

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 955**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 207/08</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/506</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/06</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/5377</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)	<b>A61P 23/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 403/06</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 403/14</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/16</b>	(2006.01)
<b>C07D 487/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 491/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 491/10</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4468</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/496</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08787130 .7**
- 96 Fecha de presentación: **12.08.2008**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **2190815**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.06.2010**

54

Título: **PIRROLIDINA-ARIL-ÉTERES COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE NK3.**

30

Prioridad:  
**22.08.2007 EP 07114790**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**09.12.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**09.12.2011**

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**

ES 2 369 955 T3

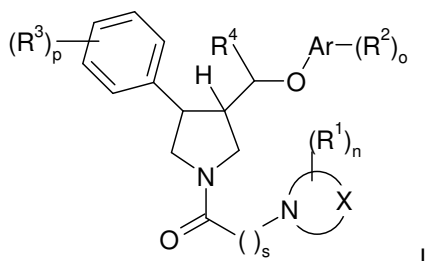
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Pirrolidina-aril-éteres como antagonistas de receptores de NK3

5

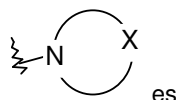
La invención se refiere a un compuesto de la fórmula general I:



en la que

10

Ar es fenilo, bencilo, naftilo o indanilo o es quinoxalinilo, piracínilo, pirazolilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiofenilo, isoxazolilo, pirrolilo, furanilo o imidazolilo;



es

un resto mono- o bi-heterocíclico de seis a nueve eslabones, en el que X puede ser un átomo de carbono, SO<sub>2</sub> u otro heteroátomo elegido entre el grupo formado por N u O;

15

si X es un átomo de carbono, O, SO<sub>2</sub> o N sin sustituir, entonces

R<sup>1</sup> es hidrógeno, hidroxilo, ciano, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NRR', -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-CN, alquilo inferior, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo inferior, -NR-S(O)<sub>2</sub>-alquilo inferior, -C(O)-alquilo inferior, -NR-C(O)-alquilo inferior, fenilo, o es un resto heterocíclico elegido entre piperidinil-2-ona;

20

si X es un átomo de N sustituido por R<sup>1</sup>, entonces

R<sup>1</sup> es hidrógeno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NRR', -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-CN, alquilo inferior, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo inferior, fenilo, bencilo, naftilo o indanilo o es quinoxalinilo, piracínilo, pirazolilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiofenilo, isoxazolilo, pirrolilo, furanilo o imidazolilo, o -C(O)-alquilo inferior, con la condición de que q sea 2 o 3;

R/R' con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo inferior;

25

R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, ciano, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior sustituido por halógeno o es quinoxalinilo, piracínilo, pirazolilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiofenilo, isoxazolilo, pirrolilo, furanilo o imidazolilo;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo inferior;

30

n es el número 1 ó 2; en caso de que n sea 2, R<sup>1</sup> puede ser el mismo o diferente;

o es el número 1 ó 2; en caso de que o sea 2, R<sup>2</sup> puede ser el mismo o diferente;

p es el número 1 ó 2; en caso de que p sea 2, R<sup>3</sup> puede ser el mismo o diferente;

q es el número 1, 2 ó 3;

s es el número 0, 1, 2, 3 ó 4;

35

o a una sal farmacéuticamente activa del mismo.

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

40

Se ha encontrado que los compuestos presentes tienen un gran potencial como antagonistas de receptores de NK-3 para el tratamiento de la depresión, el dolor, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad y el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).

45

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-NH<sub>2</sub>. 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.

50

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).

5 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, anhedonía, pobreza de habla, déficits de memoria y de atención así como el retraimiento social (síntomas negativos).

10 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.

25 En los estudios clínicos publicados en la bibliografía técnica de los años recientes, realizados con antagonistas de receptores de la NK1 y NK2, 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 30 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 taquiquina 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 anhedonía, el aislamiento social y los déficits de memoria y atención.

40 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.

45 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).

50 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).

55 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.

60 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.

65 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 -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 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.

- 5 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.

- 10 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.

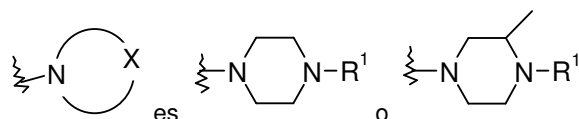
- 15 El término "heteroarilo de cinco o seis eslabones" indica un resto hidrocarburo aromático cíclico, que contiene por lo menos un heteroátomo elegido entre N, O y S, por ejemplo quinoxalino, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiofenilo, isoxazolilo, pirrolilo, furanilo o imidazolilo. Los grupos heteroarilo preferidos son el piridilo, pirimidinilo o imidazolilo.

- 20 La expresión "grupo heterocíclico de seis eslabones, en que X puede ser un átomo de carbono u otro heteroátomo elegido entre el grupo formado por N, O y S" significa los grupos siguientes: piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-ilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo o hexahidro-pirrolilo[1.2-a]pirazin-6-ona.

- 25 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.

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

- un compuesto de la fórmula I, en la que  $(R^3)_p$  es 3,4-di-cloro.
- un compuesto de la fórmula I, en la que



- 35 y Ar es fenilo, por ejemplo los compuestos siguientes:

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

- 40 {(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il)-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona

2-(4-acetil-piperazin-1-il)-1-[(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il]-etanona

- 45 (3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il)-(R)-4-metanosulfonil-3-metil-piperazin-1-il)-metanona

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(3,4-dicloro-fenoxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il)-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona

- 50 [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((RS)-1-p-toliloxi-etil)-pirrolidin-1-il)-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona

4-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metanosulfonil-piperazina-1-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-benzonitrilo

- 55 {(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-fluor-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il)-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(4-cloro-fenoxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il)-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona

- 60 4-[(SR)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metanosulfonil-piperazina-1-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-benzonitrilo

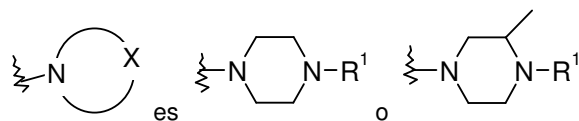
{(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(4-fluor-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il)-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona

- 60 [(3SR,4RS)-3-[(SR)-1-(4-cloro-fenoxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il)-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona

{(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il)-[4-(2-dimetilamino-etil)-piperazin-1-il]-metanona

2-(4-acetil-piperazin-1-il)-1-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(4-cloro-fenoxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-etanona.

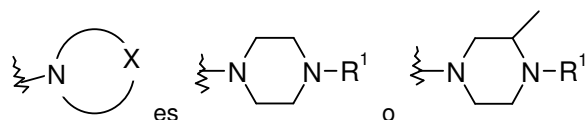
- Un compuesto de la fórmula I, en la que



y Ar es piridilo, por ejemplo:

- 5 [(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona  
 [(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-((R)-4-metanosulfonil-3-metil-piperazin-1-il)-metanona  
 10 [(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[4-(2-dimetilamino-etil)-piperazin-1-il]-metanona  
 [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona  
 [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona  
 15 [(3SR,4RS)-3-(5-cloro-piridin-2-iloximetil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona  
 [(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona.

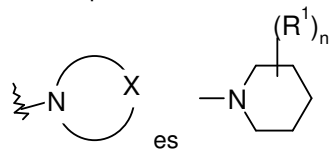
- Un compuesto de la fórmula I, en la que



y Ar es pirimidinilo, por ejemplo:

- 25 [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(pirimidin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona  
 [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(5-fluor-pirimidin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona o  
 [(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-pirimidin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona.

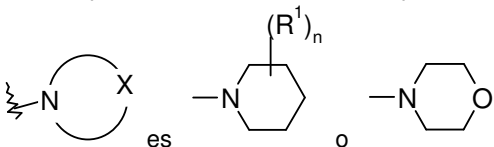
- Un compuesto de la fórmula I, en la que



y Ar es fenilo, por ejemplo:

- 35 N-(1-[(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidina-1-carbonil]-piperidin-4-il)-N-metil-metanosulfonamida  
 N-[1-(2-[(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil)-piperidin-4-il]-N-metil-metanosulfonamida  
 N-[1-(2-[(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil)-piperidin-4-il]-acetamida  
 40 N-(1-[2-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(4-cloro-fenoxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil]-4-fenil-piperidin-4-il)-acetamida  
 N-(1-[2-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(4-cloro-fenoxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil]-piperidin-4-il)-N-metil-acetamida o  
 45 1-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(4-cloro-fenoxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-etanona.

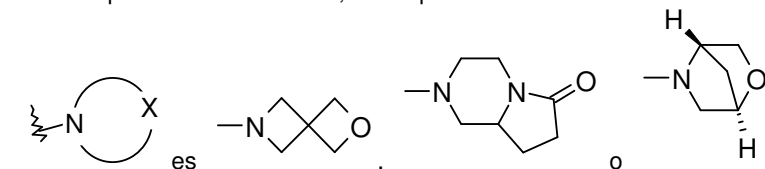
- Un compuesto de la fórmula I, en la que



y Ar es piridilo, por ejemplo:

1-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-5-morfolin-4-il-pentan-1-ona  
 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-[2-(4-ciano-piperidin-1-il)-acetil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo o  
 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-(4-ciano-piperidina-1-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo.

5 - Un compuesto de la fórmula I, en la que



y Ar es piridilo, por ejemplo

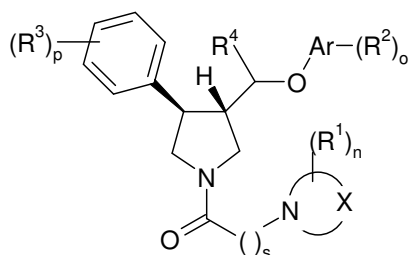
10 [(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-metanona

2-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-6-ona

1-[(3S,4R)-3-[(R)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-etanona o

15 [(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il]-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-metanona.

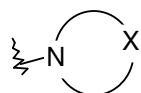
Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos de fórmula



I-1

20 en la que

Ar es fenilo, bencilo, naftilo o indanilo o es quinoxalinilo, piracinilo, pirazolilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiofenilo, isoxazolilo, pirrolilo, furanilo o imidazolilo;



es un resto heterocíclico de seis o siete eslabones,

en el que X puede ser un átomo de carbono, SO<sub>2</sub> u otro heteroátomo elegido entre el grupo formado por N y O;

25 si X es un átomo de carbono, O, SO<sub>2</sub> o N sin sustituir, entonces

R<sup>1</sup> es hidrógeno, hidroxilo, ciano, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NRR', -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-CN, alquilo inferior, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo inferior, -NR-S(O)<sub>2</sub>-alquilo inferior, -C(O)-alquilo inferior,

-NR-C(O)-alquilo inferior, o es un resto heterocíclico elegido entre piperidinil-2-ona;

si X es un átomo de N, sustituido por R<sup>1</sup>, entonces

30 R<sup>1</sup> es hidrógeno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NRR', -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-CN, alquilo inferior, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo inferior, fenilo, bencilo, naftilo o indanilo o es quinoxalinilo, piracinilo, pirazolilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiofenilo, isoxazolilo, pirrolilo, furanilo o imidazolilo, -C(O)-alquilo inferior, con la condición de que q sea el número 2, 3 ó 4

R/R' con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo inferior;

35 R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, ciano, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior sustituido por halógeno, o es quinoxalinilo, piracinilo, pirazolilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiofenilo, isoxazolilo, pirrolilo, furanilo o imidazolilo,

R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo inferior;

40 n es el número 1 ó 2; en caso de que n sea 2, R<sup>1</sup> puede ser el mismo o diferente;

o es el número 1 ó 2; en caso de que o sea 2, R<sup>2</sup> puede ser el mismo o diferente;

p es el número 1 ó 2; en caso de que p sea 2, R<sup>3</sup> puede ser el mismo o diferente;

q es el número 1, 2 ó 3;

s es el número 0, 1, 2, 3 ó 4;

45 o una sal farmacéuticamente activa de los mismos.

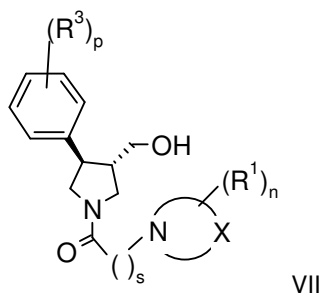
La invención incluye todas las formas estereoisoméricas, incluidos los diastereoisómeros e enantiómeros individuales del compuesto de la fórmula (I) así como las mezclas racémicas y no racémicas del mismo.

5 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 esquemas de 1 a 4. 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.

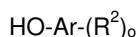
10 Con mayor detalle, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por métodos que se describen a continuación, descritos en los ejemplos o por métodos similares. Los expertos en síntesis orgánica ya conocen las condiciones de reacción apropiadas para los pasos individuales. El orden de las reacciones no se limita a la descrita en los esquemas 1-4, sino que, 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  
15 pueden obtenerse por los métodos descritos a continuación, por métodos descritos en las referencias de la descripción o de 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:

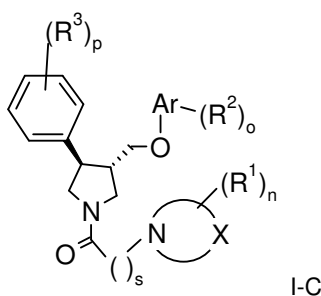
20 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

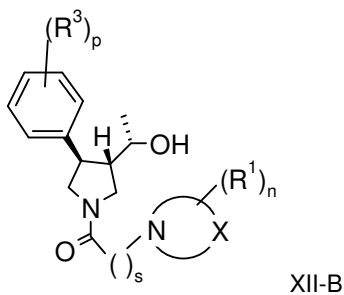


25 para formar un compuesto de la fórmula

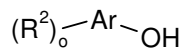


en la que los símbolos tienen los significados definidos anteriormente, o

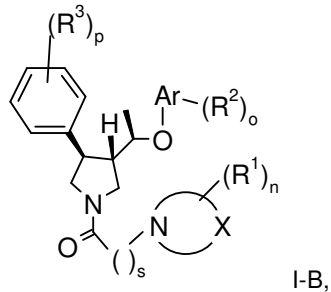
b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



30 con un compuesto de fórmula

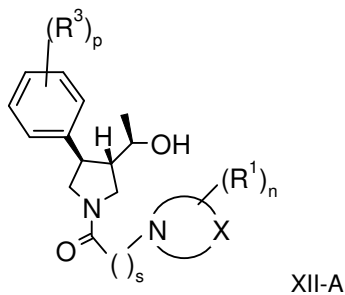


para obtener un compuesto de la fórmula

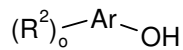


5 en la que los símbolos tienen los significados definidos anteriormente, o

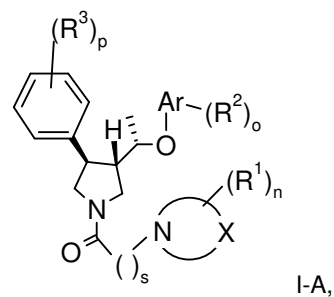
c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de fórmula

