



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 368 697**

51 Int. Cl.:
C07D 207/14 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08842890 .9**
96 Fecha de presentación : **23.10.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2203422**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.07.2010**

54 Título: **Compuestos de fenilpirrolidinas.**

30 Prioridad: **25.10.2007 ES 200702800**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.11.2011

73 Titular/es: **FERRER INTERNACIONAL, S.A.**
Gran Via Carles III, 94
08028 Barcelona, ES

72 Inventor/es: **Falcó, José;**
Palomer, Albert y
Guglietta, Antonio

74 Agente: **Civanto Villar, Alicia**

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

Compuestos de fenilpirrolidina.

5 Sector de la técnica

La presente invención pertenece al sector de la técnica de los compuestos con actividad sobre los receptores de la melatonina, específicamente fenilpirrolidinas, y más específicamente 1-(3-alcoxi-fenil)-pirrolidin-3-il-aminas aciladas.

10 Estado de la técnica

El insomnio es el desorden del sueño más común, afectando al 20-40% de los adultos, con una incidencia creciente con la edad. El insomnio posee muchas causas. Una de ellas es la interrupción del ciclo normal de vigilia- sueño. Esta asincronía puede resultar en cambios patológicos. Un tratamiento terapéutico potencial que permita subsanar dicho efecto consiste en la resincronización del ciclo vigilia-sueño mediante la modulación del sistema melatoninérgico (Li-Qiang Sun, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2005, 15, 1345-49).

La melatonina es una hormona segregada en la glándula pineal responsable de la información fotoperiódica, del control del ciclo circadiano en mamíferos y de la modulación de la fisiología de la retina. La síntesis de la melatonina y su secreción durante la noche están controladas por el núcleo supraquiasmático y sincronizadas por la luz medioambiental (Osamu Uchikawa *et al.*, J. Med. Chem. 2002, 45, 4222-39; Pandi-Perumal *et al.*, Nature Clinical Practice 2007, 3 (4), 221-228).

La segregación de la melatonina en humanos ocurre simultáneamente al sueño nocturno, y el incremento en los niveles de melatonina se correlaciona con el incremento en la propensión al sueño durante el anochecer.

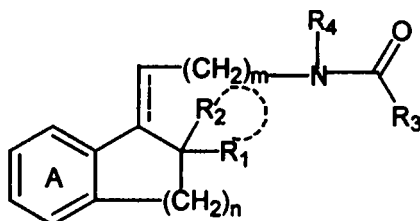
En humanos, las aplicaciones clínicas de la melatonina van desde el tratamiento del síndrome del retraso en el sueño hasta el tratamiento del “jet lag”, pasando por el tratamiento aplicado a trabajos nocturnos y como hipnótico propiamente dicho.

Los receptores de melatonina se han clasificado como MT1, MT2 y MT3, basándose en perfiles farmacológicos. El receptor MT1 está localizado en el Sistema Nervioso Central hipotalámico, mientras que el receptor MT2 se distribuye en el Sistema Nervioso Central y en la retina. Se ha descrito la presencia de receptores MT1 y MT2 a nivel periférico. Los receptores MT1 y MT2 están involucrados en gran cantidad de patologías, siendo las más representativas la depresión, el stress, las alteraciones del sueño, la ansiedad, los trastornos afectivos estacionales, la patología cardiovascular, la patología del sistema digestivo, el insomnio o la fatiga debidos al “jet lag”, la esquizofrenia, los ataques de pánico, la melancolía, las alteraciones del apetito, la obesidad, el insomnio, las enfermedades psicóticas, la epilepsia, la diabetes, la enfermedad de Parkinson, la demencia senil, las alteraciones asociadas con el envejecimiento normal o patológico, la migraña, la pérdida de memoria, la enfermedad de Alzheimer y las alteraciones de la circulación cerebral. El receptor MT3 ha sido recientemente caracterizado como el homólogo del enzima quinona reductasa-2 (QR2). MT1 y MT2 son receptores acoplados a proteína G (GPCR) cuya estimulación por un agonista conduce a una disminución en la actividad adenilato ciclasa y una consecuente disminución en el cAMP intracelular.

