),

- 10
15 EM-ES m/e = 534,9 (M+H+).

Ejemplo 66

6-((SR)-1-((3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(6-metanosulfonil-piridina-3-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-nicotinonitrilo

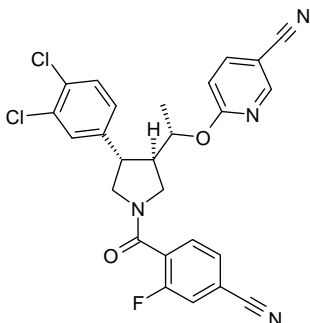


20 Por condensación de amida según el procedimiento general I entre el compuesto intermedio pirrolidina, el 6-((SR)-1-((3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-nicotinonitrilo (XII-B-3), y el ácido carboxílico, el ácido 6-metilsulfanil-nicotínico (producto comercial), se obtiene la amida correspondiente. Se disuelve el producto en bruto en CH₂Cl₂ y se le añade el mCPBA (1,4 eq.). Se continúa la agitación a t.amb. durante 2 horas, después se interrumpe la reacción por adición de una solución acuosa de Na₂S₂O₃ y se lava la fase orgánica con NaOH

25 acuoso. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se concentra con vacío. Por cromatografía de columna se obtienen 22 mg (58 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM-ES m/e = 545,1 (M+H+).

Ejemplo 67

6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-(4-ciano-2-fluor-benzoil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo



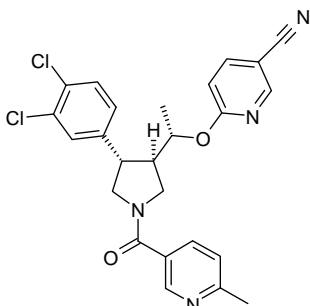
5 Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 6-[(SR)-1-[(3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (XII-B-3)
- ácido carboxílico: ácido 4-ciano-2-fluor-benzoico (producto comercial), EM-ES m/e = 509,1 (M+H+).

10

Ejemplo 68

6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(6-metil-piridina-3-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo

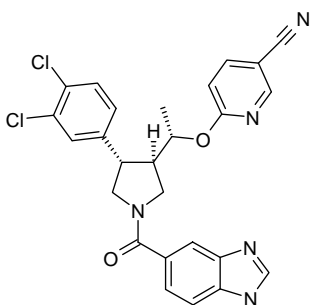


Condensación según el procedimiento general I:

- 15
- compuesto intermedio pirrolidina: 6-[(SR)-1-[(3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (XII-B-3)
 - ácido carboxílico: ácido 6-metil-nicotínico (producto comercial), EM-ES m/e = 481,2 (M+H+).

Ejemplo 69

20 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-(1H-benzimidazol-5-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo

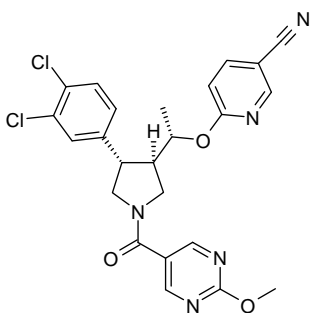


Condensación según el procedimiento general I:

- 25
- compuesto intermedio pirrolidina: 6-[(SR)-1-[(3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (XII-B-3)
 - ácido carboxílico: ácido 1H-benzimidazol-5-carboxílico (producto comercial), EM-ES m/e = 506,1 (M+H+).

Ejemplo 70

6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(2-metoxi-pirimidina-5-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo



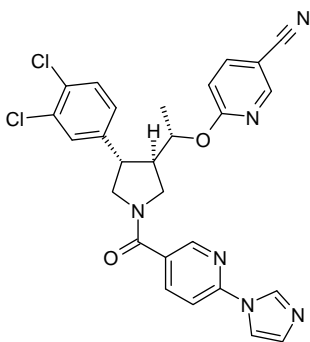
Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 6-((SR)-1-((3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-nicotinonitrilo (XII-B-3)

- 5 - ácido carboxílico: ácido 2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico (producto comercial), EM-ES m/e = 498,2 (M+H+).

Ejemplo 71

6-((SR)-1-((3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(6-imidazol-1-il-piridina-3-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-nicotinonitrilo



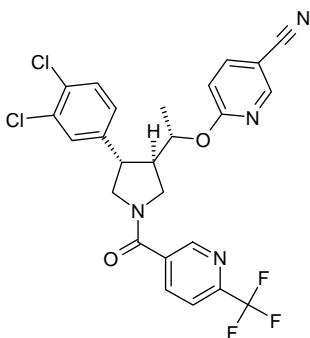
- 10 Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 6-((SR)-1-((3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-nicotinonitrilo (XII-B-3)

- ácido carboxílico: ácido 6-limidazol-1-il-nicotínico (producto comercial), EM-ES m/e = 533,1 (M+H+).

- 15 **Ejemplo 72**

6-((SR)-1-((3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(6-trifluormetil-piridina-3-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-nicotinonitrilo



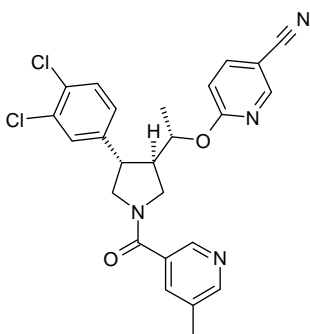
Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 6-((SR)-1-((3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-nicotinonitrilo (XII-B-3)

- 20 - ácido carboxílico: ácido 6-trifluormetil-nicotínico (producto comercial), EM-ES m/e = 535,1 (M+H+).

Ejemplo 73

6-((SR)-1-((3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(5-metil-piridina-3-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-nicotinonitrilo



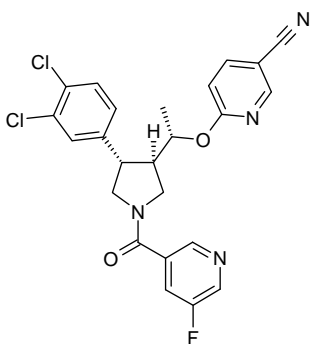
Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 6-((SR)-1-((3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il)-etoxi)-nicotinonitrilo (XII-B-3)

5 - ácido carboxílico: ácido 5-metil-nicotínico (producto comercial), EM-ES m/e = 481,1 (M+H+).

Ejemplo 74

6-((SR)-1-((3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(5-fluor-piridina-3-carbonil)-pirrolidin-3-il)-etoxi)-nicotinonitrilo



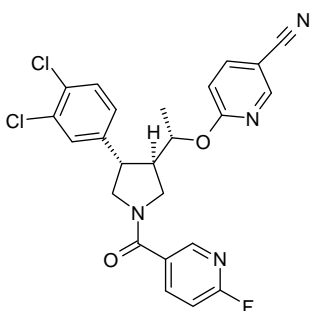
Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 6-((SR)-1-((3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il)-etoxi)-nicotinonitrilo (XII-B-3)

- ácido carboxílico: ácido 5-fluor-nicotínico (producto comercial), EM-ES m/e = 485,4 (M+H+).

Ejemplo 75

6-((SR)-1-((3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(6-fluor-piridina-3-carbonil)-pirrolidin-3-il)-etoxi)-nicotinonitrilo



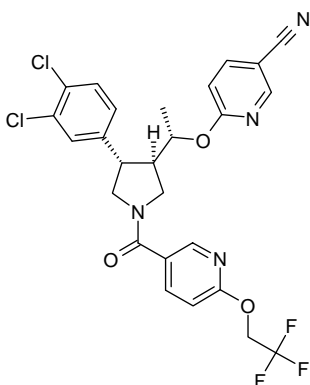
Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 6-((SR)-1-((3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il)-etoxi)-nicotinonitrilo (XII-B-3)

- ácido carboxílico: ácido 6-fluor-nicotínico (producto comercial), EM-ES m/e = 485,4 (M+H+).

Ejemplo 76

6-((SR)-1-((3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-3-carbonil]-pirrolidin-3-il)-etoxi)-nicotinonitrilo



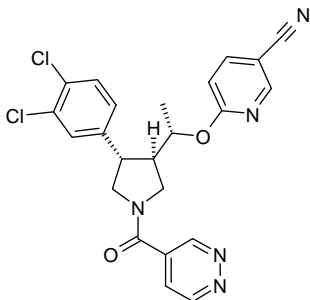
Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 6-((SR)-1-((3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il)-etoxi)-nicotinonitrilo (XII-B-3)

5 - ácido carboxílico: ácido 6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotínico (producto comercial), EM-ES m/e = 565,2 (M+H+).

Ejemplo 77

6-((SR)-1-((3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(piridazina-4-carbonil)-pirrolidin-3-il)-etoxi)-nicotinonitrilo



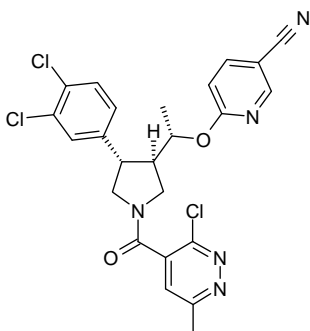
10 Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 6-((SR)-1-((3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il)-etoxi)-nicotinonitrilo (XII-B-3)

- ácido carboxílico: ácido piridazina-4-carboxílico (producto comercial), EM-ES m/e = 468,1 (M+H+).