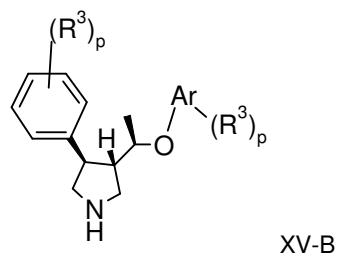


10 para formar un compuesto de la fórmula



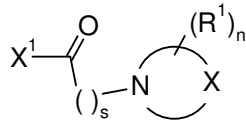
en la que los símbolos tienen los significados definidos anteriormente, o

15 d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

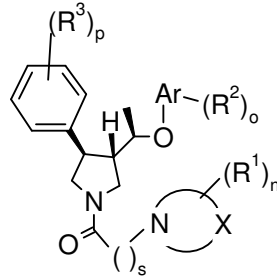


con un compuesto de fórmula





para formar un compuesto de la fórmula

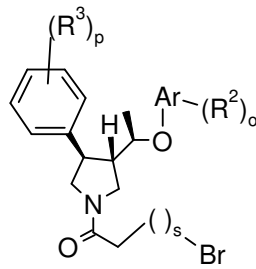


I-B

en la que X<sup>1</sup> es halógeno, y los demás símbolos tienen los significados definidos anteriormente,

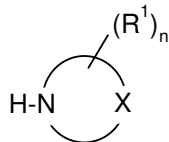
5

e) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

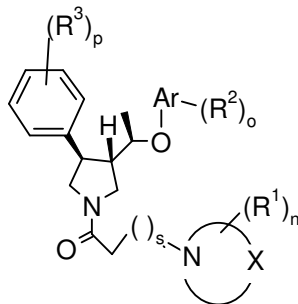


XVI-B

con un compuesto de fórmula



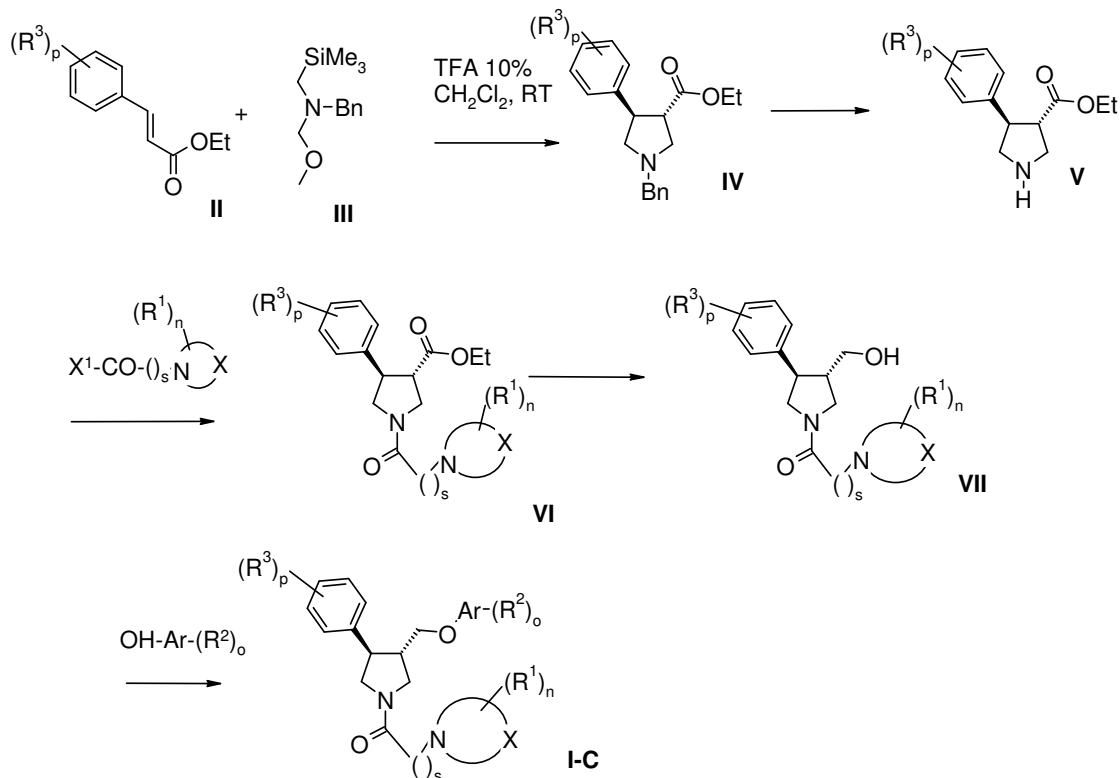
10 para formar un compuesto de la fórmula



I-D

en la que los símbolo tienen los significados definidos anteriormente, y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

15 El proceso se describe con mayor detalle en los esquemas de 1 a 4 y en ejemplos 1 – 73.

**Esquema 1**Obtención de derivados de la fórmula I-C, en la que R<sup>4</sup> es hidrógeno

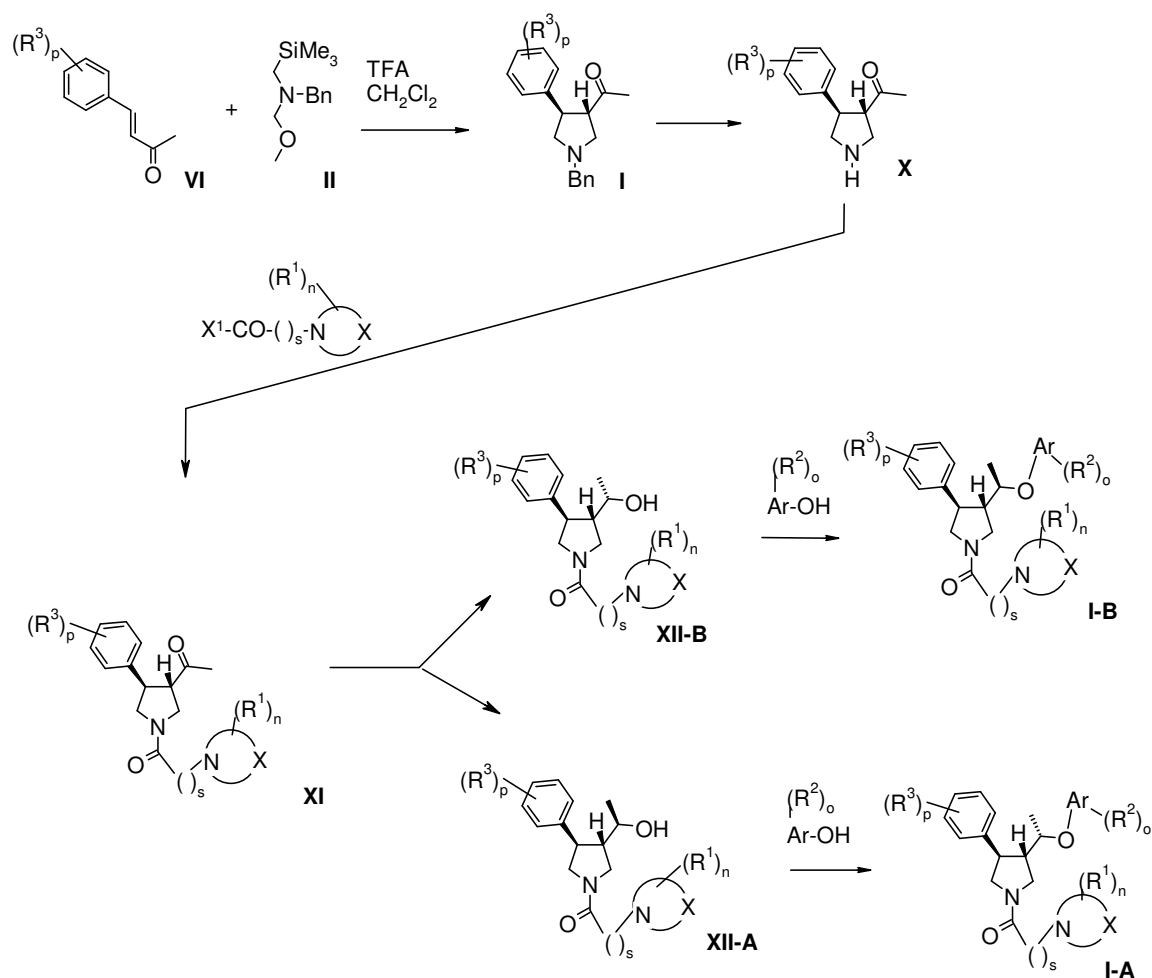
5  $X^1$  es halógeno y los demás símbolos tienen los significados definidos anteriormente.

Las pirrolidinas 3,4-disustituidas IV se obtienen mediante una cicloadición 1,3-dipolar estereoespecífica entre los derivados de fenil-acrilato de etilo (E)-3-sustituidos 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. La N-desbenzilación selectiva se realiza seguidamente aplicando diversos procedimientos ya conocidos, que son compatibles con los modelos de sustitución del anillo aromático, obteniéndose el compuesto V. Por condensación con un cloruro de ácido, ácido carboxílico o cloruro de carbamóilo apropiados aplicando métodos conocidos se obtiene el compuesto VI. Por reducción del resto éster en condiciones estándar, por ejemplo LiBH<sub>4</sub> se obtiene el alcohol VII. Por una reacción estándar de Mitsunobu por ejemplo con un fenol, piridin-ol o pirimidin-ol se obtiene el aril-éter I-C.

10

15

**Esquema 2**Obtención de derivados de la fórmula I-A y I-B, en las que R<sup>4</sup> es metilo:

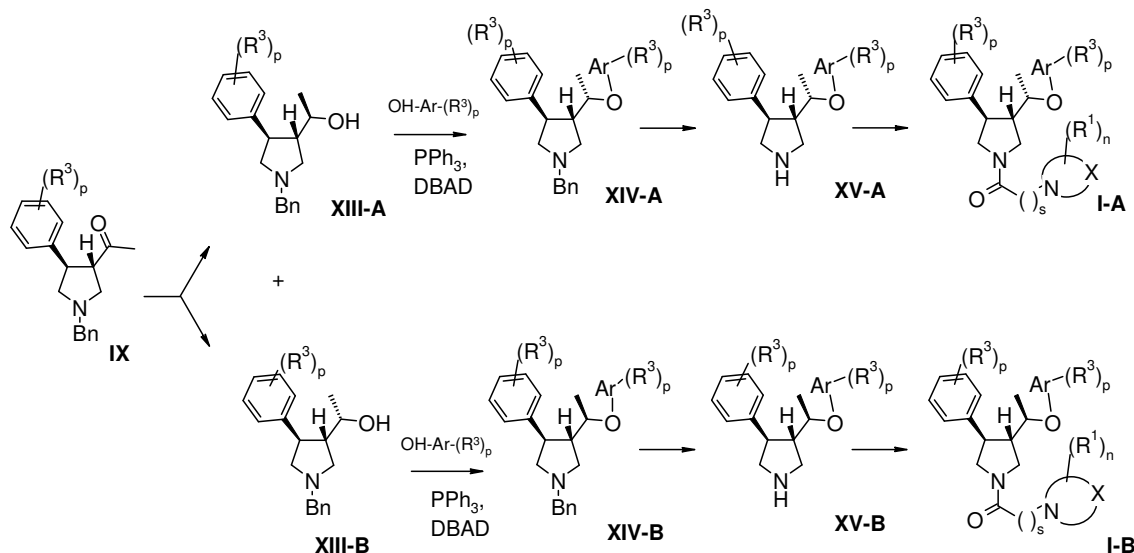


X<sup>1</sup> es halógeno y los demás símbolos tienen los significados definidos anteriormente.

- 5 Las pirrolidinas 3,4-disustituidas IX se obtienen mediante una cicloadición 1,3-dipolar estereoespecífica entre el derivado (E)-4-fenil-but-3-en-2-ona sustituido 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 el TFA. Entonces se efectúa una N-desbencilación selectiva aplicando diversos procedimientos conocidos, que sean compatibles con los modelos de sustitución del anillo aromático, para obtener el compuesto X. Por
- 10 condensación con un cloruro de ácido, ácido carboxílico o cloruro de carbamoilo adecuados aplicando métodos conocidos se obtiene el compuesto XI. Por reducción del resto acetilo aplicando condiciones estándar, por ejemplo LiBH<sub>4</sub> se obtienen los dos diastereoisómeros XII-A y XII-B, que posteriormente se separan por cromatografía de columna. Cada uno de los diastereoisómeros se convierte entonces por separado en los derivados finales I-A y I-B mediante una reacción estándar de Mitsunobu, por ejemplo con un fenol, piridin-ol o pirimidin-ol.

**Esquema 3**

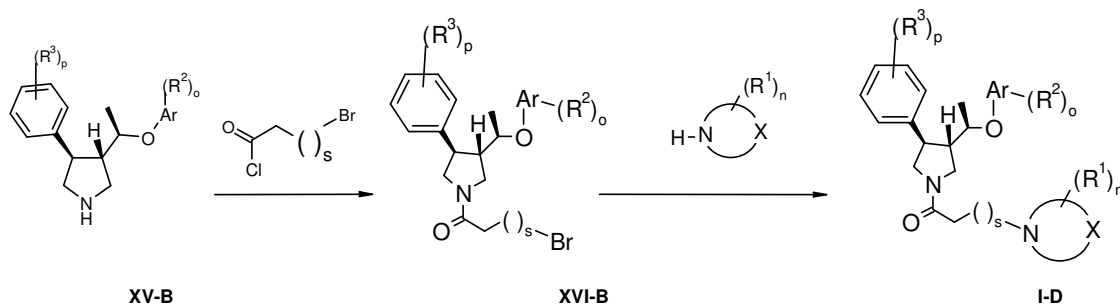
Obtención de derivados de la fórmula I-A y I-B en las que R<sup>4</sup> es metilo:



- 5 Como alternativa, la reducción del resto acetilo de IX puede efectuarse por ejemplo con LiAlH<sub>4</sub>, y da lugar a los dos diastereoisómeros XIII-A y XIII-B, que se separan por cromatografía de columna. Se someten ambos a una reacción de Mitsunobu por ejemplo con un fenol, piridin-ol o pirimidin-ol para obtener los derivados aril-éter XIV-A y XIV-B. Por N-desbencilación selectiva aplicando varios procedimientos conocidos que sean compatibles con los modelos de sustitución de los anillos aromáticos se obtienen los compuestos XV-A y XV-B, respectivamente.
- 10 Por condensación con un cloruro de ácido, un ácido carboxílico o un cloruro de carbamoilo adecuados aplicando métodos ya conocidos se obtiene los compuestos I-A y I-B, respectivamente.

**Esquema 4**

Obtención de derivados de la fórmula I-D, en la que R<sup>4</sup> es metilo



- 15 Como alternativa, los derivados XV-B podrían reaccionar con cloruro de bromo-acetilo para obtener el compuesto XVI-B. La reacción de sustitución nucleófila con aminas primarias o secundarias permite obtener los derivados de la fórmula general I-D.