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2002) 4381-4384 revela (S)-n-[1-(3)-metoxi-fenil]-pirrolidina-3-il] butiramida que tiene buena afinidad con los receptores MT1 y MT2, pero la misma actividad vasoconstrictora, como la melatonina en sí en un ensayo llevado a cabo con arterias caudales de rata.

Las patentes US 4600723 y US 4665086 preconizan el uso de la melatonina para minimizar las alteraciones de los ritmos circadianos que se producen por el cambio de horarios laborales del día a la noche o del paso rápido a través de varias zonas horarias en avión (“jet lag”). Diversas familias de compuestos con actividad melatoninérgica han sido descritas en los documentos de patente EP 848699B1, US 5276051, US 5308866, US 5633276, US 5708005, US 6034239 (ramelteón), US 6143789, US 6310074, US 6583319, US 6737431, US 6908931, US 7235550, WO 8901472, WO 01/02392 y WO 2005062992.

La solicitud de patente WO 9608466 describe compuestos de indano como ligandos de los receptores de la melatonina pertenecientes a la fórmula:



donde los sustituyentes R₁, R₂, R₃ y R₄ y las variables A, m y n tienen los significados allí descritos.

ES 2 368 697 T3

El ramelteón, N-[2-[(8S)-1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida, ha sido el primer agonista de melatonina introducido en terapéutica. Está indicado en insomnio y su mecanismo de acción se basa en el agonismo de los receptores MT1 y MT2.

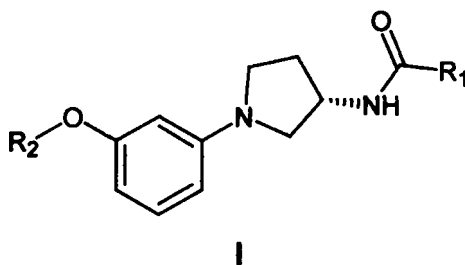
5 El ramelteón es un compuesto no selectivo frente a MT1 y MT2, y selectivo frente a otros receptores a nivel central y periférico. La K_i es de 0.014 nM para MT1 y 0.045 nM para MT2. Presenta una buena absorción pero experimenta un efecto metabólico de primer paso importante. Se biotransforma en cuatro metabolitos, siendo uno de ellos, el M-II, activo y con un volumen de distribución importante. La eliminación del ramelteón es del 88%.

10 La investigación de nuevos agonistas de la melatonina útiles en el tratamiento del insomnio responde a una necesidad sanitaria fundamental, estando justificado por consiguiente seguir con la investigación de compuestos con propiedades mejoradas.

Así, la presente invención se dirige a nuevas 1-(3-alcóxi-fenil)-pirrolidin-3-il-aminas adiadadas activas frente a los 15 receptores de la melatonina, en particular los receptores MT1 y MT2. En consecuencia, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento y prevención de todas aquellas enfermedades mediadas por los receptores MT1 y MT2. Son ejemplos no limitativos de las alteraciones melatoninérgicas la depresión, el stress, las alteraciones del sueño, la ansiedad, los trastornos afectivos estacionales, la patología cardiovascular, la patología del sistema digestivo, el insomnio o la fatiga debidos al "jet lag", la esquizofrenia, los ataques de pánico, la melancolía, las alteraciones del 20 apetito, la obesidad, el insomnio, las enfermedades psicóticas, la epilepsia, la diabetes, la enfermedad de Parkinson, la demencia senil, las alteraciones asociadas con el envejecimiento normal o patológico, la migraña, la pérdida de memoria, la enfermedad de Alzheimer y las alteraciones de la circulación cerebral.