Ejemplo 78

6-((SR)-1-((3RS,4SR)-1-(3-cloro-6-metil-piridazina-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il)-etoxi)-nicotinonitrilo



Condensación según el procedimiento general I:

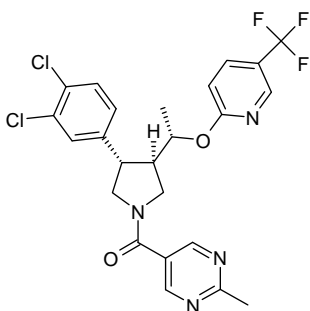
- compuesto intermedio pirrolidina: 6-((SR)-1-((3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il)-etoxi)-nicotinonitrilo (XII-B-3)

20 - ácido carboxílico: ácido 3-cloro-6-metil-piridazina-4-carboxílico (producto comercial), EM-ES m/e = 518,0 (M+H+).

Ejemplo 79

((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((SR)-1-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-etil)-pirrolidin-1-il)-(2-metil-pirimidin-5-il)-metanona

25



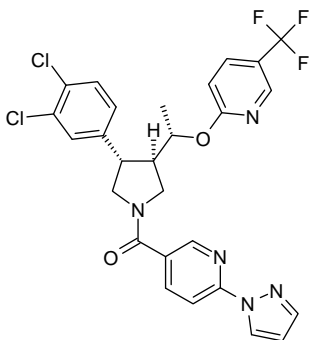
Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 2-((SR)-1-[(3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-5-trifluorometil-piridina (XII-B-4)

5 - ácido carboxílico: ácido 2-metil-pirimidina-5-carboxílico (producto comercial),
EM-ES m/e = 525,2 (M+H+).

Ejemplo 80

10 {(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-metanona



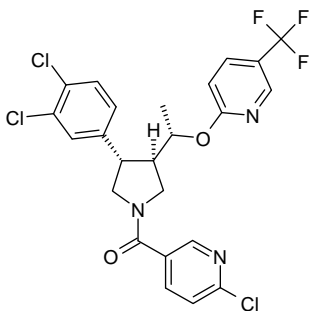
Condensación según el procedimiento general I:

15 - compuesto intermedio pirrolidina: 2-((SR)-1-[(3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-5-trifluorometil-piridina (XII-B-4)

- ácido carboxílico: ácido 6-pirazol-1-il-nicotínico (producto comercial),
EM-ES m/e = 576,3 (M+H+).

Ejemplo 81

20 (6-cloro-piridin-3-il)-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-metanona



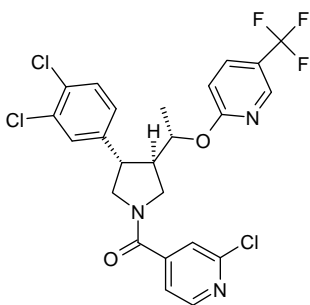
Condensación según el procedimiento general I:

25 - compuesto intermedio pirrolidina: 2-((SR)-1-[(3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-5-trifluorometil-piridina (XII-B-4)

- ácido carboxílico: ácido 6-cloro-nicotínico (producto comercial), EM-ES m/e = 546,1 (M+H+).

Ejemplo 82

(2-cloro-piridin-4-il)-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-metanona



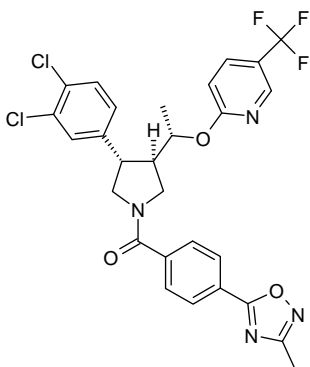
Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 2-((SR)-1-[(3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-5-trifluorometil-piridina (XII-B-4)

5 - ácido carboxílico: ácido 2-cloro-isonicotínico (producto comercial), EM-ES m/e = 544,0 (M+H+).

Ejemplo 83

{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenil]-metanona



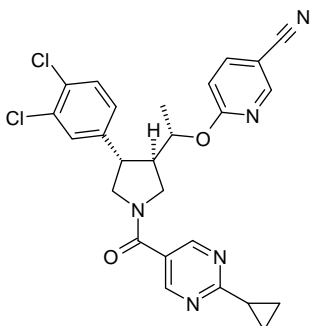
10 Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 2-((SR)-1-[(3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-5-trifluorometil-piridina (XII-B-4)

15 - ácido carboxílico: ácido 4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoico (producto comercial), EM-ES m/e = 591,3 (M+H+).

Ejemplo 84

6-((S)-1-[(3R,4S)-1-(2-ciclopropil-pirimidina-5-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-nicotinonitrilo



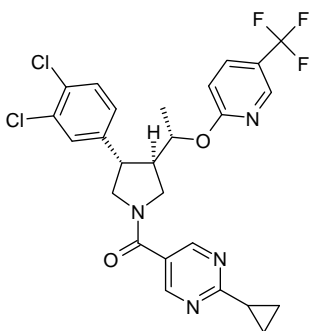
20 Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 6-((SR)-1-[(3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-nicotinonitrilo (XII-B-3)

- ácido carboxílico: ácido 2-ciclopropil-pirimidina-5-carboxílico (producto comercial), EM-ES m/e = 508,2 (M+H+).

Ejemplo 85

25 (2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-metanona



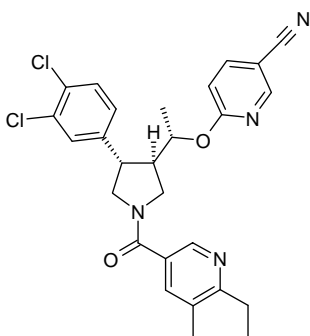
Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 2-((SR)-1-[(3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-5-trifluormetil-piridina (XII-B-4)

5 - ácido carboxílico: ácido 2-ciclopropil-pirimidina-5-carboxílico (producto comercial), EM-ES m/e = 551,2 (M+H+).

Ejemplo 86

6-((SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(6-etil-5-metil-piridina-3-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-nicotinonitrilo



10 Condensación según el procedimiento general I:

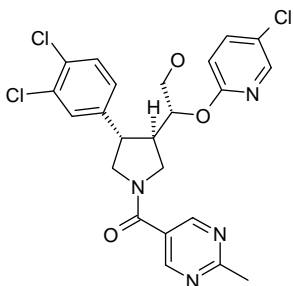
- compuesto intermedio pirrolidina: 6-((SR)-1-[(3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-nicotinonitrilo (XII-B-3)

- ácido carboxílico: ácido 6-etil-5-metil-nicotínico (descrito en J. Het. Chem. 24(2), 351-5, 1987), EM-ES m/e = 509,3 (M+H+).

15

Ejemplo 87

[(3RS,4SR)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-2-hidroxi-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(2-metil-pirimidin-5-il)-metanona



20 a) ácido (3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-3-carboxílico

A una solución de N-(metoximetil)-N-(fenilmetil)-N-(trimetilsilil)metilamina (16,87 g, 0,071 moles) y ácido (E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acrílico (7,71 g, 0,036 moles) en THF (50 ml) se le añade a 0°C el ácido trifluoracético (0,19 ml, 0,002 moles). Se calienta gradualmente la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante una noche. Se diluye con n-heptano (250 ml). Se recoge el precipitado blanco resultante y se lava con heptano, obteniéndose 11,6 g (94 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM-ES m/e = 350,2 (M+H+).

25

b) metoxi-metil-amida del ácido (3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-3-carboxílico

A una solución del clorhidrato de la N,O-dimetilhidroxilamina (0,41 g, 4,2 mmoles) y 1,23 g (3,5 mmoles) del ácido (3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-3-carboxílico en DMF (20 ml) se le añaden a t.amb. la base de Hunig (1,79 ml, 10,5 mmoles) y HATU (1,468 g, 3,9 mmoles) y se continúa la agitación durante una hora. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se lava tres veces con una solución acuosa de cloruro amónico. Se

30

separa la fase orgánica, se lava con salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se concentra con vacío, obteniéndose 1,36 g (99 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 393,1 (M+H+).

c) (3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-3-carbaldehído

- 5 A una solución de la metoxi-metil-amida del ácido (3RS, 4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-3-carboxílico (3A) 6,58 g (0,017 moles) en THF (100 ml) se le añaden por goteo a 0°C 16 ml (0,017 moles) de hidruro de litio y aluminio (1,0M en THF) y se agita durante una hora. Se interrumpe la reacción con una solución acuosa de cloruro amónico y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con una mezcla de heptano y acetato de etilo (3:2), obteniéndose 5,21 g (93 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 334,2 (M+H+).

d) (3SR,4RS)-1-bencil-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-vinil-pirrolidina

- 15 A una suspensión de yoduro de metiltrifetilfosfonio (5,53 g, 0,0136 moles) en THF (50 ml) se le añade por goteo a 0°C el n-BuLi (1,6N en heptano, 6,5 ml, 0,0104 moles) y se agita durante una hora. A esta mezcla reaccionante se le añade por goteo a 0°C una solución de (3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-3-carbaldehído (2,68 g, 0,008 moles) en THF (15 ml) y se agita durante una hora más. Se interrumpe la reacción con una solución acuosa de cloruro amónico y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con una mezcla de heptano y acetato de etilo (4:1), obteniéndose 2,12 g (80 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 332,1 (M+H+).

e) (SR)-1-[(3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etanol y (RS)-1-[(3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etanol

- 25 A una solución de OsO₄ (73 mg, 0,3 mmoles) en MeCN (3 ml), t-BuOH (4,5 ml) y agua (1,5 ml) se le añade a temperatura ambiente NMO (solución acuosa al 50 %, 0,42 ml, 2 mmoles) y (3SR,4RS)-1-bencil-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-vinil-pirrolidina (331 mg, 1,0 mmoles) en forma de solución en MeCN (4 ml). Se agita vigorosamente la totalidad de la mezcla durante una noche. Se interrumpe la reacción por adición de una solución acuosa sat. de Na₂SO₂. Se concentra la mezcla con vacío, se diluye con AcOEt y se lava con salmuera. Se separa la fase acuosa, se extrae dos veces con AcOEt. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con DCM y después con acetona, obteniéndose 255 mg (70 %) de una mezcla de los diólos diastereoméricos en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 366,0 (M+H+).