**Abreviaturas**

- CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = diclorometano;  
 DMAP = dimetilaminopiridina;  
 HOBt = 1-hidroxi-benzotriazol hidratado;  
 20 EDC = clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida;  
 Et<sub>3</sub>N = trietilamina;  
 EtOAc = acetato de etilo;  
 H = hexano;  
 RT = t.amb. = temperatura ambiente;  
 30 PPh<sub>3</sub> = trifenilfosfina;  
 DBAD = azodicarboxilato de di-tert-butilo

**Procedimiento general I**

Formación de amida (piperidina V, X o XV y ácido carboxílico)

A una solución agitada de un derivado ácido carboxílico (producto comercial o compuesto conocido por la bibliografía técnica) (1 mmol) en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se le añaden (1,3 mmoles) de EDC, (1,3 mmoles) de HOBT y Et<sub>3</sub>N (1,3 mmoles). Después de una hora a t.amb. se añade un compuesto intermedio 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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 V, X o XV con un cloruro de ácido o un cloruro de carbamoilo

Se trata una solución de la pirrolidina (1 mmol) de la fórmula (V, X, XV) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) con Et<sub>3</sub>N (1,2 mmoles) y un cloruro de ácido o un cloruro de carbamoilo (1,2 mmoles) y se agita a t.amb. durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran con vacío. Por purificación mediante HPLC preparativa se obtiene el compuesto epigrafiado.

#### Procedimiento general III

Reacción de Mitsunobu

Se suspende la PPh<sub>3</sub> 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 VII, XII o XIII 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 material en bruto en EtOAc, se lava con una solución acuosa de NaOH (1M) y se seca la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Por cromatografía de columna o HPLC preparativa se obtiene el compuesto epigrafiado.

#### Procedimiento general IV

Reacción de sustitución nucleófila: condensación de XVI-B con una amina primario o secundaria (NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)

A una solución agitada del compuesto intermedio bromuro XVI-B (1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) se le añaden a t.amb. la amina de la fórmula NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> (3 mmoles) y Et<sub>3</sub>N (4 mmoles). Se continúa la agitación durante una noche. Se lava la mezcla reaccionante con H<sub>2</sub>O y se seca la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Por cromatografía de columna o HPLC preparativa se obtiene el compuesto epigrafiado.

Se efectúa la formación de sal a temperatura ambiente con arreglo a métodos de por sí conocidos y que son familiares a los expertos en síntesis 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, los bromhidratos, los sulfatos, los nitratos, los citratos, los acetatos, los maleatos, los succinatos, los metano-sulfonatos, los 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.

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

#### Ensayo de fijación en competición de [<sup>3</sup>H]SR142801

El ensayo de fijación del receptor de la hNK3 se efectúa utilizando [<sup>3</sup>H]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 MnCl<sub>2</sub>, 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 [<sup>3</sup>H]SR142801 en una concentración igual al valor K<sub>D</sub> 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:  $y = 100/(1+(x/IC_{50})^{n_H})$ , en la que n<sub>H</sub> = factor de pendiente, empleando un programa informático Excel-fit 4 (Microsoft). Los valores IC<sub>50</sub> se derivan de la curva de inhibición y los valores de la constante de afinidad (K<sub>i</sub>) se calculan empleando la ecuación de Cheng-Prusoff:  $K_i = IC_{50}/(1+[L]/K_D)$ , en la que [L] es la concentración de radioligando y K<sub>D</sub> 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<sub>i</sub> 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 <sub>i</sub> NK3 h (µM)	Ejemplo nº	K <sub>i</sub> NK3 h (µM)
16	0,0288	52	0,0425
17	0,0468	53	0,0068
18	0,0779	54	0,002
20	0,0595	55	0,02
24	0,0589	56	0,0026
25	0,0597	57	0,0647
27	0,0096	59	0,0126
30	0,0796	61	0,039
31	0,0589	62	0,024
33	0,0756	63	0,012
34	0,0401	64	0,019
36	0,0211	65	0,02
39	0,0029	66	0,011
41	0,049	67	0,053
42	0,0699	68	0,027
45	0,0954	69	0,0056
46	0,0497	70	0,086
48	0,068	71	0,0087
51	0,0237	73	0,093

5

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.

10

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.

15

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.

20

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.

25

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.

30

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.

35

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.

Ejemplo A

Pueden fabricarse del modo usual tabletas de la composición siguiente:

	mg / tableta
5 sustancia activa	5
lactosa	45
almidón de maíz	15
celulosa microcristalina	34
estearato magnésico	1
peso de la tableta:	100

Ejemplo B

Se fabrican cápsulas de la composición siguiente:

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

20 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

25 Se fabrican supositorios de la composición siguiente:

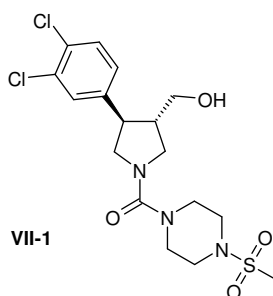
	mg / sup.
sustancia activa	15
masa de supositorio	1285
total:	1300

30 Se funda 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.

35 Descripción de compuestos intermedios pirrolidina de las fórmulas VII, XII-A, XII-B, XV-B, XVI-B  
Compuestos intermedios pirrolidina de la fórmula VII

Pirrolidina VII-1

40 [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-hidroximetil-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona



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

45 Se añade a 0°C 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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) a una solución agitada de (E)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acrilato de etilo (2,40 g, 10,4 mmoles) y ácido trifluoroacético (0,08 ml, 1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). Se retira el baño de hielo y se agita la solución a 25°C durante 48 h más. Se concentra y se purifica por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, 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<sup>+</sup>).

50 b) (3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-3-carboxilato de etilo

A una solución de (3SR,4RS)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-3-carboxilato de etilo (2,50 g, 6,61 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (55 ml) se le añaden 1,34 ml (9,91 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 residuo en AcOH (25 ml) antes de añadir en porciones un total de 1,20 g 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 después se extrae el residuo con EtOAc/solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (pH básico). Se secan las fases orgánicas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se someten a cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1), obteniéndose 1,85 g (97%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 288,1 (M+H<sup>+</sup>).

5 c) (3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metanosulfonil-piperazina-1-carbonil)-pirrolidina-3-carboxilato de etilo  
Aplicando el procedimiento general II, la condensación entre el (3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-3-carboxilato de etilo (1,89 g, 6,55 mmoles) y el cloruro de 4-metanosulfonil-piperazina-1-carbonilo (1,63 g, 7,2 mmoles) permite obtener el producto epigrafiado (2,40 g, 77%) en forma de aceite incoloro después de la purificación por  
10 cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, EtOAc). EM-ES m/e = 478,1 (M+H<sup>+</sup>).

Cloruro de 4-metanosulfonil-piperazina-1-carbonilo:

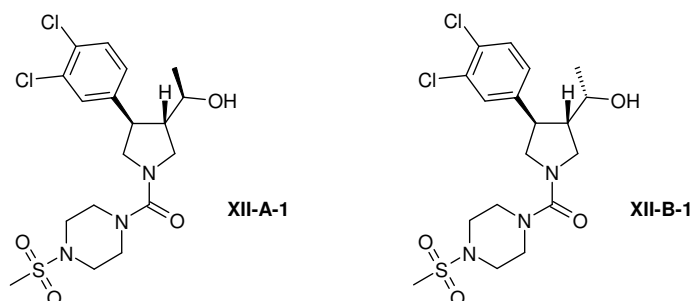
A una solución agitada de carbonato de triclorometilo (trifosgeno) (1,81 g, 6,09 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) se le añade a 0°C durante 30 minutos una solución de 1-metanosulfonil-piperazina (2,0 g, 12,2 mmoles) y piridina (1,08  
15 ml, 13,4 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml). La temperatura sube hasta t.amb. y se continúa la agitación durante una noche. Se lava la fase orgánica con H<sub>2</sub>O y se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Por purificación mediante cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, EtOAc) se obtienen 2,20 g (79%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

d) [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-hidroximetil-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona  
A una solución agitada del (3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metanosulfonil-piperazina-1-carbonil)-pirrolidina-3-carboxilato de etilo (2,39 g, 5,00 mmoles) en MeOH (80 ml) se le añade a t.amb. el LiBH<sub>4</sub> (434 mg, 19,9 mmoles).  
20 Pasadas 2 horas se efectúa la adición de una segunda porción de LiBH<sub>4</sub> (1,30 g, 59,7 mmoles) y se continúa la agitación durante 2 días. Se vierte la mezcla reaccionante sobre H<sub>2</sub>O, se extrae con EtOAc, se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>; EtOAc, después EtOAc/MeOH = 9:1) se obtiene el  
25 producto epigrafiado, 1,76 g (81%) en forma de sólido blanco. EM-ES m/e = 436,1 (M+H<sup>+</sup>).

#### Compuestos intermedios pirrolidina de la fórmula XII

Pirrolidina XII-A-1 y XII-B-1

30 [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((RS)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-A-1) y  
[(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((SR)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-B-1)



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

Se añade por goteo a 0°C durante un período de 30 minutos una solución de N-(metoximetil)-N-(fenilmetil)-N-(trimetilsilil)metilamina (32,78 g, 0,138 moles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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 trifluoroacético (1,05 ml, 0,009 moles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml). Se retira el  
40 baño de hielo y se agita la solución a 25°C durante 48 h más. Se concentra y por purificación mediante cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 98:2) se obtienen 28,3 g (88 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM-ES m/e = 348,2 (M+H<sup>+</sup>).

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

A una solución de 1-[(3SR,4RS)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanona (4,00 g, 9,20 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (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 AcOH (30 ml) antes de  
45 añadir en porciones un total de 1,5 g 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/una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (pH básico). Se secan las fases orgánicas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y por cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/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<sup>+</sup>).

50 c) 1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metanosulfonil-piperazina-1-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etanona (XI-1)



Aplicando el procedimiento general II, por la condensación de la 1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanona (1,88 g, 7,28 mmoles) con cloruro de 4-metanosulfonil-piperazina-1-carbonilo (1,98 g, 8,74 mmoles) se obtiene el producto epigrafiado (2,40 g, 74 %) en forma de aceite incoloro después de la purificación por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, EtOAc).

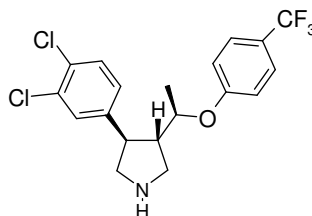
5 d) [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((RS)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-A-1) y (3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((SR)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-B-1)

10 A una solución agitada de 1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metanosulfonil-piperazina-1-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etanona (XI-1) (2,00 g, 4,46 mmoles) en MeOH (40 ml) se le añade a -78 °C el LiBH<sub>4</sub> (0,13 g, 4,68 mmoles). Se deja subir la temperatura lentamente a t.amb. (durante 1 hora) y a la mezcla reaccionante se le añade H<sub>2</sub>O. Se extrae el producto con EtOAc, se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se separan los dos diastereoisómeros por cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>), obteniéndose 0,31 g (16%) de la [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((RS)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-A-1) en forma de sólido blanco: EM-ES m/e = 450,1 (M+H<sup>+</sup>) y 1,02 g (51 %) de la [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((SR)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-B-1) en forma de sólido blanco: EM-ES m/e = 450,1 (M+H<sup>+</sup>).

#### Compuestos intermedios pirrolidina de la fórmula XV

##### Pirrolidina XV-B-1

20 (3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidina



XV-B-1

a) (RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (XIII-A-1) y (SR)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (XIII-B-1)

25 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 LiAlH<sub>4</sub> (2,05 g, 0,051 moles). Se continúa la agitación durante una hora y a la mezcla reaccionante se le añade cuidadosamente una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl, se concentra con vacío y se extrae el producto con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran con vacío. Se separan los dos diastereoisómeros por cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/H = 1:1), obteniéndose el (SR)-1-[(3SR,4RS)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (XIII-B-1) 4,69 g (31%) en forma de sólido blanco: EM-ES m/e = 350,2 (M+H<sup>+</sup>) y el (RS)-1-[(3SR,4RS)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (XIII-A-1) 5,30 g (35 %) en forma de sólido blanco: EM-ES m/e = 350,2 (M+H<sup>+</sup>).

35 b) (3RS,4SR)-1-bencil-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidina (XIV-B-1)

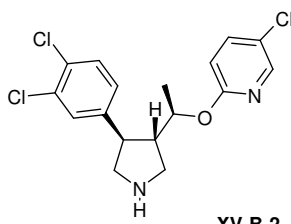
35 A una suspensión de PPh<sub>3</sub> (PPh<sub>3</sub> fijada sobre polímero, 3 mmoles de PPh<sub>3</sub>/g de resina) (1,80g, 5,59 mmoles) en THF (40 ml) se le añaden a 0 °C el 4-trifluorometil-fenol (0,618 g, 3,81 mmoles) y después el DBAD (0,936 g, 4,07 mmoles). Pasados 5 minutos se añade el (SR)-1-[(3SR,4RS)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (XIII-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/solución acuosa de NaOH 1M y posterior cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>, 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<sup>+</sup>).

45 c) (3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidina (XV-B-1)

45 A una solución de (3RS,4SR)-1-bencil-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidina (XIV-B-1) (0,99 g, 2,00 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (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 y se disuelve el producto 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 con EtOAc/una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (pH básico). Se secan las fases orgánicas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se someten a cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1), obteniéndose 0,54 g (67 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM-ES m/e = 404,2 (M+H<sup>+</sup>).