Descripción detallada de la invención

25 La presente invención se refiere a compuestos de fenilpirrolidina de fórmula general I



Elegidos del grupo consistente en:

- 1) (S)-N-[1-(3-metoxi-fenil)-pirrolidin-3-il]-2,2-dimetil-propionamida;
- 2) (S)-N-[1-(3-metoxi-fenil)-pirrolidin-3-il]-isobutiramida;
- 3) (S)-N-[1-(3-metoxi-fenil)-pirrolidin-3-il]-propionamida;
- 4) (S)-N-[1-(3-metoxi-fenil)-pirrolidin-3-il]-acetamida;
- 5) (S)-N-[1-(3-metoxi-fenil)-pirrolidin-3-il]-ciclopropanocarboxamida;
- 6) (S)-N-[1-(3-metoxi-fenil)-pirrolidin-3-il]-pentanamida;
- 7) (S)-N-[1-(3-metoxi-fenil)-pirrolidin-3-il]-3-metil-butiramida;
- 8) (S)-[1-(3-metoxi-fenil)-pirrolidin-3-il]-carbamato de metilo;
- 9) (S)-[1-(3-metoxi-fenil)-pirrolidin-3-il]-carbamato de etilo;
- 10) (S)-2,2,2-trifluoro-N-[1-(3-metoxi-fenil)-pirrolidin-3-il]-acetamida;
- 11) (S)-2-fluoro-N-[1-(3-metoxi-fenil)-pirrolidin-3-il]-propionamida; y
- 12) (S)-3-[1-(3-metoxi-fenil)-pirrolidin-3-il]-1-etilurea;

y sus sales e hidratos farmacéuticamente aceptables.

Las sales farmacéuticamente aceptables son las sales que pueden administrarse a un paciente, tal como un mamífero (por ejemplo, sales que tienen seguridad aceptable en mamíferos para una pauta de dosificación dada). Tales sales se pueden obtener de bases inorgánicas y orgánicas farmacéuticamente aceptables y de ácidos inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables. Las sales obtenidas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, cinc y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales obtenidas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas naturales y similares, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. Sales obtenidas a partir de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácido acético, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, canfosulfónico, cítrico, etanosulfónico, edisílico, fumárico, gentísico, glucónico, glucurónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, mélico, mandélico, metanosulfónico, mícico, naftalenosulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico, naftaleno-2,6-disulfónico, nicotínico, nítrico, orótico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico, xinafoico y similares. Se prefieren particularmente los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, maleico, naftaleno-1,5-disulfónico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

La Tabla 1 recoge el significado de los sustituyentes para cada compuesto:

TABLA 1

Ejemplo	R₁	R₂
1	tBu	Me
2	iPr	Me
3	Et	Me
4	Me	Me
5	cPr	Me
6	Bu	Me
7	iBu	Me
8	OMe	Me
9	OEt	Me
10	CF₃	Me
11	MeCHF	Me
12	EtNH	Me

Otro aspecto de la presente invención es aportar un compuesto de la invención para uso en el tratamiento o la prevención de las alteraciones melatoninérgicas. Dichas alteraciones melatoninérgicas se seleccionan de la depresión, el stress, las alteraciones del sueño, la ansiedad, los trastornos afectivos estacionales, la patología cardiovascular, la patología del sistema digestivo, el insomnio o la fatiga debidos al "jet lag", la esquizofrenia, los ataques de pánico, la melancolía, las alteraciones del apetito, la obesidad, el insomnio, las enfermedades psicóticas, la epilepsia, la diabetes, la enfermedad de Parkinson, la demencia senil, las alteraciones asociadas con el envejecimiento normal o patológico, la migraña, la pérdida de memoria, la enfermedad de Alzheimer y las alteraciones de la circulación cerebral.