- 35 Se disuelve el residuo en DCM (10 ml), después se le añaden sucesivamente a temperatura ambiente el TBDMSCI (133 mg, 0,86 mmoles), la base de Hunig (0,205 ml, 1,21 mmoles) y DMAP (20 mg, 0,16 mmoles) y se agita la mezcla resultante durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se lava tres veces con una solución acuosa de cloruro amónico. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico y, después de la filtración, se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con una mezcla de heptano y acetato de etilo (de 4:1 a 3:1), obteniéndose 124 mg (32 %) del (SR)-1-[(3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etanol y 156 mg (40 %) del (RS)-1-[(3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etanol (6A-2) en forma de aceite ligeramente marrón. EM-ES m/e = 480,2 (M+H+).

f) 2-[(RS)-1-[(3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etoxi]-5-cloro-piridina

- 45 Se suspenden el (RS)-1-[(3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etanol (123 mg, 0,256 mmoles) y la PPh₃ (PPh₃ fijada sobre polímero, 3 mmoles de PPh₃/g de resina) (125 mg, 0,38 mmoles) en THF (3 ml). A la mezcla se le añaden el 5-cloro-piridin-2-ol (50 mg, 0,384 mmoles) y después el DBAD (0,088 g, 0,384 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 45°C durante una noche. Se diluye la mezcla con acetato de etilo, se filtra a través de Celite y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H, 1:15), obteniéndose 108 mg (72 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM-ES m/e = 593,3 (M+H+).

g) 2-[(RS)-2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-1-[(3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-cloro-piridina

- 55 A una solución de la 2-[(RS)-1-[(3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etoxi]-5-cloro-piridina (7A-1) (108 mg, 0,182 mmoles) en tolueno (2 ml) se le añaden sucesivamente 0,059 ml (0,547 mmoles) de cloroformiato de 1-cloroetilo y 0,093 ml (0,547 mmoles) de base de Hunig, se calienta la mezcla a 100°C durante 40 minutos, después se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en metanol (5 ml) y se calienta a la temperatura de reflujo durante 30 minutos. Se concentra la mezcla con vacío y se diluye con acetato de etilo, después se lava dos veces con una solución acuosa de bicarbonato sódico. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con sulfato sódico y, después de la filtración, se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice (DCM/MeOH de 10:1 a 4:1), obteniéndose 0,047 g (51 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente marrón. EM-ES m/e = 501,2 (M+H+).

h) [(3RS,4SR)-3-[(RS)-2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-1-(5-cloro-piridin-2-il)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(2-metil-pirimidin-5-il)-metanona

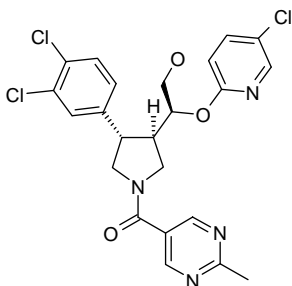
A una solución de 2-[(RS)-2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-cloro-piridina (8A-1) (220 mg) en DMF (12 ml) se le añade a -20°C la base de Hunig (0,132 ml, 0,78 mmoles) y después el HATU (202 mg). Se diluye la mezcla con acetato de etilo y se lava tres veces con una solución acuosa de cloruro amónico y una solución acuosa de bicarbonato sódico. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico y, después de la filtración, se concentra con vacío. Se purifica el residuo por CCF (SiO₂, MeOH/DCM, 1:20), obteniéndose 24 mg (40 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 623,1 (M+H⁺).

i) [(3RS,4SR)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-il)-2-hidroxi-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(2-metil-pirimidin-5-il)-metanona

A una solución de la [(3RS,4SR)-3-[(RS)-2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-1-(5-cloro-piridin-2-il)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(6-metil-piridazin-4-il)-metanona (0,024 g, 0,038 mmoles) en THF (4 ml) se le añaden 0,05 ml de TBAF (1,0M en THF). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se diluye la mezcla con acetato de etilo y se lava sucesivamente con agua y una solución acuosa de bicarbonato sódico. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico y, después de la filtración, se concentra con vacío. Se purifica el residuo por CCF (SiO₂, MeOH/DCM, 1:10), obteniéndose 18 mg (93 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 509,2 (M+H⁺).

Ejemplo 88

[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-cloro-piridin-2-il)-2-hidroxi-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(2-metil-pirimidin-5-il)-metanona



a) 2-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etoxi]-5-cloro-piridina

Se suspenden el (SR)-1-[(3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etanol (descrito anteriormente) (13,2 mg, 0,0275 mmoles) y PPh₃ (PPh₃ fijada sobre polímero, 3 mmoles de PPh₃/g de resina) (18 mg, 0,055 mmoles) en THF (2 ml). A la mezcla se le añade el 5-cloro-piridin-2-ol (7 mg, 0,055 mmoles) y después el DBAD (13 mg, 0,055 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 40°C durante una noche. Se diluye la mezcla con acetato de etilo, se filtra a través de Celite y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por CCF (SiO₂, EtOAc/H, 1:4), obteniéndose 7,2 mg (44 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM-ES m/e = 593,3 (M+H⁺).

b) 2-[(SR)-2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-cloro-piridina

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente marrón partiendo de la 2-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etoxi]-5-cloro-piridina y aplicando el procedimiento general IV. EM-ES m/e = 501,1 (M+H⁺)

c) [(3RS,4SR)-3-[(SR)-2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-1-(5-cloro-piridin-2-il)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(2-metil-pirimidin-5-il)-metanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo partiendo de la 2-[(SR)-2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-cloro-piridina (8A-2) y aplicando el procedimiento general I. EM-ES m/e = 623,1 (M+H⁺).

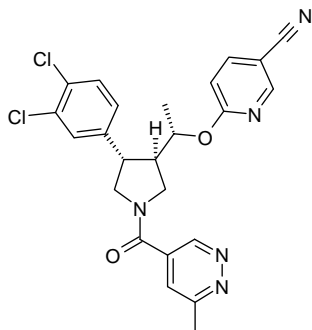
d) [(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-cloro-piridin-2-il)-2-hidroxi-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(2-metil-pirimidin-5-il)-metanona

A una solución de la [(3RS,4SR)-3-[(SR)-2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-1-(5-cloro-piridin-2-il)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(2-metil-pirimidin-5-il)-metanona (10B) (3,9 mg, 0,0063 mmoles) en THF (2 ml) se le añade a 0°C el TBAF (1,0M en THF, 0,01 ml, 0,01 mmoles). Se agita la mezcla durante 1 hora, se neutraliza por adición de una solución acuosa de cloruro amónico y se extrae con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera y se seca con sulfato sódico anhidro.

Después de la purificación del residuo por CCF (SiO₂, DCM/MeOH 10:1) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo (1,6 mg, rendimiento = 50 %). EM-ES m/e = 509,1 (M+H⁺).

Ejemplo 89

6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(6-metil-piridazina-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo



5 Condensación según el procedimiento general I:

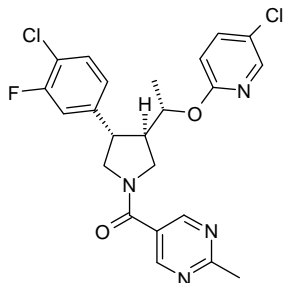
- compuesto intermedio pirrolidina: 6-[(SR)-1-[(3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (XII-B-3)

- ácido carboxílico: ácido 6-metil-piridazina-4-carboxílico (descrito a continuación),
EM-ES m/e = 482,3 (M+H+).

10 ácido 6-metil-piridazina-4-carboxílico:

A una solución agitada del ácido 3-cloro-6-metil-piridazina-4-carboxílico (500 mg, 2,89 mmoles) en MeOH (50 ml) se le añade NaOH (395 mg, 9,85 mmoles) en gránulos y después 150 mg de Pd al 10 % sobre C. Se coloca la mezcla reaccionante en atmósfera de H₂ durante 3 horas (presión atmosférica). Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite, se acidifica con HCl acuoso (pH = 6) y se concentra con vacío. Por cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 7/3) se obtienen 120 mg (29 %) del ácido 6-metil-piridazina-4-carboxílico en forma de sólido marrón.**Ejemplo 90**

{(3S,4R)-3-(4-cloro-3-fluor-fenil)-4-[(S)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-(2-metil-pirimidin-5-il)-metanona



20 Condensación según el procedimiento general I:

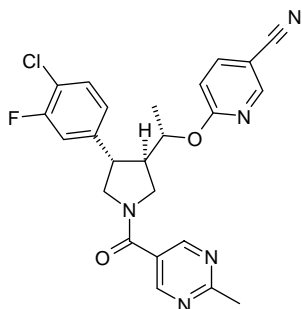
- compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-[(S)-1-[(3R,4S)-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-9)

- ácido carboxílico: ácido 2-metil-pirimidina-5-carboxílico (producto comercial),
EM-ES m/e = 475,3 (M+H+).