##### 55 Pirrolidina XV-B-2

55 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina



XV-B-2

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

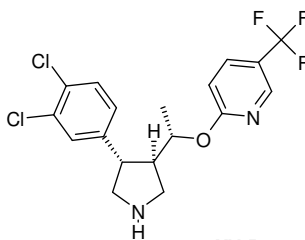
A una suspensión de  $\text{PPh}_3$  ( $\text{PPh}_3$  fijada sobre polímero, 3 mmoles de  $\text{PPh}_3/\text{g}$  de resina) (3,05 g, 9,17 mmoles) en THF (50 ml) se le añaden a  $0^\circ\text{C}$  el 5-cloro-piridin-2-ol (0,81 g, 6,25 mmoles) y después el DBAD (1,53 g, 6,67 mmoles). Después de 5 minutos se añade el (SR)-1-((3SR,4RS)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il)-etanol (XIII-B-1) (1,46 g, 4,17 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/solución acuosa de NaOH 1M y posterior cromatografía de columna ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/H = 1:6) se obtienen 1,57 g (82 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM-ES m/e = 461,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

c) 5-cloro-2-((RS)-1-((3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il)-etoxi)-piridina (XV-B-2)

A una solución de la 2-((RS)-1-((3SR,4RS)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il)-etoxi)-5-cloro-piridina (XIV-B-2) (1,57 g, 3,40 mmoles) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (40 ml) se le añaden 1,08 ml (5,10 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, se disuelve el residuo en AcOH (30 ml) y se le añade en porciones un total de 1,20 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/una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  (pH básico). Se secan las fases orgánicas con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se someten a cromatografía de columna ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  = 9:1), obteniéndose 0,54 g (67 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM-ES m/e = 356,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

#### Pirrolidina XV-B-3

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



XV-B-3

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

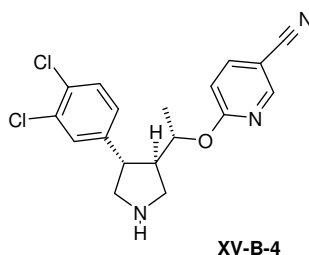
A una suspensión de  $\text{PPh}_3$  ( $\text{PPh}_3$  fijada sobre polímero, 3 mmoles de  $\text{PPh}_3/\text{g}$  de resina) (0,77 g) en THF (25 ml) se le añaden a  $0^\circ\text{C}$  el 5-trifluorometil-piridin-2-ol (0,28 g, 1,75 mmoles) y después el DBAD (0,43 g). Pasados 5 minutos se añade el (RS)-1-((3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il)-etanol (0,41 g, 1,17 mmoles, descrito en páginas anteriores). 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/una solución acuosa NaOH 1M y posterior cromatografía de columna ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/H = 1:4) se obtienen 0,45 g (78 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM-ES m/e = 495,8 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

b) 2-((SR)-1-((3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il)-etoxi)-5-trifluorometil-piridina (XV-B-3)

A una solución de 2-((SR)-1-((3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il)-etoxi)-5-trifluorometil-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  $100^\circ\text{C}$  durante una hora. Después de enfriar a t.amb. se eliminan los componentes volátiles con vacío y se disuelve el producto en bruto en MeOH (5 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a  $85^\circ\text{C}$  durante 30 minutos, se enfría a t.amb., se eliminan los componentes volátiles con vacío y se purifica el residuo directamente por cromatografía de columna ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  = 9:1), obteniéndose 0,32 g (87 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 405,9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

#### Pirrolidina XV-B-4

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



XV-B-4

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

A una suspensión de  $\text{PPh}_3$  ( $\text{PPh}_3$  fijada sobre polímero, 3 mmoles de  $\text{PPh}_3/\text{g}$  de resina) (1,97 g) en THF (300 ml) se le añaden a  $0^\circ\text{C}$  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 concentra con vacío. Por extracción con EtOAc/una solución acuosa de NaOH 1M y posterior cromatografía de columna ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/H = 1:4) se obtienen 1,02 g (66%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM-ES m/e = 452,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

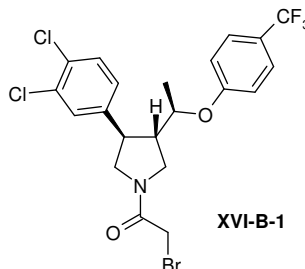
10 b) 6-((SR)-1-((3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il)-etoxi)-nicotinonitrilo (XV-B-4)

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  $\text{CH}_3\text{CN}$  (50 ml) se le añaden 0,56 ml (4,14 mmoles) de clorofornato de 2,2,2-tricloroetil y se continúa la agitación a t.amb. durante 4 horas. Se eliminan los componentes volátiles con vacío, se disuelve el producto en bruto en AcOH (30 ml) y se añade 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/una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  (pH básico). Se secan las fases orgánicas con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se someten a cromatografía de columna ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1), obteniéndose 0,36 g (60%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM-ES m/e = 362,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## 20 Pirrolidina compuestos intermedios de la fórmula XVI

### Pirrolidina XVI-B-1

2-bromo-1-((3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil)-pirrolidin-1-il)-etanona

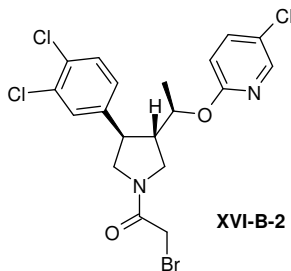


XVI-B-1

25 A una solución agitada de (3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil)-pirrolidina (XV-B-1) (0,25 g, 0,62 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) se le añaden a t.amb. 0,10 ml (0,74 mmoles) de  $\text{Et}_3\text{N}$  y 0,062 ml (0,74 mmoles) de cloruro de bromo-acetilo. Se continúa la agitación durante una noche y después se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en bruto en EtOAc y se lava con  $\text{H}_2\text{O}$ . Se seca la fase orgánica con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se purifica el producto por cromatografía flash ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc), obteniéndose el producto epigrafiado 0,275 g (85%) en forma de aceite incoloro.

### Pirrolidina XVI-B-2

2-bromo-1-((3SR,4RS)-3-((RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il)-etanona



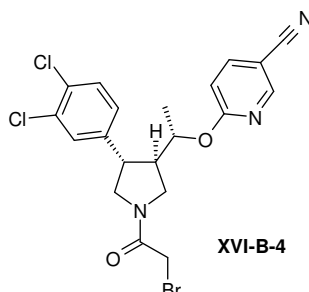
XVI-B-2

35 A una solución agitada de 5-cloro-2-((RS)-1-((3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il)-etoxi)-piridina (XV-B-2) (0,12 g, 0,32 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) se le añaden a t.amb. 0,055 ml (0,38 mmoles) de  $\text{Et}_3\text{N}$  y 0,032 ml (0,33 mmoles) de cloruro de bromo-acetilo. Se continúa la agitación durante una noche y después se concentra con vacío.

Se disuelve el residuo en bruto en EtOAc y se lava con H<sub>2</sub>O. Se seca la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se purifica el producto por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, EtOAc), obteniéndose el producto epigrafiado 0,15 g (92%) en forma de aceite incoloro.

5 Pirrolidina XVI-B-4

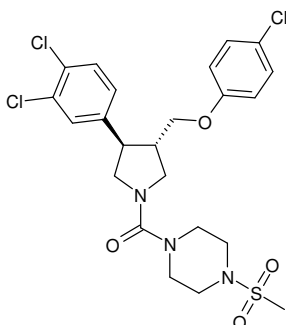
6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-(2-bromo-acetil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo



- 10 A una solución agitada de 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (XV-B-4) (30 mg, 0,083 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) se le añaden a t. amb. 0,013 ml (0,01 mmoles) de Et<sub>3</sub>N y 0,0083 ml (0,01 mmoles) de cloruro de bromo-acetilo. Se continúa la agitación durante una noche y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en bruto en EtOAc y se lava con H<sub>2</sub>O. Se seca la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se purifica el producto por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, EtOAc), obteniéndose el producto epigrafiado: 34 mg (85%) en forma de aceite incoloro.

15 Ejemplo 1

[(3SR,4RS)-3-(4-cloro-fenoximetil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona

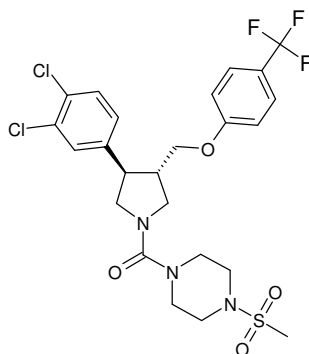


Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:

- 20 - compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (VII-1),  
 - fenol: 4-cloro-fenol (producto comercial),  
 EM-ES m/e = 545,7 (M+H<sup>+</sup>).

25 Ejemplo 2

[(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-trifluormetil-fenoximetil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona



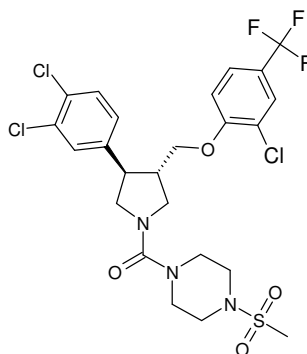
Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:

- compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (VII-1),

- fenol: 4-trifluormetil-fenol (producto comercial),  
EM-ES m/e = 581,0 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 3

5 [(3SR,4RS)-3-(2-cloro-4-trifluormetil-fenoximetil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona

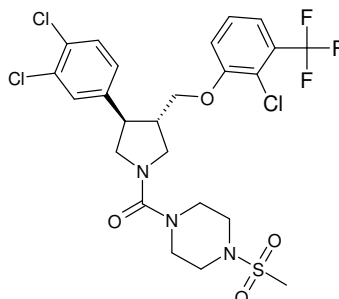


Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:

10 - compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-hidroximetil-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (VII-1),  
- fenol: 2-cloro-4-trifluormetil-fenol (producto comercial),  
EM-ES m/e = 616,0 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 4

15 [(3SR,4RS)-3-(2-cloro-3-trifluormetil-fenoximetil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona

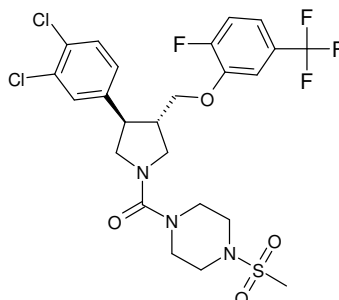


Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:

20 - compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-hidroximetil-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (VII-1),  
- fenol: 2-cloro-3-trifluormetil-fenol (producto comercial),  
EM-ES m/e = 616,0 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 5

25 [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-(2-fluor-5-trifluormetil-fenoximetil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona

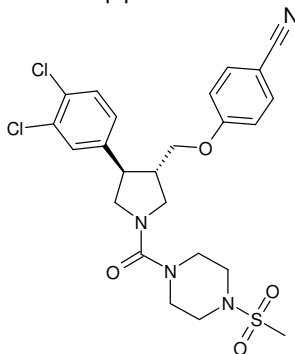


Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:

30 - compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-hidroximetil-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (VII-1),  
- fenol: 2-fluor-5-trifluormetil-fenol (producto comercial),  
EM-ES m/e = 598,2 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 6

4-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metanosulfonil-piperazina-1-carbonil)-pirrolidin-3-ilmetoxi]-benzonitrilo



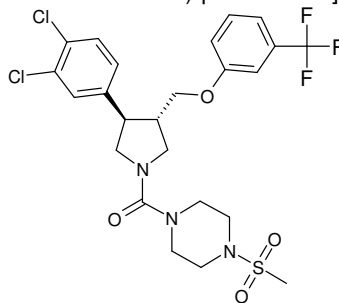
5 Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:

- compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-hidroximetil-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (VII-1),
  - fenol: 4-hidroxi-benzonitrilo (producto comercial),
- EM-ES m/e = 537,2 (M+H<sup>+</sup>).

10

Ejemplo 7

[(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-(3-trifluorometil-fenoximetil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona

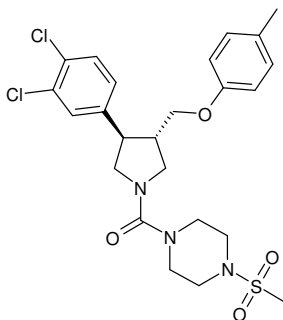


Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:

- 15
- compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-hidroximetil-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (VII-1),
  - fenol: 3-trifluorometil-fenol (producto comercial),
- EM-ES m/e = 581,0 (M+H<sup>+</sup>).

20 Ejemplo 8

[(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-p-toliloximetil-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona

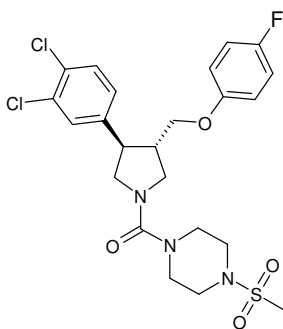


Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:

- 25
- compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-hidroximetil-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (VII-1),
  - fenol: 4-metil-fenol (producto comercial),
- EM-ES m/e = 525,8 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 9

30 [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-fluor-fenoximetil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona



Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:

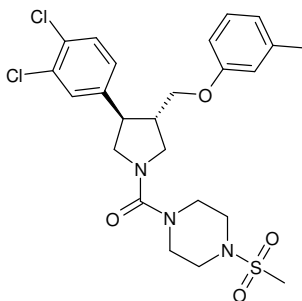
- compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (VII-1),

5 - fenol: 4-fluor-fenol (producto comercial),

EM-ES m/e = 529,7 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 10

[(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-m-toliloximetil-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona



10 Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:

- compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (VII-1),

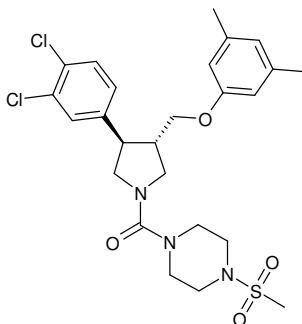
- fenol: 3-metil-fenol (producto comercial),

EM-ES m/e = 525,8 (M+H<sup>+</sup>).

15

Ejemplo 11

[(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-(3,5-dimetil-fenoximetil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona



Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:

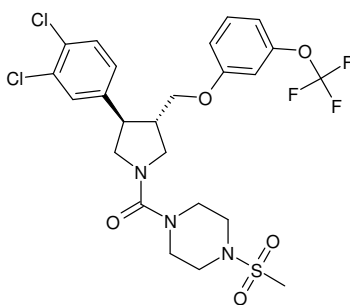
20 - compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (VII-1),

- fenol: 3,5-dimetil-fenol (producto comercial),

EM-ES m/e = 539,7 (M+H<sup>+</sup>).

25 Ejemplo 12

[(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-(3-trifluorometoxi-fenoximetil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona

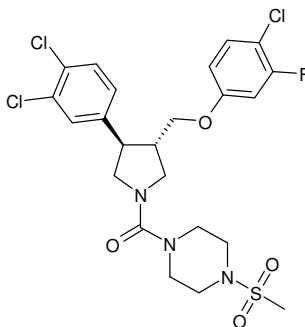


Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:

- 5 - compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (VII-1),  
 - fenol: 3-trifluorometoxi-fenol (producto comercial),  
 EM-ES m/e = 595,6 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 13

- 10 [(3SR,4RS)-3-(4-cloro-3-fluor-fenoximetil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona

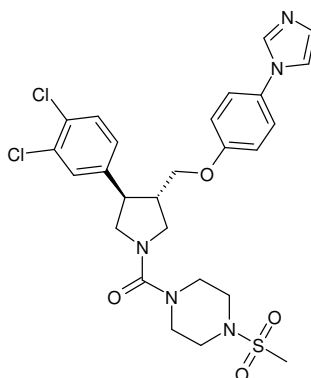


Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:

- 15 - compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (VII-1),  
 - fenol: 4-cloro-3-fluor-fenol (producto comercial),  
 EM-ES m/e = 565,7 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 14

- 20 [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-imidazol-1-il-fenoximetil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona



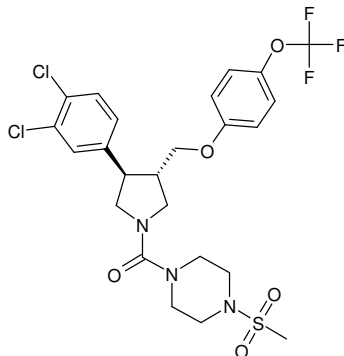
Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:

- 25 - compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (VII-1),  
 - fenol: 4-imidazol-1-il-fenol (producto comercial),  
 EM-ES m/e = 577,6 (M+H<sup>+</sup>).