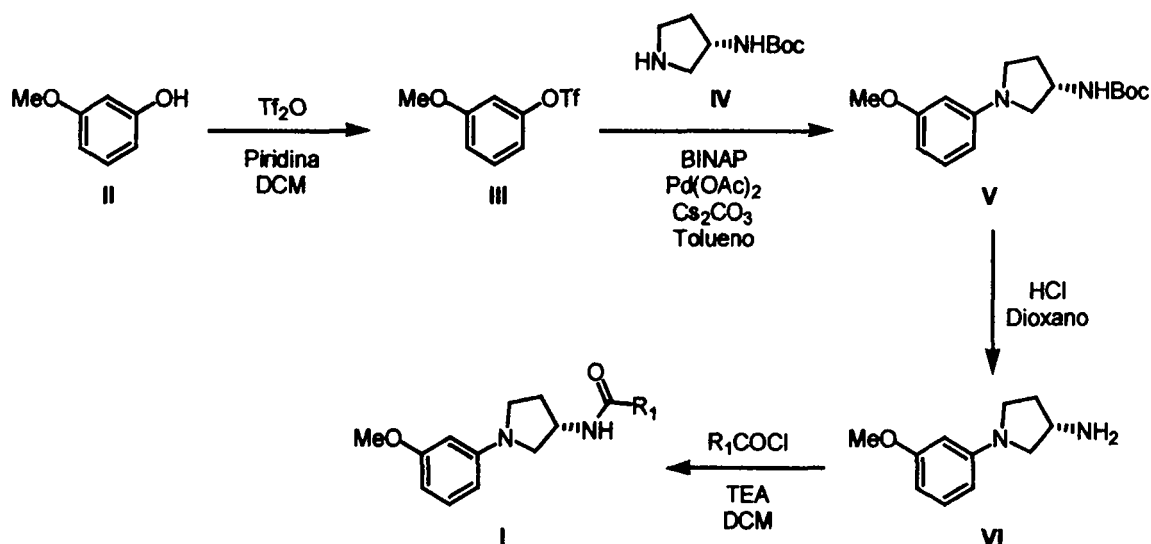
Otro aspecto de la presente invención es aportar composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la presente invención es aportar el uso de dichas composiciones farmacéuticas en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de las alteraciones melatoninérgicas. Dichas alteraciones melatoninérgicas se seleccionan de la depresión, el stress, las alteraciones del sueño, la ansiedad, los trastornos afectivos estacionales, la patología cardiovascular, la patología del sistema digestivo, el insomnio o la fatiga debidos al "jet

lag", la esquizofrenia, los ataques de pánico, la melancolía, las alteraciones del apetito, la obesidad, el insomnio, las enfermedades psicóticas, la epilepsia, la diabetes, la enfermedad de Parkinson, la demencia senil, las alteraciones asociadas con el envejecimiento normal o patológico, la migraña, la pérdida de memoria, la enfermedad de Alzheimer y las alteraciones de la circulación cerebral.

La obtención de compuestos de fórmula general I se describe en el siguiente Esquema 1, donde los sustituyentes R_1 y R_2 han sido descritos anteriormente, ilustrándose para $R_2 = \text{Me}$.

Esquema 1



El primer paso consiste en la activación del grupo hidroxilo presente en el 3-metoxifenol II. Dicho grupo hidroxilo se hace reaccionar con anhídrido triflico en piridina y diclorometano para obtener el correspondiente triflato III. El siguiente paso de síntesis consiste en una reacción de Buchwald entre el fenol activado III anterior y la aminopirrolidina protegida IV, la cual es comercialmente asequible. Dicha reacción, por sustitución del triflato, rinde la fenilpirrolidina V. La desprotección del grupo Boc presente en V en medio ácido rinde VI. Finalmente el último paso consiste en un acoplamiento usual entre la amina VI y cloruros de ácido, para rendir los compuestos I. Análogamente, cuando los productos finales I son ureas o carbamatos, los reactivos de acoplamiento son los isocianatos o cloroformatos apropiados respectivamente.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención incluyen aquéllas que son adecuadas para la administración oral, rectal y parenteral (incluyendo las vías subcutánea, intramuscular e intravenosa), si bien la vía más adecuada dependerá de la naturaleza y severidad de la patología que está siendo tratada. Con frecuencia, la vía de administración preferida para los compuestos de la presente invención es la vía oral.

Los principios activos se pueden mezclar con uno o más excipientes farmacéuticos siguiendo las técnicas farmacéuticas convencionales de formulación. Se pueden utilizar diversos excipientes en función de la forma farmacéutica a preparar. En las composiciones orales líquidas (tales como, por ejemplo, suspensiones, soluciones, emulsiones, aerosoles y elixires) se pueden emplear, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, saborizantes, conservantes, colorantes y similares. En el caso de las composiciones orales sólidas se utilizan, por ejemplo, almidones, azúcares (tales como, por ejemplo, lactosa, sacarosa y sorbitol), celulosas (tales como, por ejemplo, hidroxipropil celulosa, carboximetil celulosa, etil celulosa y celulosa microcristalina), talco, ácido esteárico, estearato magnésico, fosfato dicálcico, gomas, copovidona, surfactantes como el monooleato de sorbitano y el polietilenglicol, óxidos metálicos (tales como, por ejemplo, el dióxido de titanio y el óxido férrico) y otros diluyentes farmacéuticos como el agua. Se forman así preformulaciones homogéneas que contienen los compuestos de la presente invención.