25

Ejemplo 91

6-[(S)-1-[(3R,4S)-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-1-(2-metil-pirimidina-5-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo



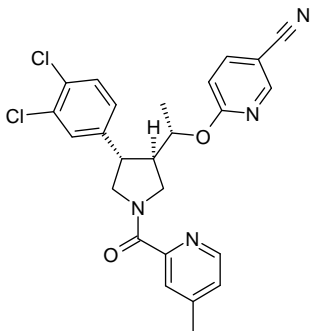
Condensación según el procedimiento general I:

30 - compuesto intermedio pirrolidina: 6-[(S)-1-[(3R,4S)-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (XII-B-10)

- ácido carboxílico: ácido 2-metil-pirimidina-5-carboxílico (producto comercial),
EM-ES m/e = 466,2 (M+H+).

Ejemplo 92

5 6-((SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metil-piridina-2-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-nicotinonitrilo



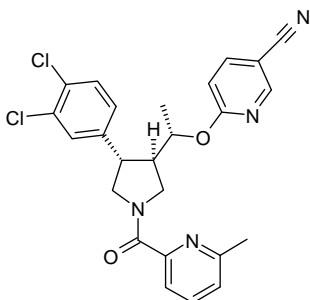
Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 6-((SR)-1-[(3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-nicotinonitrilo (XII-B-3)

10 - ácido carboxílico: ácido 4-metil-piridina-2-carboxílico (producto comercial), EM-ES m/e = 481,1 (M+H+).

Ejemplo 93

6-((SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(6-metil-piridina-2-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-nicotinonitrilo



15 Condensación según el procedimiento general I:

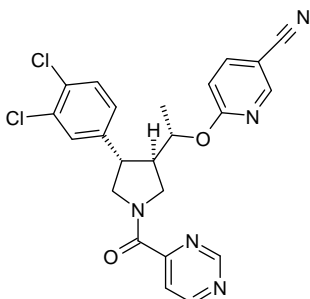
- compuesto intermedio pirrolidina: 6-((SR)-1-[(3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-nicotinonitrilo (XII-B-3)

- ácido carboxílico: ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico (producto comercial),
EM-ES m/e = 481,2 (M+H+).

20

Ejemplo 94

6-((SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(pirimidina-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-nicotinonitrilo



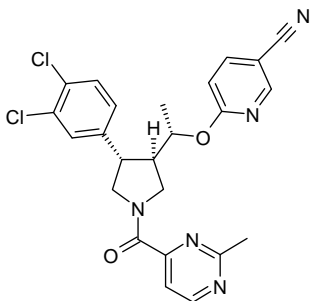
Condensación según el procedimiento general I:

25 - compuesto intermedio pirrolidina: 6-((SR)-1-[(3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-nicotinonitrilo (XII-B-3)

- ácido carboxílico: ácido Pirimidina-4-carboxílico (producto comercial),
EM-ES m/e = 468,1 (M+H+).

Ejemplo 95

6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(2-metil-pirimidina-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo



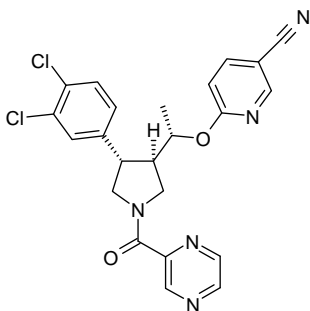
5 Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (XII-B-3)
- ácido carboxílico: ácido 2-metil-pirimidina-4-carboxílico (producto comercial), EM-ES m/e = 482,2 (M+H+).

10

Ejemplo 96

6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(pirazina-2-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo

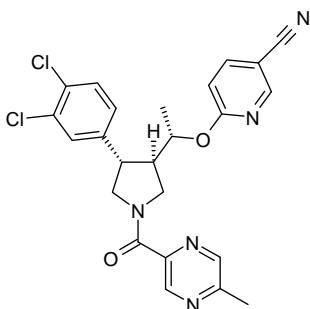


Condensación según el procedimiento general I:

- 15
- compuesto intermedio pirrolidina: 6-[(SR)-1-[(3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (XII-B-3)
 - ácido carboxílico: ácido Pirazina-2-carboxílico (producto comercial), EM-ES m/e = 468,3 (M+H+).

Ejemplo 97

20 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(5-metil-pirazina-2-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo

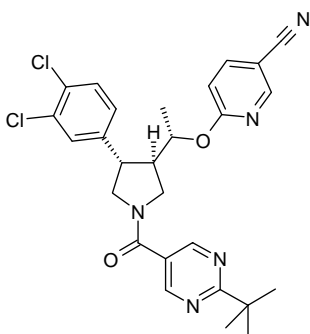


Condensación según el procedimiento general I:

- 25
- compuesto intermedio pirrolidina: 6-[(SR)-1-[(3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (XII-B-3)
 - ácido carboxílico: ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico (producto comercial), EM-ES m/e = 482,3 (M+H+).

Ejemplo 98

6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-(2-tert-butil-pirimidina-5-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo



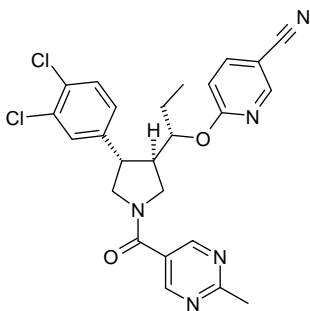
Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 6-((SR)-1-((3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il)-etoxi)-nicotinonitrilo (XII-B-3)

- 5 - ácido carboxílico: ácido 2-tert-butil-pirimidina-5-carboxílico (producto comercial),
EM-ES m/e = 524,2 (M+H+).

Ejemplo 99

6-((SR)-1-((3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(2-metil-pirimidina-5-carbonil)-pirrolidin-3-il)-propoxi)-nicotinonitrilo



10

a) 1-((3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il)-propan-1-ona

A una solución de la metoxi-metil-amida del ácido (3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-3-carboxílico (descrita antes) (377 mg, 0,959 mmoles) en THF (4 ml) se le añaden por goteo a -78°C 0,676 ml (1,15 mmoles) de etil-litio (1,7M en éter de dibutilo) y se agita durante una hora. Se interrumpe la reacción con una solución acuosa de cloruro amónico y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con una mezcla de heptano y acetato de etilo (10:1), obteniéndose 212 mg (61 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 362,2 (M+H+).

15

20 b) (RS)-1-((3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il)-propan-1-ol y (SR)-1-((3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il)-propan-1-ol

A una solución de 1-((3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il)-propan-1-ona (211 mg, 0,5825 mmoles) en THF (5 ml) se le añade a 0°C el LAH (1M en THF, 0,58 ml, 0,58 mmoles) y se agita durante 30 minutos. Se interrumpe la reacción con la adición de una solución acuosa de KF (135 mg en 0,5 ml de agua). Se agita la mezcla vigorosamente durante 10 minutos y después se le añade sulfato sódico anhidro. Se separa el material insoluble por filtración a través de un cartucho de algodón y se lava la torta con acetato de etilo. Se concentra el líquido filtrado con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice (heptano/acetato de etilo de 3:1 a 1:1), obteniéndose el (RS)-1-((3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il)-propan-1-ol en forma de aceite ligeramente amarillo; EM-ES m/e = 364,1 (M+H+) y el (SR)-1-((3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il)-propan-1-ol en forma de aceite ligeramente amarillo; EM-ES m/e = 364,1 (M+H+).

25

30

c) 6-((SR)-1-((3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il)-propoxi)-nicotinonitrilo

A una solución del (SR)-1-((3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il)-propan-1-ol (15,2 mg, 0,0417 mmoles) y 6-cloro-nicotinonitrilo (7 mg, 0,05 mmoles) en 1 ml de DMF se le añade a temperatura ambiente el hidruro sódico (60 %, 10 mg, 0,25 mmoles). Se agita la mezcla durante una noche y se interrumpe la reacción por adición de una solución acuosa de cloruro amónico. Se extrae la mezcla con acetato de etilo y se separa la fase orgánica, se lava con agua dos veces y después con salmuera.

35

Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro y, después de la filtración, se concentra con vacío. Se purifica el residuo por CCF (heptano/acetato de etilo 2:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (12,4 mg, rendimiento = 64 %) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 466,1 (M+H+).

40

d) 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-propoxi]-nicotinonitrilo

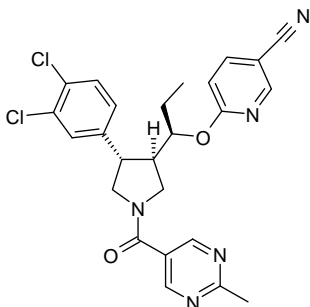
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo con arreglo al procedimiento general IV de desbencilación. EM-ES m/e = 376,1 (M+H+).

5 e) 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(2-metil-pirimidina-5-carbonil)-pirrolidin-3-il]-propoxi]-nicotinonitrilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo aplicando el procedimiento general I de amidación entre el 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-propoxi]-nicotinonitrilo y el ácido 2-metil-pirimidina-5-carboxílico. EM-ES m/e = 496,3 (M+H+).