Ejemplo 15

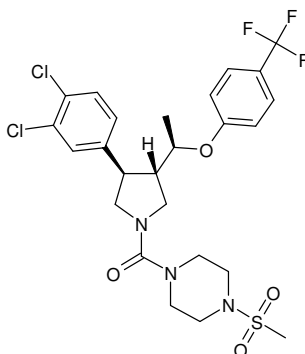
[(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona



- 5 Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:  
 - compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-hidroximetil-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (VII-1),  
 - fenol: 4-trifluorometoxi-fenol (producto comercial),  
 10 EM-ES m/e = 595,6 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 16

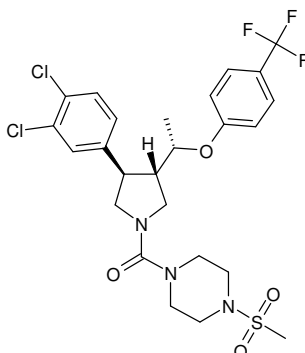
{(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona



- 15 Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:  
 - compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((SR)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-B-1),  
 - fenol: 4-trifluorometil-fenol (producto comercial),  
 20 EM-ES m/e = 594,2 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 17

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



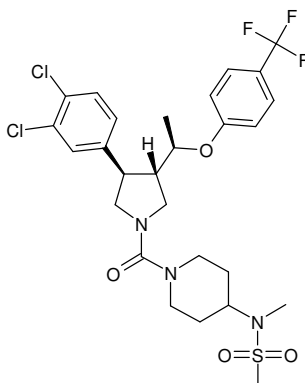
- 25 Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:

- compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((RS)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonyl-piperazin-1-il)-metanona (XII-A-1),
- fenol: 4-trifluorometil-fenol (producto comercial),

5

**Ejemplo 18**

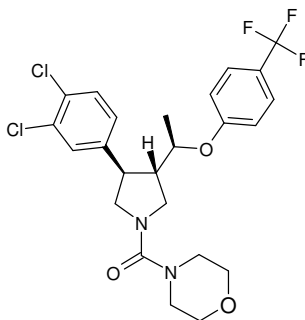
N-[1-((3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxy)-etil]-pirrolidina-1-carbonil)-piperidin-4-il]-N-metil-metanosulfonamida



- 10 Reacción de condensación con arreglo al procedimiento general II:
- compuesto intermedio pirrolidina: (3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(R,S)-1-(4-trifluorometil-fenoxy)-etil]-pirrolidina (XV-B-1),
  - cloruro de carbamoilo: cloruro de 4-(metanosulfonyl-metil-amino)-piperidina-1-carbonilo, EM-ES m/e = 623,6 (M+H<sup>+</sup>).
- 15 Cloruro de 4-(metanosulfonyl-metil-amino)-piperidina-1-carbonilo:  
A una solución agitada de carbonato de triclorometilo (trifosgeno) (0,61 g, 2,08 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) se le añade a -78°C una solución de N-metil-N-piperidin-4-il-metanosulfonamida (obtención descrita en la patente GB-2000136) (1,00 g, 5,20 mmoles) y piridina (0,92 ml, 11,4 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) durante 1 hora. La temperatura sube hasta t.amb. y se continúa la agitación durante una noche. Se lava la fase orgánica con H<sub>2</sub>O y se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Por concentración con vacío se obtienen 0,53 g (40%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.
- 20

**Ejemplo 19**

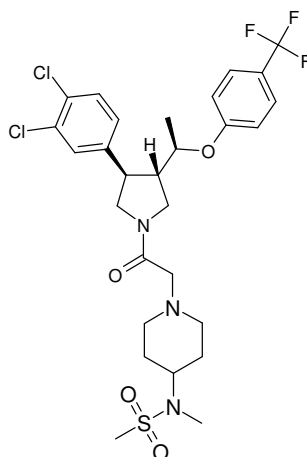
{(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxy)-etil]-pirrolidin-1-il}-morfolin-4-il-metanona



- 25 Reacción de condensación con arreglo al procedimiento general II:
- compuesto intermedio pirrolidina: (3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxy)-etil]-pirrolidina (XV-B-1),
  - cloruro de carbamoilo: cloruro de morfolina-4-carbonilo (producto comercial),
- 30 EM-ES m/e = 516,8 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 20**

N-[1-(2-((3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxy)-etil]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-piperidin-4-il]-N-metil-metanosulfonamida



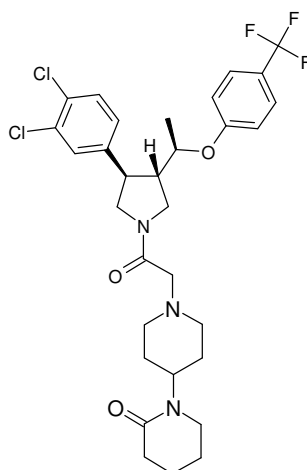
Reacción de condensación con arreglo al procedimiento general IV:

- compuesto intermedio pirrolidina: 2-bromo-1-((3RS, 4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il)-etanona (XVI-B-1),

- 5 - amina: N-metil-N-piperidin-4-il-metanosulfonamida (obtención descrita en la patente GB-2000136),  
EM-ES m/e = 635,6 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 21

- 10 1'-[2-((3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-[1,4']bipiperidinil-2-ona



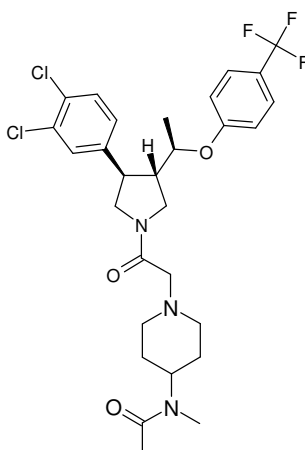
Reacción de condensación con arreglo al procedimiento general IV:

- compuesto intermedio pirrolidina: 2-bromo-1-((3RS, 4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il)-etanona (XVI-B-1),

- 15 - amina: [1,4']bipiperidinil-2-ona (producto comercial),  
EM-ES m/e = 625,8 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 22

- 20 N-[1-(2-((3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-piperidin-4-il]-N-metil-acetamida



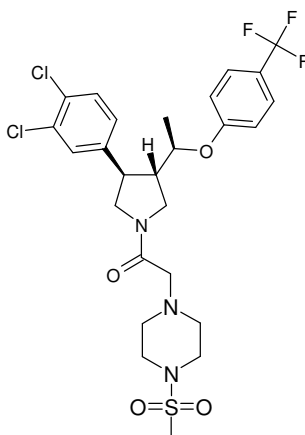
Reacción de condensación con arreglo al procedimiento general IV:

- compuesto intermedio pirrolidina: 2-bromo-1-((3RS, 4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il)-etanona (XVI-B-1),

- 5 - amina: N-metil-N-piperidin-4-il-acetamida (obtención descrita en la patente US-5576333),  
EM-ES m/e = 599,7 (M+H<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 23

- 10 1-((3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-etanona



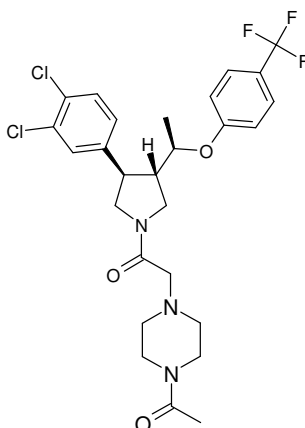
Reacción de condensación con arreglo al procedimiento general IV:

- compuesto intermedio pirrolidina: 2-bromo-1-((3RS, 4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il)-etanona (XVI-B-1),

- 15 - amina: 1-metanosulfonil-piperazina (producto comercial),  
EM-ES m/e = 609,4 (M+H<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 24

- 20 2-(4-acetil-piperazin-1-il)-1-((3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il)-etanona

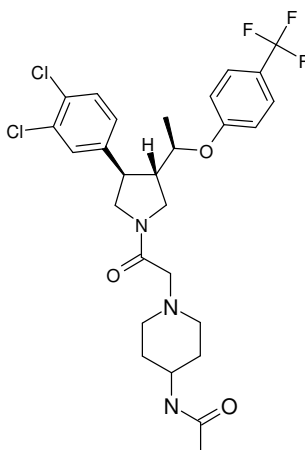


Reacción de condensación con arreglo al procedimiento general IV:

- compuesto intermedio pirrolidina: 2-bromo-1-((3RS, 4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il)-etanona (XVI-B-1),
  - 5 - amina: 1-piperazin-1-il-etanona (producto comercial),
- EM-ES m/e = 573,6 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 25

- 10 N-[1-(2-((3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-piperidin-4-il]-acetamida

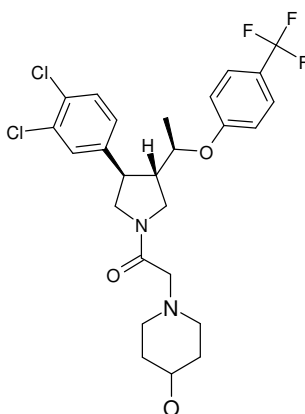


Reacción de condensación con arreglo al procedimiento general IV:

- compuesto intermedio pirrolidina: 2-bromo-1-((3RS, 4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il)-etanona (XVI-B-1),
  - 15 - amina: N-piperidin-4-il-acetamida (producto comercial),
- EM-ES m/e = 587,7 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 26

- 20 1-((3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il)-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etanona

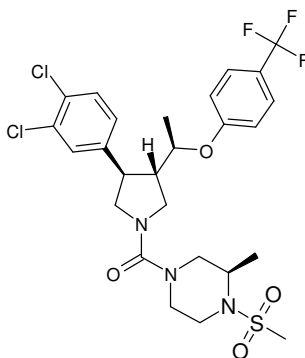


Reacción de condensación con arreglo al procedimiento general IV:

- 5 - compuesto intermedio pirrolidina: 2-bromo-1-[(3RS, 4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il]-etanona (XVI-B-1),  
 - amina: piperidin-4-ol (producto comercial),  
 EM-ES m/e = 545,2 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 27

- 10 {(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-((R)-4-metanosulfonil-3-metil-piperazin-1-il)-metanona



Reacción de condensación con arreglo al procedimiento general II:

- 15 - compuesto intermedio pirrolidina: (3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidina (XV-B-1),  
 - cloruro de carbamoilo: cloruro de (R)-4-metanosulfonil-3-metil-piperazina-1-carbonilo,  
 EM-ES m/e = 609,6 (M+H<sup>+</sup>).

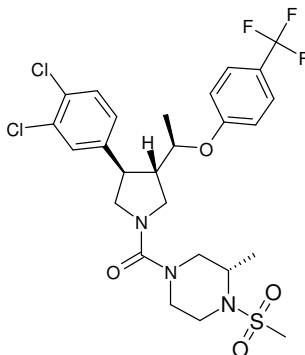
Cloruro de (R)-4-metanosulfonil-3-metil-piperazina-1-carbonilo:

- 20 Primer paso: A una solución agitada del (R)-3-metil-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (8,78 g, 44 mmoles) (producto comercial) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 ml) se le añaden a 0°C la Et<sub>3</sub>N (12,15 ml, 88 mmoles) y el cloruro de metanosulfonilo (5,09 ml, 66 mmoles). Se continúa la agitación a t.amb. durante una noche, se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran con vacío. Se disuelve el producto en bruto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y se le añade el TFA (15 ml). Después de 25 2 horas a t.amb. se eliminan los componentes volátiles con vacío, se disuelve el producto en bruto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lava con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (hasta pH = 8). Se seca la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra con vacío, obteniéndose 2,63 g (34%) de la (R)-1-metanosulfonil-2-metil-piperazina en forma de aceite ligeramente amarillo.

- 30 Segundo paso: A una solución agitada de carbonato de triclorometilo (trifosgeno) (1,17 g, 3,95 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) se le añade a -78°C durante una hora una solución de (R)-1-metanosulfonil-2-metil-piperazina (1,76 g, 9,9 mmoles) y piridina (1,60 ml, 20 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). La temperatura sube hasta t.amb. y se continúa la agitación durante una noche. Se lava la fase orgánica con H<sub>2</sub>O y se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Por concentración con vacío y cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/H, 1:1) se obtienen 1,70 g (71%) del cloruro de (R)-4-metanosulfonil-3-metil-piperazina-1-carbonilo en forma de sólido ligeramente amarillo.
- 35

Ejemplo 28

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



5 Reacción de condensación con arreglo al procedimiento general II:

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

- cloruro de carbamoilo: cloruro de (S)-4-metanosulfonyl-3-metil-piperazina-1-carbonilo, EM-ES m/e = 609,6 (M+H<sup>+</sup>).

10

Cloruro de (S)-4-metanosulfonyl-3-metil-piperazina-1-carbonilo:

Primer paso: A una solución agitada de (S)-3-metil-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (2,38 g, 12 mmoles) (producto comercial) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) se le añaden a 0°C la piridina (1,91 ml, 24 mmoles) y el cloruro de metanosulfonyl (0,92 ml, 12 mmoles). Se continúa la agitación a t.amb. durante una noche, se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran con vacío. Se disuelve el producto en bruto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y se le añade el TFA (4 ml). Después de 2 horas a t.amb. se eliminan los componentes volátiles con vacío, se disuelve el producto en bruto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lava con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (hasta pH = 8). Se seca la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra con vacío, obteniéndose 0,83 g (39%) de (S)-1-metanosulfonyl-2-metil-piperazina en forma de aceite ligeramente amarillo.

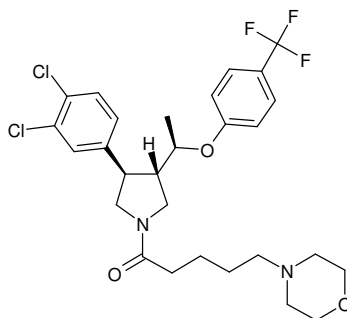
20

Segundo paso: A una solución agitada de carbonato de triclorometilo (trifosgeno) (560 mg, 1,88 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se le añade a -78°C durante 1 hora una solución de (S)-1-metanosulfonyl-2-metil-piperazina (838 mg, 4,70 mmoles) y piridina (0,74 ml, 9,4 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). La temperatura sube hasta t.amb. y se continúa la agitación durante una noche. Se lava la fase orgánica con H<sub>2</sub>O y se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Por concentración con vacío y cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/H = 1:1) se obtienen 0,70 g (62%) del cloruro de (S)-4-metanosulfonyl-3-metil-piperazina-1-carbonilo en forma de sólido ligeramente amarillo.