En el caso de las preformulaciones las composiciones son homogéneas, de modo que el principio activo se dispersa uniformemente en la composición, con lo que ésta se puede dividir en dosis unitarias iguales como son los comprimidos, las grageas, los polvos y las cápsulas.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan las formas orales más ventajosas. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse empleando técnicas convencionales acuosas o no acuosas. Se puede utilizar una gran variedad de materiales para formar los recubrimientos. Tales materiales incluyen gran número de ácidos poliméricos y de sus mezclas con otros componentes como, por ejemplo, el shellac, el cetil alcohol y el acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que los compuestos de la presente invención pueden incorporarse para la administración oral o inyectable incluyen soluciones acuosas, cápsulas rellenas de líquido o gel, jarabes con saborizantes, suspensiones acuosas o en aceite y emulsiones saborizadas con aceites comestibles como, por ejemplo, aceite de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes dispersantes o de suspensión adecuados para preparar suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como el tragacanto, la acacia, los alginatos, los dextranos, la carboximetilcelulosa sódica, la metilcelulosa, el polietilenglicol, la polivinilpirrolidona o la gelatina.

Un rango de dosificación adecuado para usar es una dosis total diaria de 0.1 a 500 mg aproximadamente, más preferentemente de 1 mg a 100 mg, ya sea en una administración única o en dosis divididas si es necesario.

Modos de realización de la invención

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que no pretenden ser limitativos de su alcance.

Ejemplo de evaluación farmacológica 1

Determinación de la actividad agonista sobre los receptores MT1

Para el cribado de compuestos sobre el receptor MT1 se utiliza una línea celular que se caracteriza por sobreexpresar de manera estable el receptor recombinante MT1 humano en una línea celular que a su vez co-expresa apoaequorina mitocondrial y la subunidad $G\alpha 16$.

La subunidad $G\alpha 16$ pertenece a la familia de proteínas G, constituida por GPCR en las que la transducción de señal intracelular se produce a través de fosfolipasa (PLC). La activación de PLC produce un incremento en los niveles de inositol-trifosfato que conducen a un incremento en el calcio intracelular. La sobreexpresión de $G\alpha 16$ permite por lo tanto, un incremento en los niveles de calcio intracelular de manera independiente y compatible con la vía de transducción de señal propia del receptor en estudio.

La apoaequorina es la forma inactiva de la aequorina, una fosfoproteína que precisa de un grupo prostético hidrofóbico, la coelenterazina, para dar la forma activa. Tras la unión a calcio, la aequorina oxida la coelenterazina a coelenteramida, reacción que libera CO_2 y luz.

El protocolo del ensayo para el cribado de posibles agonistas consiste en recoger las células y mantenerlas en suspensión toda la noche en presencia de coelenterazina para reconstituir la aequorina. Al día siguiente se inyectan las células sobre una placa donde se hallan diluidos los compuestos a cribar y se lee inmediatamente la luminiscencia emitida. En el caso de querer analizar el posible antagonismo de los mismos compuestos, tras 15-30 min de la primera inyección, se añade el compuesto agonista de referencia en el mismo pocillo, y se evalúa la luminiscencia emitida.

La actividad de los agonistas se calcula como porcentaje de actividad respecto al agonista de referencia a la concentración correspondiente a su EC_{100} . La actividad de los antagonistas se expresa como porcentaje de inhibición sobre la actividad del agonista de referencia a la concentración correspondiente a su EC_{80} .

Ejemplo de evaluación farmacológica 2

Determinación de la actividad agonista sobre los receptores MT2

Para estudiar el agonismo frente a receptores MT2 se utiliza una línea celular recombinante que expresa dichos receptores y co-expresa apoaequorina mitocondrial y la subunidad $G\alpha 16$ al igual que el modelo utilizado para el cribado sobre MT1. Se comprueba en este modelo que los compuestos de la presente invención también muestran agonismo de los receptores MT2.