10 **Ejemplo 100**

6-[(RS)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(2-metil-pirimidina-5-carbonil)-pirrolidin-3-il]-propoxi]-nicotinonitrilo



a) 6-[(RS)-1-[(3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-propoxi]-nicotinonitrilo

- 15 A una solución del (RS)-1-[(3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-propan-1-ol (descrito anteriormente) (21,0 mg, 0,0576 mmoles) y 6-cloro-nicotinonitrilo (9,6 mg, 0,069 mmoles) en 1 ml de DMF se le añade a temperatura ambiente el hidruro sódico (60 %, 10 mg, 0,25 mmoles). Se agita la mezcla durante una noche y se neutraliza con la adición de una solución acuosa de cloruro amónico. Se extrae la mezcla con acetato de etilo y se separa la fase orgánica, se lava con agua dos veces y después con salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro y, después de la filtración, se concentra con vacío. Se purifica el residuo por CCF (heptano/acetato de etilo 2:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (19,6 mg, rendimiento = 73 %) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 466,1 (M+H+).

b) 6-[(RS)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-propoxi]-nicotinonitrilo

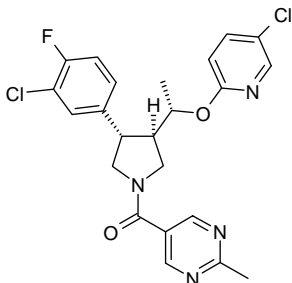
- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo aplicando el procedimiento general IV de desbencilación. EM-ES m/e = 376,1 (M+H+).

c) 6-[(RS)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(2-metil-pirimidina-5-carbonil)-pirrolidin-3-il]-propoxi]-nicotinonitrilo

- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo aplicando el procedimiento general I para la amidación entre el 6-[(RS)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-propoxi]-nicotinonitrilo y el ácido 2-metil-pirimidina-5-carboxílico. EM-ES m/e = 496,3 (M+H+).

Ejemplo 101

{(3S,4R)-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-[(S)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-(2-metil-pirimidin-5-il)-metanona



- 35 Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-[(S)-1-[(3R,4S)-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-5)

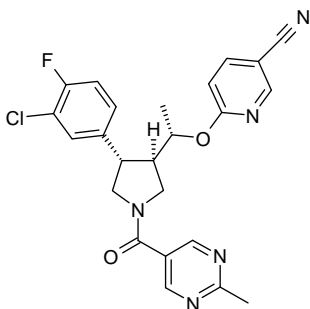
- ácido carboxílico: ácido 2-metil-pirimidina-5-carboxílico (producto comercial),

EM-ES m/e = 475,1 (M+H+).

40

Ejemplo 102

6-[(S)-1-[(3R,4S)-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-1-(2-metil-pirimidina-5-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo



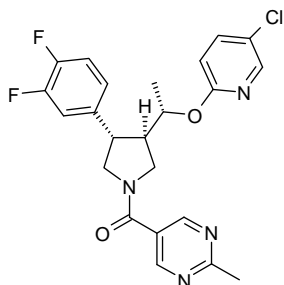
Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 6-((S)-1-[(3R,4S)-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-nicotinonitrilo (XII-B-6)

- 5 - ácido carboxílico: ácido 2-metil-pirimidina-5-carboxílico (producto comercial),
EM-ES m/e = 466,2 (M+H+).

Ejemplo 103

[(3R,4S)-3-[(S)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidin-1-il]-(2-metil-pirimidin-5-il)-metanona



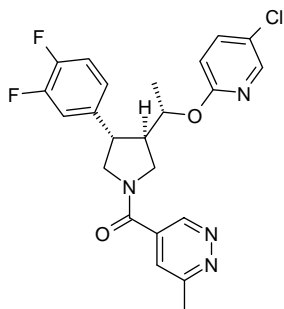
Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-((S)-1-[(3R,4S)-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-piridina (XII-B-7)

- ácido carboxílico: ácido 2-metil-pirimidina-5-carboxílico (producto comercial),
EM-ES m/e = 459,2 (M+H+).

Ejemplo 104

[(3R,4S)-3-[(S)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidin-1-il]-(6-metil-piridazin-4-il)-metanona



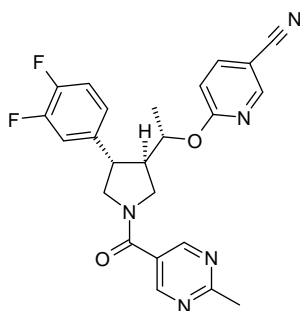
Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-((S)-1-[(3R,4S)-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-piridina (XII-B-7)

- ácido carboxílico: ácido 6-metil-piridazina-4-carboxílico (descrito anteriormente),
EM-ES m/e = 459,3 (M+H+).

Ejemplo 105

6-((S)-1-[(3R,4S)-4-(3,4-difluor-fenil)-1-(2-metil-pirimidina-5-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-nicotinonitrilo



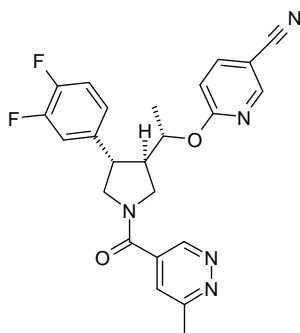
Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 6-((S)-1-[(3R,4S)-4-(3,4-difluor-phenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-nicotinonitrilo (XII-B-8)
- ácido carboxílico: ácido 2-metil-pirimidina-5-carboxílico (producto comercial),

5 EM-ES m/e = 450,2 (M+H+).

Ejemplo 106

6-((S)-1-[(3R,4S)-4-(3,4-difluor-phenil)-1-(6-metil-piridazina-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-nicotinonitrilo



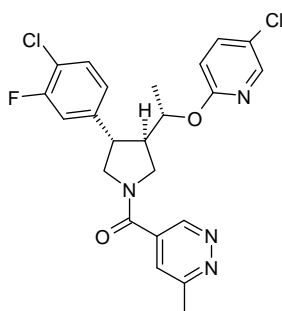
10 Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 6-((S)-1-[(3R,4S)-4-(3,4-difluor-phenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-nicotinonitrilo (XII-B-8)
- ácido carboxílico: ácido 6-metil-piridazina-4-carboxílico (descrito anteriormente),

EM-ES m/e = 450,1 (M+H+).

15 Ejemplo 107

{{(3S,4R)-3-(4-cloro-3-fluor-phenil)-4-[(S)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-(6-metil-piridazin-4-il)-metanona



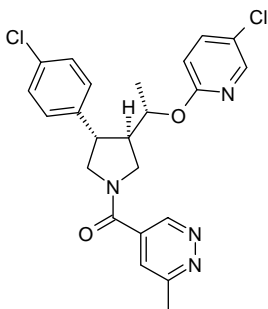
Condensación según el procedimiento general I:

- 20
- compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-((S)-1-[(3R,4S)-4-(4-cloro-3-fluor-phenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-piridina (XII-B-9)
 - ácido carboxílico: ácido 6-metil-piridazina-4-carboxílico (descrito anteriormente),

EM-ES m/e = 475,0 (M+H+).

Ejemplo 108

25 {{(3S,4R)-3-(4-cloro-phenil)-4-[(S)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-(6-metil-piridazin-4-il)-metanona



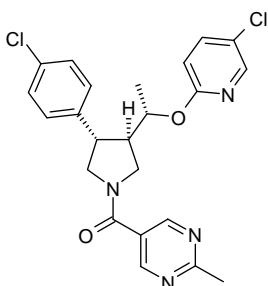
Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-((S)-1-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-piridina (XII-B-11)
- ácido carboxílico: ácido 6-metil-piridazina-4-carboxílico (descrito anteriormente),

5 EM-ES m/e = 457,2 (M+H+).

Ejemplo 109

((3S,4R)-3-(4-cloro-fenil)-4-[(S)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il)-(2-metil-pirimidin-5-il)-metanona



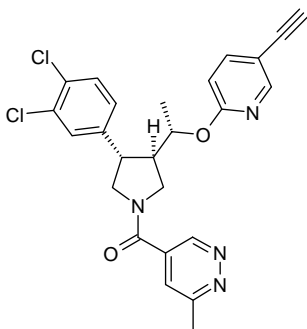
10 Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-((S)-1-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-piridina (XII-B-11)
- ácido carboxílico: ácido 2-metil-pirimidina-5-carboxílico (producto comercial),

EM-ES m/e = 457,3 (M+H+).

Ejemplo 110

((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-etinil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il)-(6-metil-piridazin-4-il)-metanona



a) 2-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-bromo-piridina

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo aplicando el procedimiento general de la reacción de Mitsunobu entre el (SR)-1-[(3RS,4RS)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (descrito anteriormente) y 5-bromo-piridin-2-ol. EM-ES m/e = 507,0 (M+H+).

b) 2-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-trimetilsilaniletinil-piridina

A una suspensión de la 2-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-bromo-piridina (128 mg, 0,253 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) (53 mg, 0,076 mmoles), trifenilfosfina (16,6 mg, 0,0632 mmoles) y CuI (11 mg, 0,0578 mmoles) en THF (3 ml) y dietilamina (1,5 ml) se le añade en atmósfera de Ar el etiniltrimetilsilano (0,108 ml, 0,759 mmoles). Se calienta la mezcla a 85°C durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa de cloruro amónico dos veces. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico anhidro y, después de la filtración, se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice (DCM), obteniéndose 89,5 mg (68 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 523,3 (M+H+).

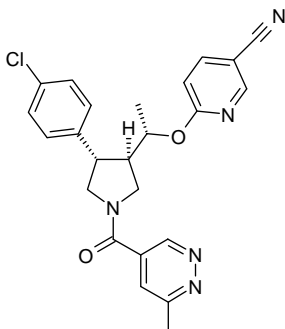
c) 2-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-etinil-piridina

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo aplicando el procedimiento general IV para la reacción de desbencilación. Tiene lugar simultáneamente una desililación. EM-ES m/e = 361,1 (M+H+).

- 5 d) [(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-etinil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il]-(6-metil-piridazin-4-il)-metanona
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca aplicando el procedimiento general I para la reacción de amidación entre la 2-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-etinil-piridina y el ácido 6-metil-piridazina-4-carboxílico. EM-ES m/e = 481,2 (M+H+).