25

Ejemplo 29

30 1-[(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il]-5-morfolin-4-il-pentan-1-ona



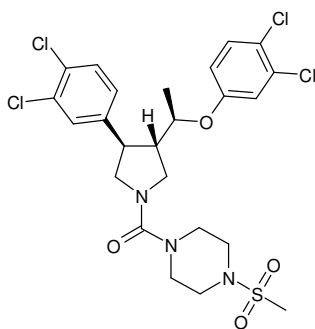
Formación de amida con arreglo al procedimiento general I:

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

35 - ácido carboxílico: ácido 5-morfolin-4-il-pentanoico (descrito en J. Molecular Structure 560, p. 261, 2001), EM-ES m/e = 573,1 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 30

40 [(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(3,4-dicloro-fenoxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-4-(4-metanosulfonyl-piperazin-1-il)-metanona

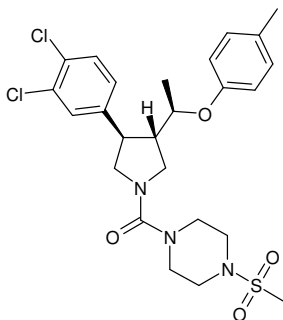


Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:

- compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((SR)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-B-1),
- 5 - fenol: 3,4-dicloro-fenol (producto comercial),  
EM-ES m/e = 594,1 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 31

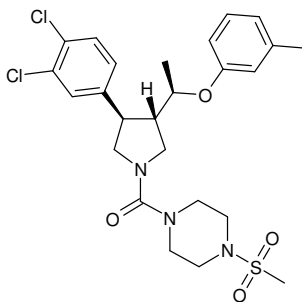
[(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((RS)-1-p-toliloxi-etil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona



- 10 Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:
- compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((SR)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-B-1),
- fenol: 4-metil-fenol (producto comercial),
- 15 EM-ES m/e = 540,2 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 32

[(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((RS)-1-m-toliloxi-etil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona

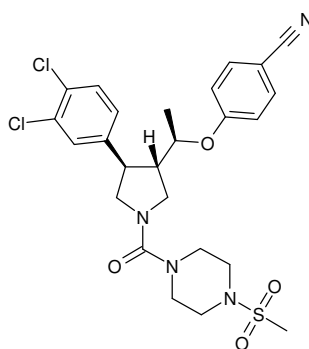


- 20 Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:
- compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((SR)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-B-1),
- fenol: 3-metil-fenol (producto comercial),
- 25 EM-ES m/e = 540,2 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 33

4-((RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metanosulfonil-piperazina-1-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-benzonitrilo



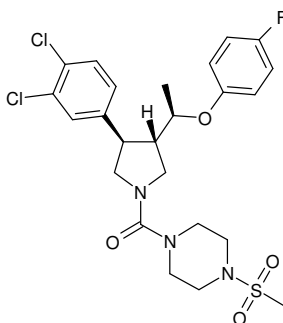


Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:

- 5 - compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((SR)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-B-1),  
 - fenol: 4-hidroxi-benzonitrilo (producto comercial),  
 EM-ES m/e = 551,3 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 34

- 10 {(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-fluor-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona

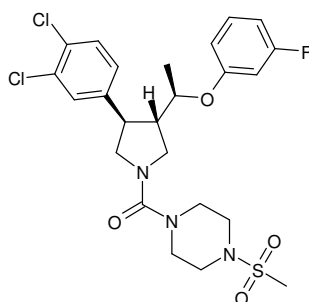


Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:

- 15 - compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((SR)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-B-1),  
 - fenol: 4-fluor-fenol (producto comercial),  
 EM-ES m/e = 544,3 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 35

- 20 {(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(3-fluor-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona

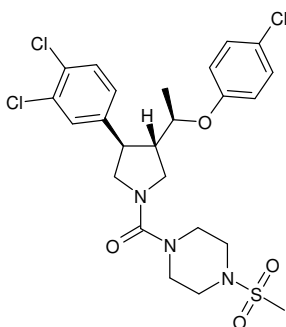


Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:

- 25 - compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((SR)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-B-1),  
 - fenol: 3-fluor-fenol (producto comercial),  
 EM-ES m/e = 544,3 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 36

- [(3SR,4RS)-3-[(R)-1-(4-cloro-fenoxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona



Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:

- compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((SR)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-il]-(4-

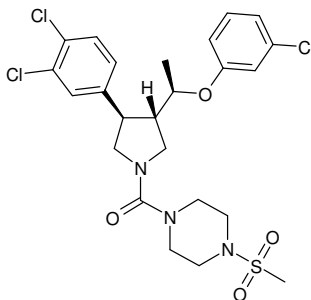
metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-B-1),

5 - fenol: 4-cloro-fenol (producto comercial),

EM-ES m/e = 560,2 (M+H<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 37

10 [(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(3-cloro-fenoxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona



Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:

- compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((SR)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-il]-(4-

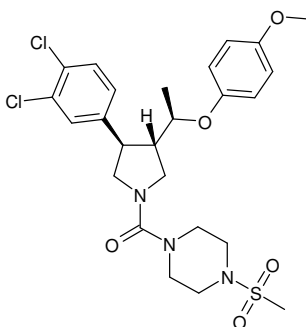
metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-B-1),

15 - fenol: 3-cloro-fenol (producto comercial),

EM-ES m/e = 562,2 (M+H<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 38

20 [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-metoxi-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona



Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:

- compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((SR)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-il]-(4-

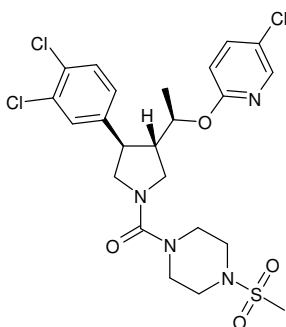
metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-B-1),

25 - fenol: 4-metoxi-fenol (producto comercial),

EM-ES m/e = 558,3 (M+H<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 39

30 [(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona

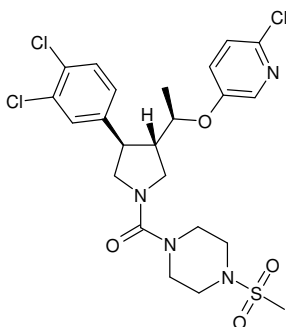


Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:

- compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((SR)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-B-1),
- 5 - piridinol: 5-cloro-piridin-2-ol (producto comercial),  
EM-ES m/e = 561,2 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 40

10 [(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona

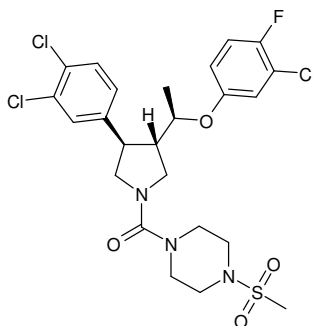


Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:

- compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((SR)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-B-1),
- 15 - piridinol: 6-cloro-piridin-3-ol (producto comercial),  
EM-ES m/e = 563,1 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 41

20 [(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(3-cloro-4-fluor-fenoxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona

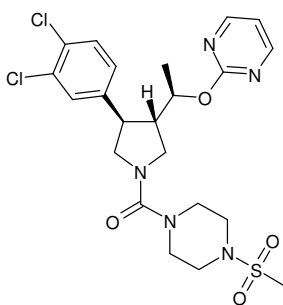


Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:

- compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((SR)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-B-1),
- 25 - fenol: 3-cloro-4-fluor-fenol (producto comercial),  
EM-ES m/e = 579,0 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 42

30 [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(pirimidin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona

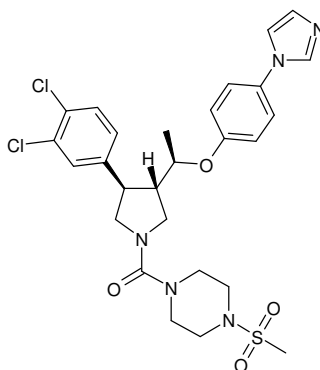


Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:

- compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((SR)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-B-1),
  - 5 - pirimidinol: pirimidin-2-ol (producto comercial),
- EM-ES m/e = 528,0 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 43

- 10 [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-imidazol-1-il-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona

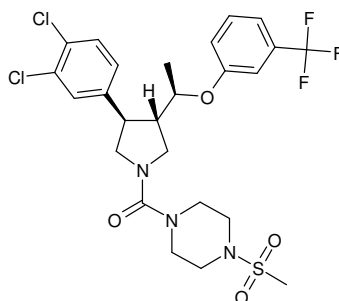


Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:

- compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((SR)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-B-1),
  - 15 - fenol: 4-imidazol-1-il-fenol (producto comercial),
- EM-ES m/e = 592,1 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 44

- 20 [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(3-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona

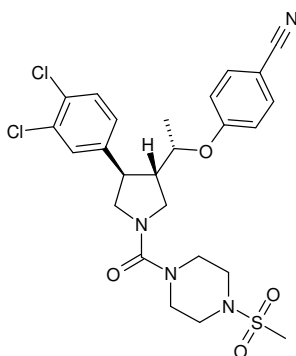


Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:

- compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((SR)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-B-1),
  - 25 - fenol: 3-trifluorometil-fenol (producto comercial),
- EM-ES m/e = 594,2 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 45

- 4-[(SR)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metanosulfonil-piperazina-1-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-benzonitrilo



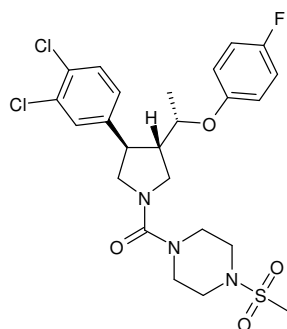
Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:

- compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((RS)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-A-1),

5 - fenol: 4-hidroxi-benzonitrilo (producto comercial),  
EM-ES m/e = 551,2 (M+H<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 46

10 [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(4-fluor-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona



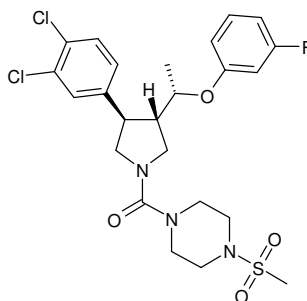
Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:

- compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((RS)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-A-1),

15 - fenol: 4-fluor-fenol (producto comercial),  
EM-ES m/e = 546,2 (M+H<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 47

20 [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(3-fluor-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona



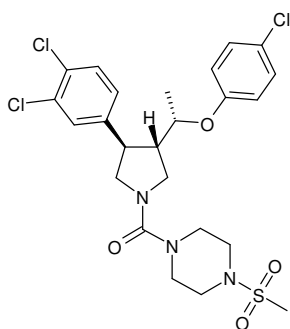
Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:

- compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((RS)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-A-1),

25 - fenol: 3-fluor-fenol (producto comercial),  
EM-ES m/e = 544,3 (M+H<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 48

30 [(3SR,4RS)-3-[(SR)-1-(4-cloro-fenoxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona



Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:

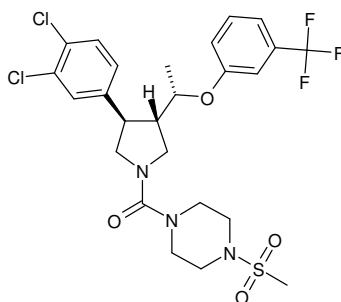
- compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((RS)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-A-1),

5 - fenol: 4-cloro-fenol (producto comercial),

EM-ES m/e = 562,2 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 49

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



10

Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:

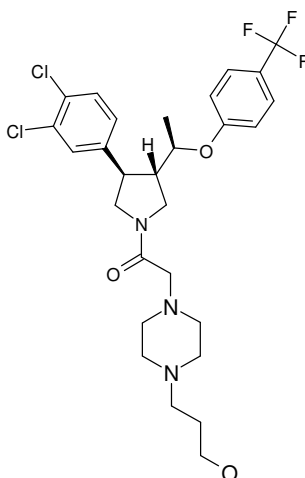
- compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((RS)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-A-1),

- fenol: 3-trifluorometil-fenol (producto comercial),

15 EM-ES m/e = 594,2 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 50

1-[(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il]-2-[4-(3-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-etanona



20

Reacción de condensación con arreglo al procedimiento general IV:

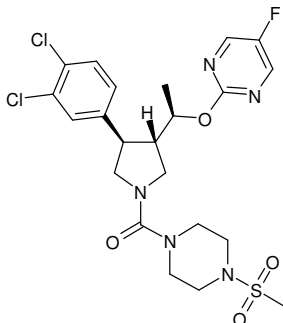
- compuesto intermedio pirrolidina: 2-bromo-1-[(3RS, 4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il]-etanona (XVI-B-1),

- amina: 3-piperazin-1-il-propan-1-ol (producto comercial),

25 EM-ES m/e = 588,1 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 51**

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



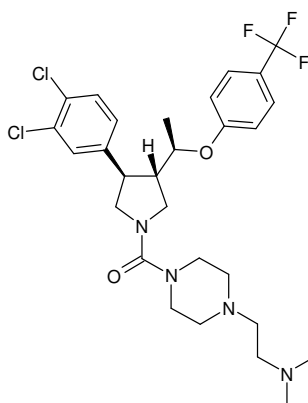
5 Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:

- compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((SR)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-il)-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-B-1),  
- pirimidinol: 5-fluor-pirimidin-2-ol (producto comercial),  
EM-ES m/e = 545,7 (M+H<sup>+</sup>).

10

**Ejemplo 52**

{(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il)-[4-(2-dimetilamino-etil)-piperazin-1-il]-metanona



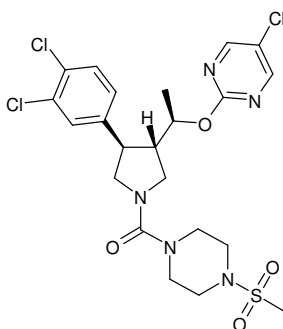
15 a) cloruro de (3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidina-1-carbonilo  
A una solución agitada de carbonato de triclorometilo (trifosgeno) (29 mg, 0,098 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) se le  
añade a -78 °C durante 30 minutos una solución de (3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-  
etil]-pirrolidina (compuesto intermedio XV-B-1) (100 mg, 0,25 mmoles) y piridina (0,043 ml, 0,54 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
(2 ml). La temperatura sube hasta t.amb. y se continúa la agitación durante una noche. Se lava la fase orgánica con  
20 H<sub>2</sub>O y se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Por concentración con vacío se obtienen 58 mg (50%) del compuesto epigrafiado en  
forma de sólido ligeramente amarillo.

b) {(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]pirrolidin-1-il)-[4-(2-dimetilamino-etil)-piperazin-1-il]-metanona

25 A una solución agitada del cloruro de (3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidina-1-carbonilo (58 mg, 0,12 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) se le añade la Et<sub>3</sub>N (0,02 ml, 0,15 mmoles) y la dimetil-(2-piperazin-1-il-etil)-amina (0,03 ml) (producto comercial). Se continúa la agitación durante una noche, se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica directamente por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub> = 9/4/1), obteniéndose 46 mg (63%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 587,3  
30 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 53**

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

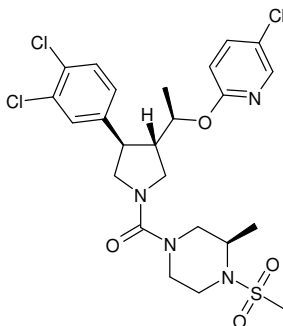


Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:

- 5 - compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((SR)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonyl-piperazin-1-il)-metanona (XII-B-1),  
 - pirimidinol: 5-cloro-pirimidin-2-ol (producto comercial),  
 EM-ES m/e = 562,7 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 54

- 10 [(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-((R)-4-metanosulfonyl-3-metil-piperazin-1-il)-metanona

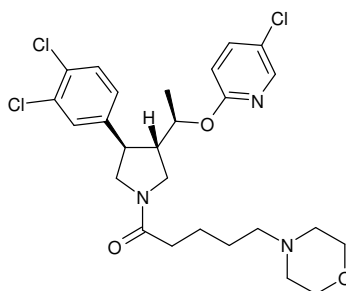


Reacción de condensación con arreglo al procedimiento general II:

- 15 - compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XV-B-2),  
 - cloruro de carbamoilo: cloruro de (R)-4-metanosulfonyl-3-metil-piperazina-1-carbonilo,  
 EM-ES m/e = 577,2 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 55

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

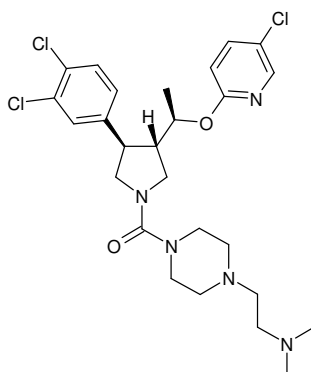


- 20 Formación de amida con arreglo al procedimiento general I:  
 - compuesto intermedio pirrolidina: 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (XV-B-2),  
 - ácido carboxílico: ácido 5-morfolin-4-il-pentanoico (descrito en J. Molecular Structure 560, p. 261, 2001),  
 25 EM-ES m/e = 542,3 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 56

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





a) cloruro de (3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonilo

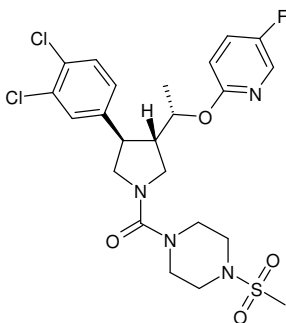
A una solución agitada de carbonato de triclorometilo (trifosgeno) (22 mg, 0,074 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) se le añade a  $-78^\circ\text{C}$  durante 30 minutos una solución de 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (compuesto intermedio XV-B-2) (70 mg, 0,19 mmoles) y piridina (0,033 ml, 0,41 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml). La temperatura sube hasta t.amb. y se continúa la agitación durante una noche. Se lava la fase orgánica con  $\text{H}_2\text{O}$  y se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Por concentración con vacío y cromatografía de columna ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}/\text{H} = 1:1$ ) se obtienen 80 mg (98%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.