La Tabla 2 recoge los resultados de agonismo sobre los receptores MT1 comparativamente frente a los estándares ramelteón, melatonina y (1S)-N-[2-(6-metoxi-indan-1-il)-etil]-propionamida (WO 9608466 y O. Uchikawa *et al.*, J. Med. Chem., 2002, 45, 4222-4239; compuesto 60), demostrándose que los compuestos de la presente invención exhiben una actividad comparable a dichos compuestos de referencia.

TABLA 2

Compuesto	Agonismo MT1	
	100nM	1nM
Ejemplo 3	109.9	46.7
Ejemplo 4	102.7	34.4
Ejemplo 6	99.6	33.4
Ejemplo 7	110.3	50.1
Ramelteón	117.5	50.0
Melatonina	100.5	51.8
(1S)-N-[2-(6-Metoxi-indan-1-il)-etil]-propionamida	102.7	37.1

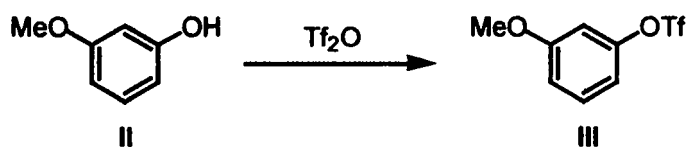
Además, ventajosamente los compuestos de la presente invención aportan relevantes mejoras farmacocinéticas. Así, estudios de estabilidad metabólica determinada por desaparición de los compuestos a ensayar por incubación en microsomas humanos durante 120 min a 1 μ M y estudios de determinación de niveles en plasma (ng/mL) de rata a los 15 min de administración de 1 mg/kg de los compuestos a ensayar han puesto de manifiesto que el compuesto del ejemplo 8 presenta una estabilidad metabólica alta (comprendida entre el 71% y el 100%), unos niveles en plasma de 15.1 ng/mL y un ratio cerebro/plasma de 1, en tanto que comparativamente la (1S)-N-[2-(6-metoxi-indan-1-il)-etil]-propionamida muestra una estabilidad metabólica baja (inferior al 30%), unos niveles en plasma de 10.1 ng/mL y un ratio cerebro/plasma cercano a cero. Por consiguiente, el compuesto del ejemplo 8, pese a ciertas semejanzas estructurales con el compuesto de referencia presenta inesperadamente superiores propiedades farmacocinéticas como resultado de su mayor estabilidad metabólica, mayores niveles en plasma y mayor ratio cerebro/plasma.

En definitiva, la presente invención aporta nuevos compuestos que, a pesar de tener una cierta semejanza estructural con compuestos del estado de la técnica, sorprendentemente muestran una menor biotransformación y superiores niveles tanto en cerebro como en plasma, proporcionando de esta manera un sueño más sostenido.

Ejemplo de referencia 1

Procedimiento general para la obtención de los triflatos III

Esquema 2

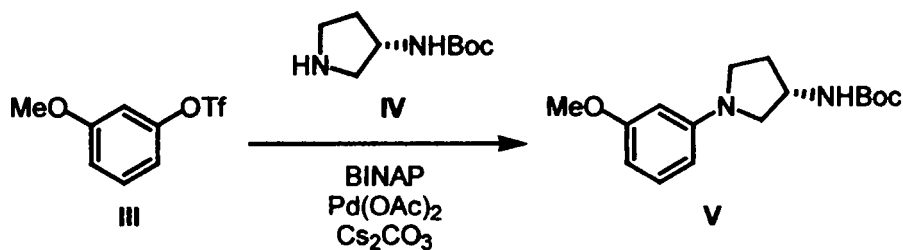


A una disolución de 3-metoxifenol II (17.68 mL, 161 mmol) en diclorometano (DCM) (250 mL) se le adiciona piridina (28.7 mL, 354 mmol). Se enfría mediante baño de agua-hielo. Se adiciona lentamente durante 30 min el anhídrido trifluorometansulfónico (Tf_2O , 29.8 mL, 177 mmol). Durante la adición la temperatura se mantiene en todo momento siempre por debajo de los 10°C. Se agita a 0°C durante 30 min, y se deja atemperar durante 3 h 30 min. Se toma la disolución y se lava con solución saturada de metabisulfito sódico y con agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 45 g de un aceite III que se utiliza directamente en el siguiente paso de síntesis.