10 **Ejemplo 111**

6-[(S)-1-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(6-metil-piridazina-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo

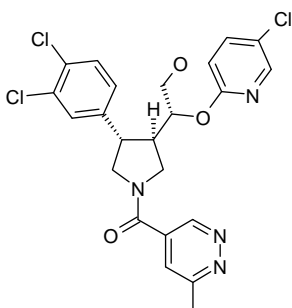


Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 6-[(S)-1-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (XII-B-12)
15 - ácido carboxílico: ácido 6-metil-piridazina-4-carboxílico (descrito anteriormente),
EM-ES m/e = 448,1 (M+H+).

Ejemplo 112

- 20 [(3R,4S)-3-[(R)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-2-hidroxi-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(6-metil-piridazin-4-il)-metanona



a) (S)-4-bencil-3-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-3-carbonil]-oxazolidin-2-ona y (S)-4-bencil-3-[(3S,4R)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-3-carbonil]-oxazolidin-2-ona

- 25 A una solución del ácido (3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-3-carboxílico (descrito anteriormente) (13,39 g, 0,038 moles) en THF (200 ml) se le añaden sucesivamente a -20°C la trietilamina (13,32 ml, 0,096 moles) y cloruro de pivaloilo (11,76 ml, 0,096 moles). Se continúa la agitación a la misma temperatura durante dos horas y a esta mezcla se le añaden la (S)-4-bencil-oxazolidin-2-ona (8,13 g, 0,046 moles) y cloruro de litio (1,94 g, 0,046 moles). Se calienta gradualmente la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se lava con agua dos veces y con una solución saturada de bicarbonato sódico. Se separa la fase orgánica, se seca con Na₂SO₄ y se concentra con vacío. Se separan los dos diastereoisómeros por cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H, 1:2), obteniéndose la (S)-4-bencil-3-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-3-carbonil]-oxazolidin-2-ona 9,47 g (49 %) en forma de sólido blanco; EM-ES m/e = 509,3 (M+H+) y la (S)-4-bencil-3-[(3S,4R)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-3-carbonil]-oxazolidin-2-ona 9,40 g (48 %) en forma de sólido blanco; EM-ES m/e = 509,3 (M+H+).

b) metoxi-metil-amida del ácido (3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-3-carboxílico

- 40 A una suspensión del clorhidrato de la N,O-dimetilhidroxilamina (3,61 g, 0,037 moles) en DCM (40 ml) se le añade por goteo a t.amb. el trimetil-aluminio (solución 2,0M en heptano, 18,5 ml, 0,037 moles) y se continúa la agitación durante una hora. A esta mezcla se le añade una solución de (S)-4-bencil-3-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-3-carbonil]-oxazolidin-2-ona (9,47 g, 0,0186 moles) en DCM (50 ml) durante 10 minutos. Se continúa la agitación durante tres horas. Se interrumpe la reacción por adición de una solución acuosa de tartrato sódico-

potásico y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H, 2:3) se obtienen 6,58 g (90 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo; EM-ES m/e = 393,1 (M+H⁺).

5

c) (3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-3-carbaldehído

A una solución de la metoxi-metil-amida del ácido (3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-3-carboxílico (6,58 g, 0,017 moles) en THF (100 ml) se le añaden por goteo a 0°C 16 ml (0,017 moles) de hidruro de litio y aluminio (1,0M en THF) y se agita durante una hora. Se interrumpe la reacción con una solución acuosa de cloruro amónico y se extrae la mezcla con acetato de etilo dos veces. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con una mezcla de heptano y acetato de etilo (3:2), obteniéndose 5,21 g (93 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 334,2 (M+H⁺).

10

d) (3S,4R)-1-bencil-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-vinil-pirrolidina

A una suspensión del yoduro de metiltrifenilfosfonio (5,53 g, 0,0136 moles) en THF (50 ml) se le añade por goteo a 0°C el n-BuLi (1,6N en heptano, 6,5 ml, 0,0104 moles) y se agita durante una hora. A esta mezcla reaccionante se le añade por goteo a 0°C una solución del (3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-3-carbaldehído 2,68 g (0,008 moles) en THF (15 ml) y se agita durante una hora más. Se interrumpe la reacción con una solución acuosa de cloruro amónico y se extrae con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con una mezcla de heptano y acetato de etilo (4:1), obteniéndose 2,12 g (80 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 332,1 (M+H⁺).

20

f) (S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etanol

Se disuelve el (DHQ)2PHAL (452 mg, 0,6 mmoles) en MeCN (20 ml), t-BuOH (28 ml) y agua (12 ml). A esta solución se le añade el OsO₄ (73 mg, 0,3 mmoles) y se agita la mezcla resultante durante 30 minutos. A esta solución se le añaden a temperatura ambiente el NMO (solución acuosa al 50 %, 1,47 ml, 7 mmoles) y (3S,4R)-1-bencil-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-vinil-pirrolidina (1,93 g, 5,8 mmoles) en forma de solución en MeCN (20 ml) a temperatura ambiente. Se agita vigorosamente la totalidad de la mezcla durante 80 minutos. Se interrumpe la reacción por adición de una solución acuosa sat. de Na₂SO₃ (10 ml). Se concentra la mezcla con vacío, se diluye con AcOEt y se lava con salmuera. Se separa la fase acuosa, se extrae dos veces con AcOEt. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con DCM y después con acetona, obteniéndose 1,85 g de una mezcla de los dioles en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 366,0 (M+H⁺).

35

Se disuelve el residuo en DCM (30 ml) y después se le añaden a temperatura ambiente el TBDMSCI (915 mg, 6 mmoles), la base de Hunig (1,29 ml, 8 mmoles) y después el DMAP (124 mg) y se agita la mezcla resultante durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se lava tres veces con una solución acuosa de cloruro amónico. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico y, después de la filtración, se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con una mezcla de heptano y acetato de etilo (de 4:1 a 3:1), obteniéndose 1,64 g (67 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente marrón; EM-ES m/e = 480,2 (M+H⁺).

40

g) 2-[(R)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etoxi]-5-cloro-piridina

Se suspenden el (S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etanol (17) y la PPh₃ (PPh₃ fijada sobre polímero, 3 mmoles de PPh₃/g de resina) (614 mg, 1,87 mmoles) en THF (10 ml). A la mezcla se le añaden el 5-cloro-piridin-2-ol (0,243 g, 1,87 mmoles) y después el DBAD (0,431 g, 1,87 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 45°C durante una noche. Se diluye la mezcla con acetato de etilo, se filtra a través de Celite y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H, 1:15), obteniéndose 571 mg (77 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM-ES m/e = 593,3 (M+H⁺).

50

h) 2-[(R)-2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-1-[(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-cloro-piridina

A una solución de la 2-[(R)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etoxi]-5-cloro-piridina (570 mg, 0,96 mmoles) en tolueno (4 ml) se le añaden sucesivamente 0,31 ml (2,89 mmoles) de cloroformiato de 1-cloroetilo y 0,491 ml (2,89 mmoles) de la base de Hunig y se calienta la mezcla a 100°C durante 40 minutos, después se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en metanol (5 ml) y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra la mezcla con vacío y se diluye con acetato de etilo, después se lava dos veces con una solución acuosa de bicarbonato sódico. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico y, después de la filtración, se concentra con vacío, obteniéndose 0,40 g (83 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente marrón. EM-ES m/e = 501,2 (M+H⁺).

60

i) [(3R,4S)-3-[(R)-2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-1-(5-cloro-piridin-2-il)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(6-metil-piridazin-4-il)-metanona

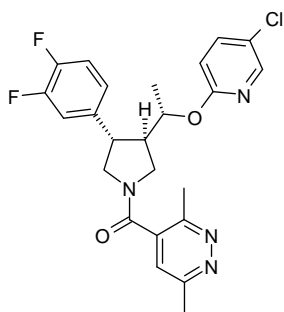
A una solución de 2-[(R)-2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-1-[(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-cloro-piridina (220 mg) en DMF (12 ml) se le añaden a -20°C la base de Hunig (0,132 ml, 0,78 mmoles), después el HATU (202 mg) y a continuación el ácido 6-metil-piridazina-4-carboxílico (0,78 mmoles, descrito anteriormente). Se diluye la mezcla con acetato de etilo y se lava tres veces con una solución acuosa de cloruro amónico y una solución acuosa de bicarbonato sódico. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico y, después de la filtración, se concentra con vacío. Se purifica el residuo por CCF (SiO₂, MeOH/DCM, 1:10), obteniéndose 74 mg (27 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 623,3 (M+H+).

j) [(3R,4S)-3-[(R)-1-(5-cloro-piridin-2-il)-2-hidroxi-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(2-metil-pirimidin-5-il)-metanona

A una solución de [(3R,4S)-3-[(R)-2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-1-(5-cloro-piridin-2-il)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(6-metil-piridazin-4-il)-metanona (0,074 g, 0,119 mmoles) en THF (4 ml) se le añaden 0,014 ml (0,24 mmoles) de ácido acético y 0,119 ml de TBAF (1,0M en THF). Se agita la mezcla reaccionante durante una noche a temperatura ambiente. Se diluye la mezcla con acetato de etilo y se lava sucesivamente con agua y una solución acuosa de bicarbonato sódico. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico y, después de la filtración, se concentra con vacío. Se purifica el residuo por CCF (SiO₂, MeOH/DCM, 1:10), obteniéndose 55 mg (91 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 507,1 (M+H+).