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

A una solución agitada del cloruro de (3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonilo (80 mg, 0,18 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) se le añaden la  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,03 ml, 0,15 mmoles) y la dimetil-(2-piperazin-1-il-etil)-amina (0,035 ml) (producto comercial). Se continúa la agitación durante una noche, se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica directamente por cromatografía flash ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3 = 9/4/1$ ), obteniéndose 36 mg (35%) el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 553,8( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

#### Ejemplo 57

20 [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il]-[4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona

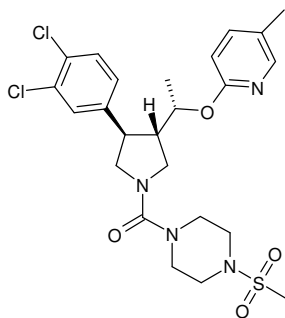


Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:

25 - compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-hidroxi-etil]-pirrolidin-1-il]-[4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-A-1),  
- piridinol: 5-fluor-piridin-2-ol (producto comercial),  
EM-ES m/e = 545,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

#### Ejemplo 58

30 [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-metil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il]-[4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona

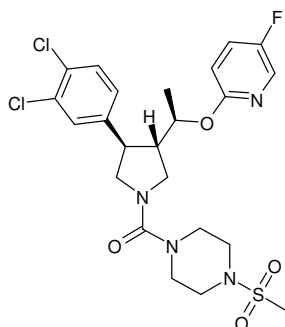


Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:

- compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((RS)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-A-1),
- 5 - piridinol: 5-metil-piridin-2-ol (producto comercial),  
EM-ES m/e = 542,7 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 59

- 10 [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona

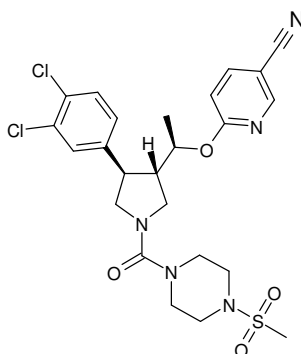


Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:

- compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((SR)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-B-1),
- 15 - piridinol: 5-fluor-piridin-2-ol (producto comercial),  
EM-ES m/e = 546,8 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 60

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

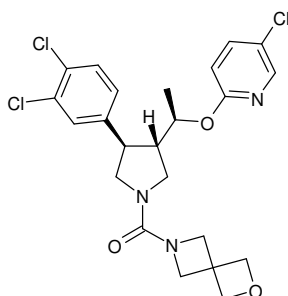


Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:

- compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((SR)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-B-1),
- 25 - piridinol: 6-hidroxi-nicotinonitrilo (producto comercial),  
EM-ES m/e = 551,7 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 61

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-il]-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-metanona



a) cloruro de (3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonilo

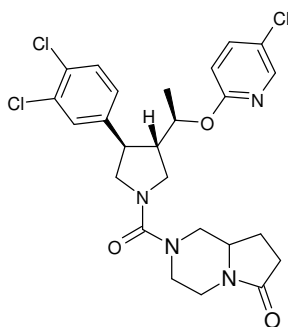
- 5 A una solución agitada de carbonato de triclorometilo (trifosgeno) (48 mg, 0,16 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) se le añade a  $-78^\circ\text{C}$  durante 30 minutos una solución de 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-3-il]-etoxi]-piridina (compuesto intermedio XV-B-2) (150 mg, 0,40 mmoles) y piridina (0,072 ml, 0,88 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml). La temperatura sube hasta t.amb. y se continúa la agitación durante una noche. Se lava la fase orgánica con  $\text{H}_2\text{O}$  y se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Por concentración con vacío y cromatografía de columna ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/H = 1:1) se obtienen 90 mg (50%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso incoloro.

b) [(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-il]-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-metanona

- 15 A una solución agitada del cloruro de (3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonilo (22 mg, 0,051 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) se le añaden la  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,022 ml, 0,16 mmoles) y el 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano (6 mg, 0,060 mmoles). Se continúa la agitación durante una noche, se concentra la mezcla reaccionante y se purifica directamente por cromatografía flash ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc), obteniéndose 7 mg (28%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 497,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

20 Ejemplo 62

2-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-6-ona



a) cloruro de (3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonilo

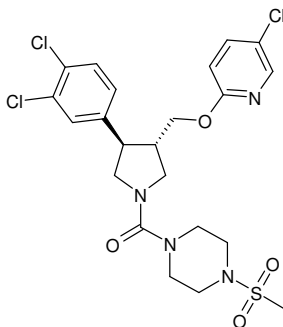
- 25 A una solución agitada de carbonato de triclorometilo (trifosgeno) (48 mg, 0,16 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) se le añade a  $-78^\circ\text{C}$  durante 30 minutos una solución de 5-cloro-2-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-3-il]-etoxi]-piridina (compuesto intermedio XV-B-2) (150 mg, 0,40 mmoles) y piridina (0,072 ml, 0,88 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml). La temperatura sube hasta t.amb. y se continúa la agitación durante una noche. Se lava la fase orgánica con  $\text{H}_2\text{O}$  y se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Por concentración con vacío y cromatografía de columna ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/H = 1:1) se obtienen 90 mg (50%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso incoloro.

b) 2-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-6-ona

- 35 A una solución agitada del cloruro de (3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonilo (22 mg, 0,051 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) se le añaden la  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,015 ml, 0,11 mmoles) y la hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-6-ona (producto comercial) (9 mg, 0,064 mmoles). Se continúa la agitación durante una noche, se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica directamente por cromatografía flash ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc), obteniéndose 7 mg (25%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 539,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

40 Ejemplo 63

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

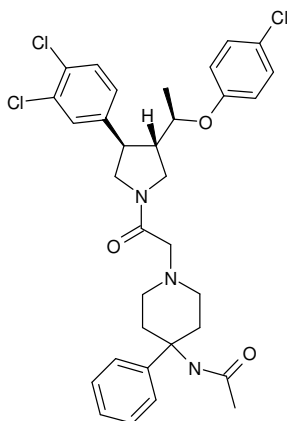


Reacción de Mitsunobu con arreglo al procedimiento general III:

- 5 - compuesto intermedio pirrolidina: [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-hidroximetil-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (VII-1),  
 - fenol: 5-cloro-piridin-2-ol (producto comercial),  
 EM-ES m/e = 549,2 (M+H<sup>+</sup>).

10 Ejemplo 64

N-(1-{2-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(4-cloro-fenoxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-4-fenil-piperidin-4-il)-acetamida

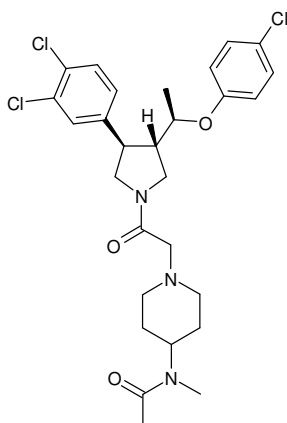


Reacción de condensación con arreglo al procedimiento general IV:

- 15 - compuesto intermedio pirrolidina: 2-bromo-1-[(3SR, 4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-etanona (XVI-B-2),  
 - amina: N-(4-fenil-piperidin-4-il)-acetamida (producto comercial),  
 EM-ES m/e = 630,9 (M+H<sup>+</sup>).

20 Ejemplo 65

N-(1-{2-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(4-cloro-fenoxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-piperidin-4-il)-N-metil-acetamida



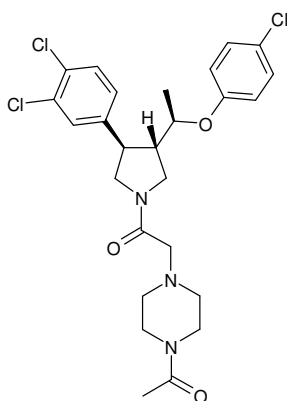
Reacción de condensación con arreglo al procedimiento general IV:

- compuesto intermedio pirrolidina: 2-bromo-1-[(3SR, 4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-etanona (XVI-B-2),

5 - amina: N-metil-N-piperidin-4-il-acetamida (producto comercial),  
EM-ES m/e = 568,7 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 66

2-(4-acetil-piperazin-1-il)-1-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(4-cloro-fenoxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-etanona



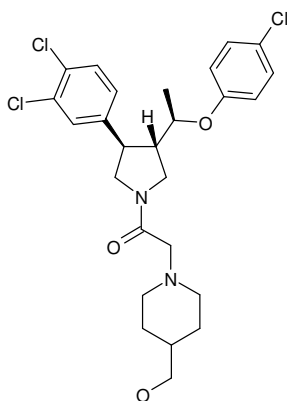
10 Reacción de condensación con arreglo al procedimiento general IV:

- compuesto intermedio pirrolidina: 2-bromo-1-[(3SR, 4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-etanona (XVI-B-2),

15 - amina: 1-piperazin-1-il-etanona (producto comercial),  
EM-ES m/e = 538,8 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 67

1-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(4-cloro-fenoxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-etanona



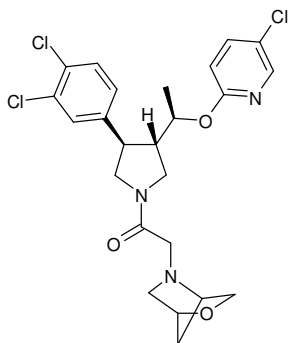
20 Reacción de condensación con arreglo al procedimiento general IV:

- compuesto intermedio pirrolidina: 2-bromo-1-[(3SR, 4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-etanona (XVI-B-2),
  - amina: piperidin-4-il-metanol (producto comercial),
- EM-ES m/e = 527,6 (M+H<sup>+</sup>).

5

**Ejemplo 68**

1-[(3S,4R)-3-[(R)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-etanona



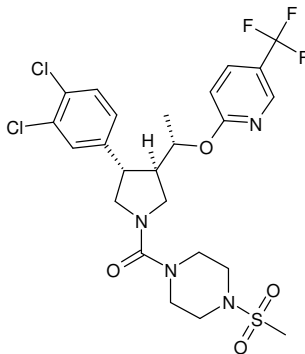
10 Reacción de condensación con arreglo al procedimiento general IV:

- compuesto intermedio pirrolidina: 2-bromo-1-[(3SR, 4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-etanona (XVI-B-2),
  - amina: 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano (producto comercial),
- EM-ES m/e = 512,0 (M+H<sup>+</sup>).

15

**Ejemplo 69**

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



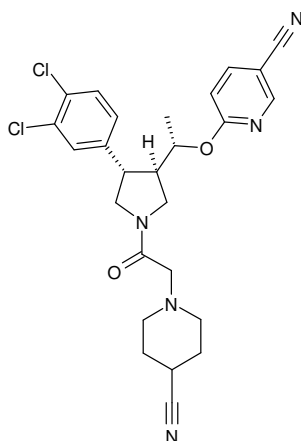
20 Reacción de condensación con arreglo al procedimiento general II:

- compuesto intermedio pirrolidina: 2-[(SR)-1-[(3RS, 4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-trifluorometil-piridina (XV-B-3),
  - cloruro de carbamoilo: cloruro de 4-metanosulfonil-piperazina-1-carbonilo (descrito antes),
- EM-ES m/e = 595,2 (M+H<sup>+</sup>).

25

**Ejemplo 70**

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



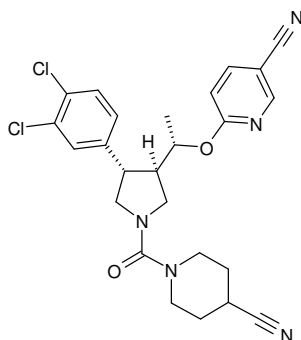
Reacción de condensación con arreglo al procedimiento general IV:

- compuesto intermedio pirrolidina: 6-((SR)-1-((3RS, 4SR)-1-(2-bromo-acetil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il)-etoxi)-nicotinonitrilo (XVI-B-4),

- 5 - amina: piperidina-4-carbonitrilo (producto comercial),  
EM-ES m/e = 512,0 (M+H<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 71

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

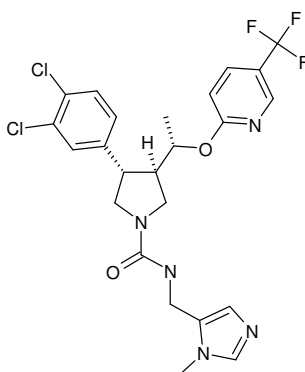


- 10 a) cloruro de (3RS,4SR)-3-((SR)-1-(5-ciano-piridin-2-iloxi)-etil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonilo  
A una solución agitada de carbonato de triclorometilo (trifosgeno) (67 mg, 0,22 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14 ml) se le  
añade a -78 °C durante 30 minutos una solución de 6-((SR)-1-((3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il)-etoxi)-ni-  
15 cotinonitrilo (compuesto intermedio XV-B-4) (210 mg, 0,56 mmoles) y piridina (0,10 ml, 1,23 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7  
ml). La temperatura sube hasta t.amb. y se continúa la agitación durante una noche. Se lava la fase orgánica con  
H<sub>2</sub>O y se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Por concentración con vacío y cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/H = 1:1) se  
obtienen 144 mg (57%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso incoloro.