Ejemplo de referencia 2

Procedimiento general para la obtención de los compuestos V

Esquema 3



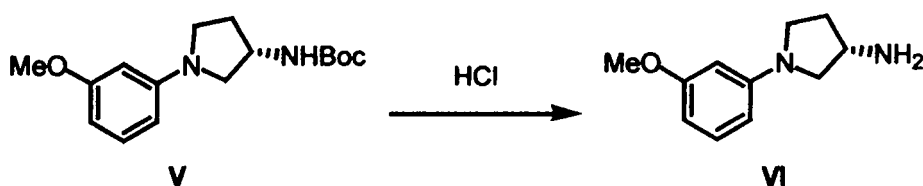
Se toman 100 mL de tolueno y se desgasifican mediante burbujeo vigoroso de Ar durante 10 min. Se adicionan 2.51 g (4.03 mmol) de [1,1-binaftaleno]-2,2'-diilbis[difenilfosfina] (BINAP) y 0.61 g (2.68 mmol) de acetato de paladio. Se agita durante 15 min a temperatura ambiente. Se adicionan 14.52 g (44.6 mmol) de carbonato de cesio y 5 g (26.8 mmol) de la aminopirrolidina IV. Se adicionan finalmente 5.78 g (22.5 mmol) del triflato III en 10 mL de tolueno. Se calienta a reflujo durante 16 h. Se deja enfriar y se filtra el crudo de reacción. Se lava el sólido con DCM/agua. Se toma la fase orgánica, se seca y se filtra. Se obtiene un residuo que se purifica mediante cromatografía de columna utilizando acetato de etilo/hexano como mezcla de eluyentes. Se obtienen 3.3 g (Rendimiento = 42%) de la amina protegida V en forma de aceite amarillo.

HPLC-MS: Pureza 100%, M+1= 293.

Ejemplo de referencia 3

Procedimiento general para la obtención de las aminas VI

Esquema 4



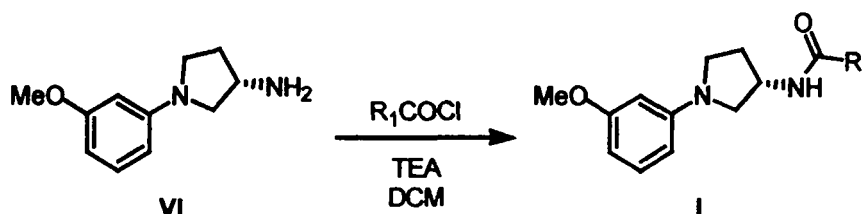
Se toman 3.3 g (11.29 mmol) de la amina protegida V y se le adicionan 56.4 mL, (226 mmol) una disolución de HCl 4N en dioxano. Se observa que a medida que se va disolviendo el producto de partida va apareciendo un nuevo sólido. Se prosigue la agitación durante 1 h a temperatura ambiente. Se evapora el dioxano a presión reducida y se suspende el sólido obtenido en DCM. Se lava con 3 porciones de 50 mL de NaOH 3N. Se separa la fase orgánica y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 2.09 g (Rendimiento = 96%) de VI en forma de aceite incoloro.

HPLC-MS: Pureza 98%, M+1= 193.

Ejemplo de referencia 4

Procedimiento general para la obtención de compuestos I

Esquema 5



Se disuelven 300 mg de la amina V (1.56 mmol) en 15 mL de DCM anhidro. Se adicionan lentamente 0.395 mL de TEA (triethylamina) (2.84 mmol) y posteriormente se adicionan lentamente 1.42 mmol del correspondiente cloruro de ácido. Se agita a temperatura ambiente durante 1 h 30 min. Se añaden 10 mL de HCl 1N y se agita durante 15 min. Se separa la fase orgánica y se seca. Se evapora a sequedad. El residuo así obtenido se purifica por cromatografía de columna utilizando acetato de etilo/hexano como eluyentes. Se obtienen de esta manera los compuestos de tipo I en forma de sólido blanco.