Ejemplo 113

[(3R,4S)-3-[(S)-1-(5-cloro-piridin-2-il)-etil]-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3,6-dimetil-piridazin-4-il)-metanona

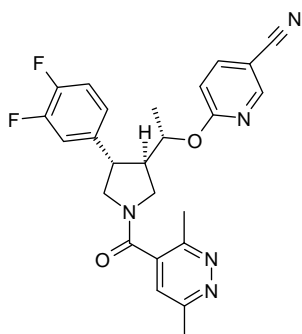


Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-[(S)-1-[(3R,4S)-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-7)
- ácido carboxílico: ácido 3,6-dimetil-piridazina-4-carboxílico (obtenido por hidrólisis del éster etílico, producto comercial), EM-ES m/e = 473,1 (M+H+).

Ejemplo 114

6-[(S)-1-[(3R,4S)-4-(3,4-difluor-fenil)-1-(3,6-dimetil-piridazina-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo

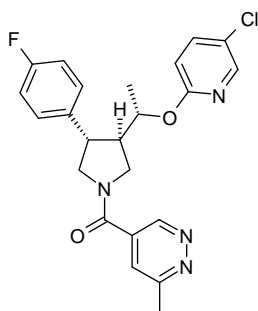


Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 6-[(S)-1-[(3R,4S)-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (XII-B-8)
- ácido carboxílico: ácido 3,6-dimetil-piridazina-4-carboxílico (obtenido por hidrólisis del éster etílico, producto comercial), EM-ES m/e = 464,2 (M+H+).

Ejemplo 115

[(3R,4S)-3-[(S)-1-(5-cloro-piridin-2-il)-etil]-4-(4-fluor-fenil)-pirrolidin-1-il]-(6-metil-piridazin-4-il)-metanona



Condensación según el procedimiento general I:

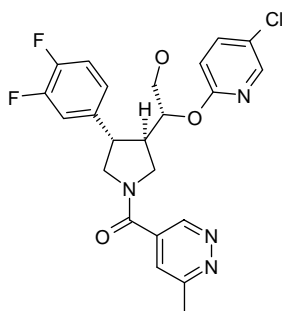
- compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-((S)-1-[(3R,4S)-4-(4-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-piridina (XII-B-13)

- ácido carboxílico: ácido 6-metil-piridazina-4-carboxílico (descrito anteriormente),

5 EM-ES m/e = 441,2 (M+H+).

Ejemplo 116

[(3R,4S)-3-[(R)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-2-hidroxi-etil]-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidin-1-il]-(6-metil-piridazin-4-il)-metanona



10

a) ácido (3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidina-3-carboxílico

A una solución de la N-(metoximetil)-N-(fenilmetil)-N-(trimetilsilil)metilamina (48,3 g, 204 mmoles) y ácido (E)-3-(3,4-difluor-fenil)-acrílico (15 g, 81,5 mmoles) en THF (200 ml) se le añade a 0°C el ácido trifluoracético (0,312 ml, 0,0041 moles). Se calienta la mezcla gradualmente a temperatura ambiente y se agita durante una noche. Se concentra con vacío, se diluye el residuo con n-heptano (500 ml) y después se agita vigorosamente durante 1 hora. Se recoge el precipitado blanco resultante y se lava con heptano, obteniéndose 26 g (100 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM m/e = 318,1 (M+H+).

15

b) (S)-4-bencil-3-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidina-3-carbonil]-oxazolidin-2-ona

A una solución del ácido (3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidina-3-carboxílico (25 g, 78,8 mmoles) en THF (350 ml) se le añaden sucesivamente a -20°C la trietilamina (27,45 ml, 197 mmoles) y cloruro de pivaloilo (24,2 ml, 197 mmoles). Se continúa la agitación a la misma temperatura durante dos horas y a esta mezcla se le añade la (S)-4-bencil-oxazolidin-2-ona (14,7 g, 82,7 mmoles) y cloruro de litio (3,67 g, 86,7 mmoles). Se calienta gradualmente la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se lava con agua dos veces y una solución saturada de bicarbonato sódico. Se separa la fase orgánica, se seca con Na₂SO₄ y se concentra con vacío. Se separan los dos diastereoisómeros por cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H, 15:85), obteniéndose la (S)-4-bencil-3-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidina-3-carbonil]-oxazolidin-2-ona 18 g (48 %) en forma de sólido blanco. EM m/e = 477,1 (M+H+).

25

c) metoxi-metil-amida del ácido (3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidina-3-carboxílico

A una suspensión del clorhidrato de la N,O-dimetilhidroxilamina (7,82 g, 80,6 mmoles) en DCM (130 ml) se le añade por goteo a t.amb. el trimetil-aluminio (solución 2,0M en heptano, 40,3 ml, 80,6 mmoles) y se continúa la agitación durante una hora. A esta mezcla se le añade una solución de la (S)-4-bencil-3-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidina-3-carbonil]-oxazolidin-2-ona (19,2 g, 40,3 mmoles) en DCM (100 ml) durante 10 minutos. Se continúa la agitación durante tres horas. Se interrumpe la reacción por adición de una solución acuosa de tartrato sódico-potásico y se extrae con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H, 15:85) se obtienen 13 g (90 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 361,2 (M+H+).

35

d) (3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidina-3-carbaldehído

A una solución de la metoxi-metil-amida del ácido (3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidina-3-carboxílico (3,24 g, 9 mmoles) en THF (60 ml) se le añaden por goteo a 0°C 9 ml (9 mmoles) de hidruro de litio y aluminio (1,0M en THF) y se agita durante una hora. Se interrumpe la reacción con una solución acuosa de cloruro amónico y se extrae

40

dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con una mezcla de heptano y acetato de etilo (3:2), obteniéndose 2,7 g (99 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 302,1 (M+H+).

5 e) (3S,4R)-1-bencil-3-(3,4-difluor-fenil)-4-vinil-pirrolidina

A una suspensión del yoduro de metiltrifenilfosfonio (6,35 g, 15,6 mmoles) en THF (60 ml) se le añade por goteo a 0°C el n-BuLi (1,6N en heptano, 7,4 ml, 0,0119 moles) y se agita durante una hora. A la mezcla reaccionante se le añade por goteo a 0°C una solución del (3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidina-3-carbaldehído 2,77 g (9,2 mmoles) en THF (15 ml) y se agita durante una hora más. Se interrumpe la reacción con una solución acuosa de cloruro amónico y se extrae con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con una mezcla de heptano y acetato de etilo (7:3), obteniéndose 1,7 g (62 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo EM-ES m/e = 300,1 (M+H+).

15 f) (S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etanol

Se disuelve el (DHQ)2PHAL (178 mg, 0,2 mmoles) en MeCN (20 ml), t-BuOH (28 ml) y agua (12 ml). A esta solución se le añade el OsO₄ (29 mg, 0,114 mmoles) y se agita la mezcla resultante durante 30 minutos. A esta solución se le añaden a temperatura ambiente el NMO (solución acuosa al 50 %, 1,44 ml, 7 mmoles) y la (3S,4R)-1-bencil-3-(3,4-difluor-fenil)-4-vinil-pirrolidina (1,707 g, 6 mmoles) en forma de solución en MeCN (20 ml). Se agita vigorosamente la totalidad de la mezcla durante 3 horas. Se interrumpe la reacción por adición de una solución acuosa sat. de Na₂SO₃ (10 ml). Se concentra la mezcla con vacío, se diluye con AcOEt y se lava con salmuera. Se separa la fase acuosa, se extrae dos veces con AcOEt. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con DCM y después con acetona, obteniéndose 1,97 g de una mezcla de los dioles en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 334,2 (M+H+).

Se disuelve el residuo en DCM (10 ml) y a continuación se le añaden sucesivamente a temperatura ambiente el TBDMSCI (1,247 g, 8 mmoles), la base de Hunig (2 ml, 12 mmoles) y el DMAP (144 mg, 1 mmol) y se agita la mezcla resultante durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se lava tres veces con una solución acuosa de cloruro amónico. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico y, después de la filtración, se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de heptano y acetato de etilo (4:1), obteniéndose 1,49 g (56 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 448,3 (M+H+).

35 g) 2-[(R)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etoxi]-5-cloro-piridina

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento general de la reacción de Mitsunobu empleando el (S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etanol y el 5-cloro-piridin-2-ol. EM-ES m/e = 559,2 (M+H+).

40 h) 2-[(R)-2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-1-[(3R,4S)-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-cloro-piridina

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento general IV de la reacción de desbencilación. EM-ES m/e = 469,2 (M+H+).

45 i) [(3R,4S)-3-[(R)-2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidin-1-il]-(6-metil-piridazin-4-il)-metanona

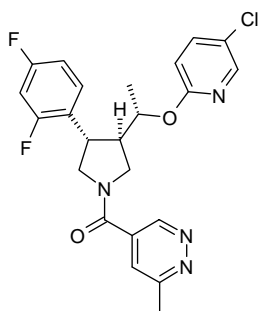
Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento general I de la amidación entre la 2-[(R)-2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-1-[(3R,4S)-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-cloro-piridina y el ácido 6-metil-piridazina-4-carboxílico. EM-ES m/e = 589,1 (M+H+).