- 20 b) 6-((SR)-1-((3RS,4SR)-1-(4-ciano-piperidina-1-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il)-etoxi)-nicotinonitrilo  
A una solución agitada del cloruro de (3RS,4SR)-3-((SR)-1-(5-ciano-piridin-2-iloxi)-etil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-  
1-carbonilo (30 mg, 0,070 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) se le añaden la Et<sub>3</sub>N (0,015 ml, 0,11 mmoles) y el piperidina-4-  
carbonitrilo (producto comercial) (9 mg, 0,084 mmoles). Se continúa la agitación durante una noche, se concentra la  
mezcla reaccionante con vacío y se purifica directamente por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, EtOAc), obteniéndose 24  
25 mg (69%) el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 498,0 (M+H<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 72

(3-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-amida del ácido (3SR, 4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((SR)-1-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-etil)-pirrolidina-1-carboxílico (no incluida dentro de la fórmula I)



a) cloruro de (3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidina-1-carbonilo

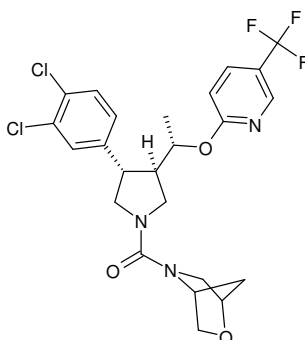
A una solución agitada de carbonato de triclorometilo (trifosgeno) (22 mg, 0,074 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) se le añade a  $-78^\circ\text{C}$  durante 30 minutos una solución de 2-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-trifluorometil-piridina (compuesto intermedio XV-B-3) (76 mg, 0,19 mmoles) y piridina (0,03 ml, 0,42 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml). La temperatura sube hasta t.amb. y se continúa la agitación durante una noche. Se lava la fase orgánica con  $\text{H}_2\text{O}$  y se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Por concentración con vacío y cromatografía de columna ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}/\text{H} = 1:4$ ) se obtienen 36 mg (41%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso incoloro.

b) (3-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-amida del ácido (3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidina-1-carboxílico

A una solución agitada del cloruro de (3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidina-1-carbonilo (30 mg, 0,064 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) se le añaden la  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,015 ml, 0,11 mmoles) y la C-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metilamina (producto comercial) (8 mg, 0,070 mmoles). Se continúa la agitación durante una noche, se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica directamente por cromatografía flash ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 98/2$ ), obteniéndose 14 mg (40%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM-ES m/e = 542,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

#### Ejemplo 73

{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-metanona



a) cloruro de (3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidina-1-carbonilo

A una solución agitada de carbonato de triclorometilo (trifosgeno) (22 mg, 0,074 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) se le añade a  $-78^\circ\text{C}$  durante 30 minutos una solución de 2-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-trifluorometil-piridina (compuesto intermedio XV-B-3) (76 mg, 0,19 mmoles) y piridina (0,03 ml, 0,42 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml). La temperatura sube hasta t.amb. y se continúa la agitación durante una noche. Se lava la fase orgánica con  $\text{H}_2\text{O}$  y se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Por concentración con vacío y cromatografía de columna ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}/\text{H} = 1:4$ ) se obtienen 36 mg (41%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso incoloro.

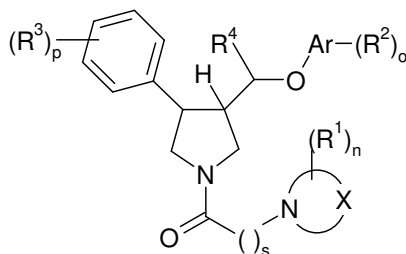
b) {(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-metanona

A una solución agitada del cloruro de (3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidina-1-carbonilo (30 mg, 0,064 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) se le añaden la  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,015 ml, 0,11 mmoles) y el 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano (producto comercial) (7 mg, 0,070 mmoles). Se continúa la agitación durante una noche, se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica directamente por cromatografía flash ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}$ ), obteniéndose 27 mg del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM-ES m/e = 530,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).



REIVINDICACIONES

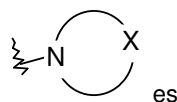
1. Un compuesto de la fórmula



5

en la que

Ar es fenilo, bencilo, naftilo o indanilo o es quinoxalinilo, piracinilo, pirazolilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiofenilo, isoxazolilo, pirrolilo, furanilo o imidazolilo;



es

10 un resto mono- o bi-heterocíclico de seis a nueve eslabones, en el que X puede ser un átomo de carbono, SO<sub>2</sub> u otro heteroátomo elegido entre el grupo formado por N u O;

si X es un átomo de carbono, O, SO<sub>2</sub> o N sin sustituir, entonces

R<sup>1</sup> es hidrógeno, hidroxilo, ciano, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NRR', -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-CN, alquilo C<sub>1-8</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-8</sub>, -NR-

15 -NR-C(O)-alquilo C<sub>1-8</sub>, fenilo, o es un resto heterocíclico elegido entre piperidinil-2-ona;

si X es un átomo de N sustituido por R<sup>1</sup>, entonces

R<sup>1</sup> es hidrógeno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NRR', -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-CN, alquilo C<sub>1-8</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-8</sub>, fenilo, bencilo, naftilo o indanilo o es quinoxalinilo, piracinilo, pirazolilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiofenilo, isoxazolilo, pirrolilo, furanilo o imidazolilo,

20 o -C(O)-alquilo C<sub>1-8</sub>, con la condición de que q sea 2 o 3;

R/R' con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C<sub>1-8</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, ciano, alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido por halógeno, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido por halógeno o es quinoxalinilo, piracinilo, pirazolilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiofenilo, isoxazolilo, pirrolilo, furanilo o imidazolilo;

25 R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-8</sub>;

n es el número 1 ó 2; en caso de que n sea 2, R<sup>1</sup> puede ser el mismo o diferente;

o es el número 1 ó 2; en caso de que o sea 2, R<sup>2</sup> puede ser el mismo o diferente;

p es el número 1 ó 2; en caso de que p sea 2, R<sup>3</sup> puede ser el mismo o diferente;

30 q es el número 1, 2 ó 3;

s es el número 0, 1, 2, 3 ó 4;

o a una sal farmacéuticamente activa del mismo, incluyendo

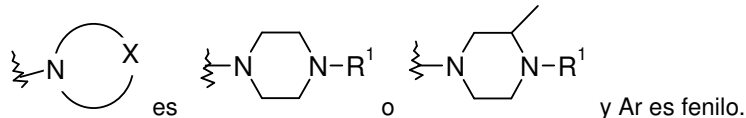
todas las formas estereoisoméricas, incluidos los

diastereoisómeros y enantiómeros individuales del compuesto

35 de la fórmula (I) así como a las mezclas racémicas y no racémicas del mismo.

2. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que (R<sup>3</sup>)<sub>p</sub> es 3,4-dicloro.

40 3. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 2, en la que



y Ar es fenilo.

4. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 3, dichos compuestos son:

45 {(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il)-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona

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

2-(4-acetil-piperazin-1-il)-1-[(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il)-etanona

(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il]-((R)-4-metanosulfonil-3-metil-piperazin-1-il)-metanona

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(3,4-dicloro-fenoxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona

5 [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-((RS)-1-p-toliloxi-etil)-pirrolidin-1-il]-4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona  
4-[(RS)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metanosulfonil-piperazina-1-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-benzocitrilo  
[(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-fluor-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il]-4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona

10 [(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(4-cloro-fenoxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona

[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(3-cloro-4-fluor-fenoxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona

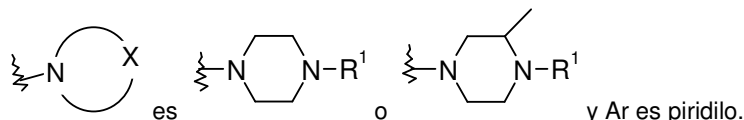
15 4-[(SR)-1-[(3SR,4RS)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metanosulfonil-piperazina-1-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-benzocitrilo  
[(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(4-fluor-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il]-4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona

[(3SR,4RS)-3-[(SR)-1-(4-cloro-fenoxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona

[(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il]-[4-(2-dimetilamino-etil)-piperazin-1-il]-metanona o

20 2-(4-acetil-piperazin-1-il)-1-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(4-cloro-fenoxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-etanona.

5. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 2, en la que



25

6. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 5, dichos compuestos son:

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

30 [(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-((R)-4-metanosulfonil-3-metil-piperazin-1-il)-metanona

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

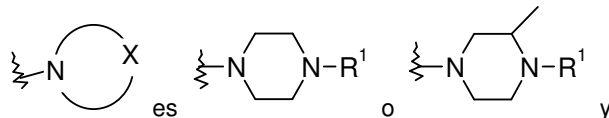
[(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il]-4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona

35 [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il]-4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona

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

40 [(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il]-4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona.

7. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 2, en la que



Ar es pirimidinilo.

45

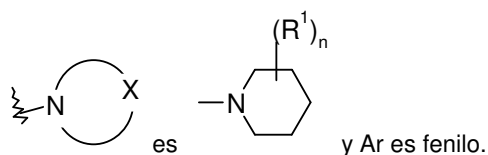
8. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 7, dichos compuestos son:

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

50 [(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(5-fluor-pirimidin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il]-4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona o

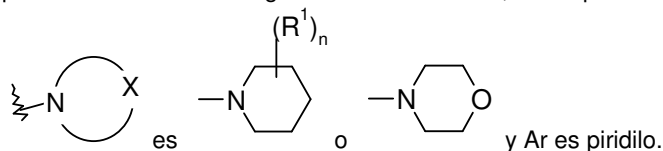
[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-pirimidin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona.

9. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 2, en la que



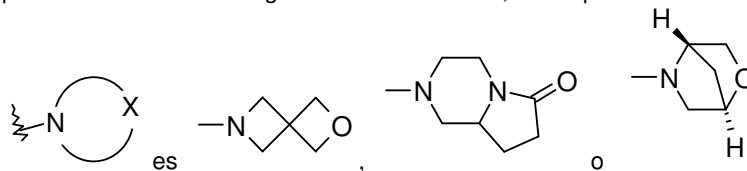
10. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 9, dichos compuestos son:
- 5 N-(1-[(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidina-1-carbonil]-piperidin-4-il)-N-metil-metanosulfonamida  
 N-[1-(2-[(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil)-piperidin-4-il]-N-metil-metanosulfonamida  
 N-[1-(2-[(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(RS)-1-(4-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil)-piperidin-4-il]-acetamida
- 10 N-(1-{2-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(4-cloro-fenoxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-4-fenil-piperidin-4-il)-acetamida  
 N-(1-{2-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(4-cloro-fenoxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-piperidin-4-il)-N-metil-acetamida o  
 1-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(4-cloro-fenoxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-etanona.
- 15

11. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 2, en la que



- 20 12. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 11, dichos compuestos son:
- 1-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-5-morfolin-4-il-pentan-1-ona  
 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-[2-(4-ciano-piperidin-1-il)-acetil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo o  
 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-(4-ciano-piperidina-1-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo.

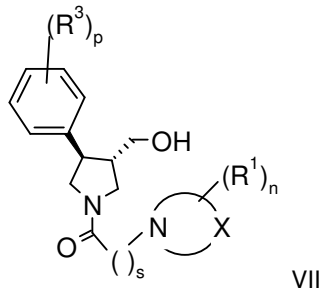
25 13. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 2, en la que



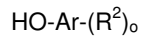
- 30 14. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 13, dichos compuestos son:
- [(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-metanona  
 2-[(3SR,4RS)-3-[(RS)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-6-ona  
 35 1-[(3S,4R)-3-[(R)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-etanona o  
 {(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-metanona.

40 15. Un proceso para la obtención del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, dicho proceso consiste en:

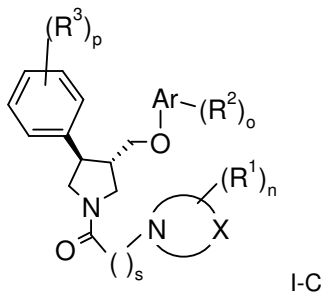
- a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



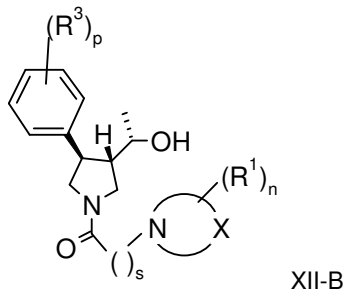
para formar un compuesto de la fórmula



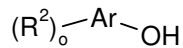
5

en la que los símbolos tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o

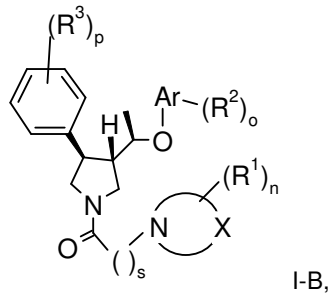
b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



10 con un compuesto de fórmula



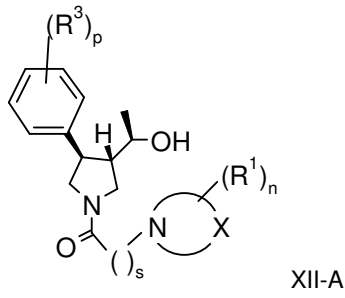
para obtener un compuesto de la fórmula



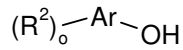
15

en la que los símbolos tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o

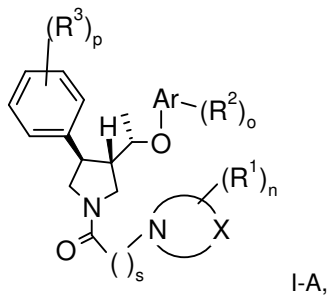
c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de fórmula

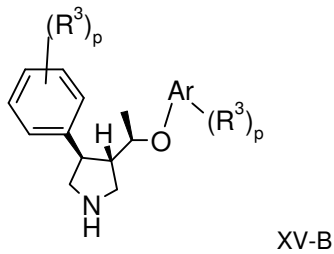


para formar un compuesto de la fórmula

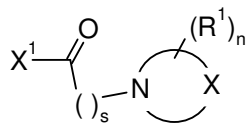


5 en la que los símbolos tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o

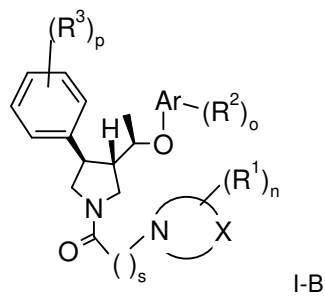
d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



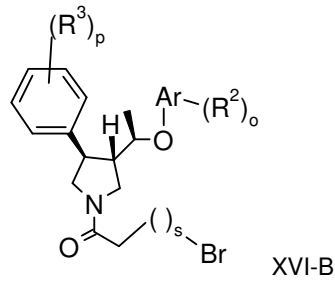
10 con un compuesto de la fórmula



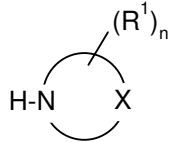
para formar un compuesto de la fórmula



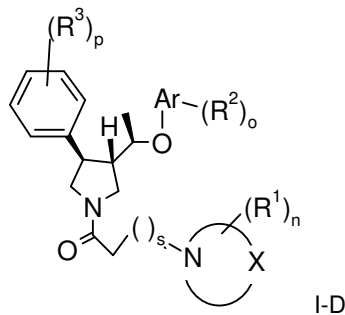
15 en la que X¹ es halógeno, y los demás símbolos tienen los significados definidos en la reivindicación 1, e) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



para formar un compuesto de la fórmula



- 5 en la que los símbolos tienen los significados definidos en la reivindicación 1, y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.
- 10 16. Un medicamento que contiene uno o más compuestos reivindicados en una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
17. Un medicamento según la reivindicación 16 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).
- 15 18. El uso de un compuesto reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 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).