Ejemplo cuando $R_1 = \text{Me}$: Se obtienen 199.8 mg (Rendimiento = 60%).

HPLC-MS: Pureza 98%, $M+1 = 235$.

Los compuestos así obtenidos se detallan en la siguiente Tabla 3.

TABLA 3

Ejemplo	R_1	R_2	Pureza LCMS (%)	$M+1$
1	tBu	Me	98	277
2	iPr	Me	97	263
3	Et	Me	96	249
4	Me	Me	98	235
5	cPr	Me	97	261
6	Bu	Me	99	277
7	iBu	Me	97	277
8	OMe	Me	100	251
9	OEt	Me	97	265
10	CF ₃	Me	98	289
11	MeCHF	Me	100	267
12	EtNH	Me	99	264

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fenilpirrolidina seleccionados del grupo consistente en:

- 1) (S)-N-[1-(3-metoxi-fenil)-pirrolidin-3-il]-2,2-dimetil-propionamida;
- 2) (S)-N-[1-(3-metoxi-fenil)-pirrolidin-3-il]-isobutiramida;
- 3) (S)-N-[1-(3-metoxi-fenil)-pirrolidin-3-il]-propionamida;
- 4) (S)-N-[1-(3-metoxi-fenil)-pirrolidin-3-il]-acetamida;
- 5) (S)-[1-(3-metoxi-fenil)-pirrolidin-3-il]-ciclopropanocarboxamida;
- 6) (S)-N-[1-(3-metoxi-fenil)-pirrolidin-3-il]-pentanamida;
- 7) (S)-N-[1-(3-metoxi-fenil)-pirrolidin-3-il]-3-metil-butiramida;
- 8) (S)-[1-(3-metoxi-fenil)-pirrolidin-3-il]-carbamato de metilo;
- 9) (S)-[1-(3-metoxi-fenil)-pirrolidin-3-il]-carbamato de etilo;
- 10) (S)-2,2,2-trifluoro-N-[1-(3-metoxi-fenil),pirrolidin-3-il]-acetamida;
- 11) (S)-2-fluoro-N-[1-(3-metoxi-fenil)-pirrolidin-3-il]-propionamida; y
- 12) (S)-3-[1-(3-metoxi-fenil)-pirrolidin-3-il]-1-etilurea;

y sus sales e hidratos farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 para el uso en el tratamiento o la prevención de las alteraciones melatoninérgicas.

3. Compuesto según la reivindicación 2 donde las alteraciones melatoninérgicas se seleccionan de la depresión, el stress, las alteraciones del sueño, la ansiedad, los trastornos afectivos estacionales, la patología cardiovascular, la patología del sistema digestivo, el insomnio o la fatiga debidos al "jet lag", la esquizofrenia, los ataques de pánico, la melancolía, las alteraciones del apetito, la obesidad, el insomnio, las enfermedades psicóticas, la epilepsia, la diabetes, la enfermedad de Parkinson, la demencia senil, las alteraciones asociadas con el envejecimiento normal o patológico, la migraña, la pérdida de memoria, la enfermedad de Alzheimer y las alteraciones de la circulación cerebral.

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4 para uso en el tratamiento o la prevención de las alteraciones melatoninérgicas.

6. La composición de la reivindicación 5 donde las alteraciones melatoninérgicas se seleccionan de la depresión, el stress, las alteraciones del sueño, la ansiedad, los trastornos afectivos estacionales, la patología cardiovascular, la patología del sistema digestivo, el insomnio o la fatiga debidos al "jet lag", la esquizofrenia, los ataques de pánico, la melancolía, las alteraciones del apetito, la obesidad, el insomnio, las enfermedades psicóticas, la epilepsia, la diabetes, la enfermedad de Parkinson, la demencia senil, las alteraciones asociadas con el envejecimiento normal o patológico, la migraña, la pérdida de memoria, la enfermedad de Alzheimer y las alteraciones de la circulación cerebral.