50 j) [(3R,4S)-3-[(R)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-2-hidroxi-etil]-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidin-1-il]-(2-metil-pirimidin-5-il)-metanona

A una solución de la [(3R,4S)-3-[(R)-2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidin-1-il]-(6-metil-piridazin-4-il)-metanona (0,050 g, 0,085 mmoles) en THF (4 ml) se le añaden 0,10 ml de TBAF (1,0M en THF). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se diluye la mezcla con acetato de etilo y se lava sucesivamente con agua y una solución acuosa de bicarbonato sódico. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico y, después de la filtración, se concentra con vacío. Se purifica el residuo por CCF (SiO₂, MeOH/DCM, 1:10), obteniéndose 40 mg (84 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 475,1 (M+H+).

Ejemplo 117

[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(2,4-difluor-fenil)-pirrolidin-1-il]-(6-metil-piridazin-4-il)-metanona



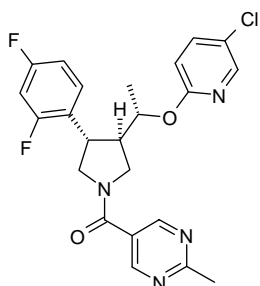
Condensación según el procedimiento general I:

- compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(2,4-difluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-14)

5 - ácido carboxílico: ácido 6-metil-piridazina-4-carboxílico (descrito anteriormente), EM-ES m/e = 459,3 (M+H+).

Ejemplo 118

[(3R,4S)-3-[(S)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(2,4-difluor-fenil)-pirrolidin-1-il]-(2-metil-pirimidin-5-il)-metanona

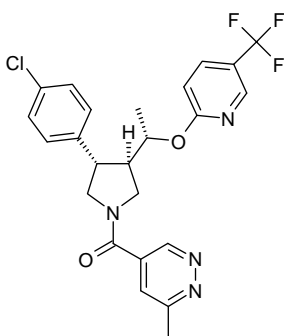


10 Condensación según el procedimiento general I:
- compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(2,4-difluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XII-B-14)

15 - ácido carboxílico: ácido 2-metil-pirimidina-5-carboxílico (producto comercial),
EM-ES m/e = 459,3 (M+H+).

Ejemplo 119

{(3S,4R)-3-(4-cloro-fenil)-4-[(S)-1-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-(6-metil-piridazin-4-il)-metanona

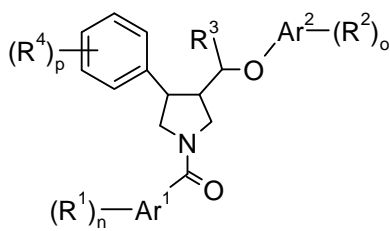


20 Condensación según el procedimiento general I:
- compuesto intermedio pirrolidina: 2-[(S)-1-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-trifluorometil-piridina (XII-B-15)
- ácido carboxílico: ácido 6-metil-piridazina-4-carboxílico (producto comercial),
EM-ES m/e = 491,2(M+H+).

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



en la que

- 5 Ar1 es arilo o un heteroarilo de cinco o seis eslabones;
 Ar2 es arilo o un heteroarilo de cinco o seis eslabones;
 R1 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alcoxi C1-C8, alquilo C1-C8 sustituido por halógeno, alcoxi C1-C8 sustituido por halógeno, S-alquilo C1-C8, -S(O)2-alquilo C1-C8, -S(O)2-di(alquilo C1-C8)-amino, -(CH2)qR, ciano, amino, mono- o di-(alquilo C1-C8)-amino, NHC(O)-alquilo C1-C8, cicloalquilo o es un heteroarilo de
 10 cinco eslabones, opcionalmente sustituido por alquilo C1-C8; en el que R es ciano, di(alquilo C1-C8)-amino o pirrolidin-1-ilo;
 R2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alquilo C1-C8 sustituido por halógeno o ciano;
 R3 es hidrógeno o alquilo C1-C8 o CH2OH;
 R4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alquilo C1-C8 sustituido por halógeno o ciano;
 15 n es el número 1, 2 ó 3; en caso de que n sea el número 2 ó 3, R1 puede ser igual o diferente;
 o es el número 1, 2 ó 3; en caso de que o sea el número 2 ó 3, R2 puede ser igual o diferente;
 p es el número 1, 2 ó 3; en caso de que p sea el número 2 ó 3, R4 puede ser igual o diferente;
 q es el número 1 ó 2;
 o a una sal farmacéuticamente activa del mismo; incluyendo los diastereoisómeros y enantiómeros individuales del
 20 compuesto de la fórmula (I) así como las mezclas racémicas y no racémicas de los mismos.

2. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que Ar1 es fenilo.

3. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 2, en donde los compuestos son:
 25 4-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-benzonitrilo
 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-oxazol-5-il-benzoil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo
 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoil]-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nico-
 tinonitrilo
 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoil]-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nico-
 30 tinonitrilo
 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-[1,3,4]oxadiazol-2-il-benzoil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo
 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-(4-ciano-2-fluor-benzoil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo o
 {(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il]-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-
 5-il)-fenil]-metanona.

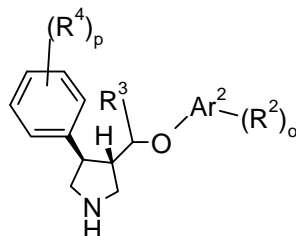
4. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que Ar1 es piridin-4-ilo.

5. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 4, cuyos compuestos son:
 40 [(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(2-metil-piridin-4-il)-metanona o
 (2-cloro-piridin-4-il)-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-
 metanona.

6. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que Ar1 es piridin-3-ilo.

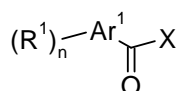
7. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 6, cuyos compuestos son:
 45 [(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(6-metil-piridin-3-il)-metanona
 [(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-
 metanona
 [(3S,4R)-3-[(R)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-metanona
 50 [(3R,4S)-3-[(S)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-metanona
 5-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-piridina-2-carbonitrilo
 [(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(6-dimetilaminometil-piridin-3-il)-
 metanona
 [(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(6-metilsulfanil-piridin-3-il)-
 55 metanona
 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(6-ciano-piridina-3-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo

- 5-[(3S,4R)-3-[(R)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-piridina-2-carbonitrilo
 5-[(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-trifluormetil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidina-1-carbonil]-piridina-2-carbonitrilo
 dimetilamida del ácido 5-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-ciano-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-piridina-2-sulfónico
 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(6-pirazol-1-il-piridina-3-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo
 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(6-metanosulfonil-piridina-3-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo
 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(6-imidazol-1-il-piridina-3-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo
 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(5-metil-piridina-3-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo
 10 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina-3-carbonil]-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo
 {(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-trifluormetil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-metanona
 (6-cloro-piridin-3-il)-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-trifluormetil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-metanona o
 15 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(6-etil-5-metil-piridina-3-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo.
8. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que Ar¹ es un heteroarilo de cinco eslabones.
- 20 9. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 8, cuyo compuesto es la [(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(1-ciclopropil-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-metanona.
10. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que Ar¹ es pirimidina.
- 25 11. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 10, dichos compuestos son:
 [(3R,4S)-3-[(S)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(2-metil-pirimidin-5-il)-metanona
 5-[(3S,4R)-3-[(R)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-pirimidina-2-carbonitrilo o
 (2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-trifluormetil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-metanona.
- 30 12. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que Ar¹ es piridazinilo.
13. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 12, cuyos compuestos son:
 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(6-metil-piridazina-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo
 35 [(3R,4S)-3-[(S)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-difluor-fenil)-pirrolidin-1-il]-(6-metil-piridazin-4-il)-metanona
 {(3S,4R)-3-(4-cloro-3-fluor-fenil)-4-[(S)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-(6-metil-piridazin-4-il)-metanona
 6-[(S)-1-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(6-metil-piridazina-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo
 [(3R,4S)-3-[(R)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-2-hidroxi-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(6-metil-piridazin-4-il)-metanona
 40 [(3R,4S)-3-[(S)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(4-fluor-fenil)-pirrolidin-1-il]-(6-metil-piridazin-4-il)-metanona
 {(3S,4R)-3-(4-cloro-fenil)-4-[(S)-1-(5-trifluormetil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-(6-metil-piridazin-4-il)-metanona.
14. Un proceso para la obtención del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, cuyo proceso consiste en:
- 45 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

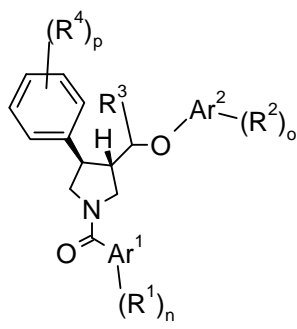


VII-1

con un compuesto de la fórmula

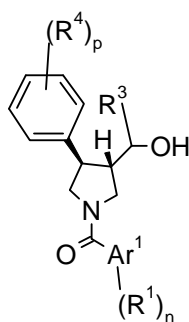


para formar un compuesto de la fórmula



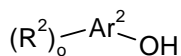
en donde las definiciones tienen los mismos significados definidos en la reivindicación 1 y X es halógeno, con preferencia cloro o hidroxilo, o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

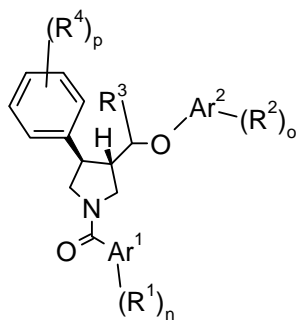


5

con un compuesto de la fórmula



para formar un compuesto de la fórmula



10 y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

15 15. Un medicamento que contiene uno o más compuestos reivindicados en una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 16. Un medicamento según la reivindicación 15 para el tratamiento de la depresión, el dolor, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad o el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).

20 17. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la depresión, el dolor, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad o el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).