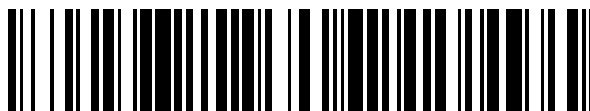


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 593**

51 Int. Cl.:
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09722963 .7**
96 Fecha de presentación: **10.03.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2257545**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.12.2010**

54 Título: **DERIVADOS DE PIRROLIDINILO Y USOS DE LOS MISMOS.**

30 Prioridad:
20.03.2008 US 38160 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.12.2011

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

72 Inventor/es:
LUCAS, Matthew C.;
SCHOENFELD, Ryan Craig y
WEIKERT, Robert James

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 370 593 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

Derivados de pirrolidinilo y usos de los mismos

5 Esta invención se refiere a compuestos de pirrolidinilo y a métodos para utilizarlos. En particular, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas con inhibidores de reabsorción de monoaminas.

10 La deficiencia de monoaminas se ha relacionado desde hace mucho tiempo con trastornos depresivos, ansiolíticos y diversos (véase, p.ej.: Charney y col., J. Clin. Psychiatry 59, 1-14, 1998; Delgado y col., J. Clin. Psychiatry 67, 7-11, 2000; Resser y col., *Depress. Anxiety* 12 (supl. 1), 2-19, 2000; y Hirschfeld y col., J. Clin. Psychiatry 61, 4-6, 2000). En particular, la serotonina (5-hidroxitriptamina) y la norepinefrina se han reconocido como neurotransmisores
15 moduladores clave que desempeñan un papel importante en la regulación del humor. Los inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (SSRI), por ejemplo la fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram y escitalopram, han proporcionado tratamientos de trastornos depresivos (Masand y col., *Harv. Rev. Psychiatry* 7, 69-84, 1999). Los inhibidores de reabsorción de noradrenalina o norepinefrina, como son la reboxetina, atomoxetina, desipramina y nortriptilina han proporcionado tratamientos eficaces contra trastornos depresivos, de déficit de atención y de hiperactividad (Scates y col., *Ann. Pharmacother.* 34, 1302-1312, 2000; Tatsumi y col., *Eur. J. Pharmacol.* 340, 249-258, 1997).

Se ha reconocido que la ampliación de la neurotransmisión de la serotonina y la norepinefrina es sinérgica en la farmacoterapia de trastornos depresivos y ansiolíticos, en comparación con la ampliación únicamente de la neurotransmisión de la serotonina o de norepinefrina solas (Thase y col., *Br. J. Psychiatry* 178, 234-241, 2001; Tran y col., *J. Clin. Psychopharmacology* 23, 78-86, 2003). Los inhibidores tanto de la serotonina y como de la norepinefrina, por ejemplo la duloxetina, milnacipran y venlafaxina, se hallan actualmente en desarrollo para el tratamiento de trastornos depresivos y ansiolíticos (Mallinckrodt y col., *J. Clin. Psychiatry* 5(1), 19-28, 2003; Bymaster y col., *Expert Opin. Investig. Drugs* 12(4), 531-543, 2003). Los inhibidores duales de reabsorción de la serotonina y de la norepinefrina ofrecen además un potencial tratamiento de la esquizofrenia y otras psicosis,
30 discinesias, adicción a los fármacos, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, conducta obsesiva-compulsiva, trastornos de déficit de atención, ataques de pánico, fobias sociales, trastornos de ingestión de comida, por ejemplo la obesidad, anorexia, bulimia y "comilonas excesivas" (binge-eating), estrés, hiperglucemia, hiperlipidemia, diabetes no dependiente de la insulina, trastornos manifestados en ataques, por ejemplo la epilepsia y tratamiento de estados patológicos asociados con la lesión neurológica resultante de la apoplejía, trauma cerebral, isquemia cerebral, lesión craneal y hemorragias. Los inhibidores duales de reabsorción de la serotonina y la norepinefrina ofrecen además tratamientos potenciales de trastornos y estados patológicos del tracto urinario, del dolor y de la inflamación.

En fechas más recientes se ha reconocido que los inhibidores de "reabsorción triple" ("antidepresivos de amplio espectro"), que inhiben la reabsorción de la norepinefrina, de la serotonina y de la dopamina, son útiles para el tratamiento de la depresión y de otras indicaciones del SNC (Beer y col., *J. Clinical Pharmacology* 44, 1360-1367, 2004; Skolnick y col., *Eur. J. Pharmacol.* 461 (2-3), 99-104, 14 de feb. de 2003).

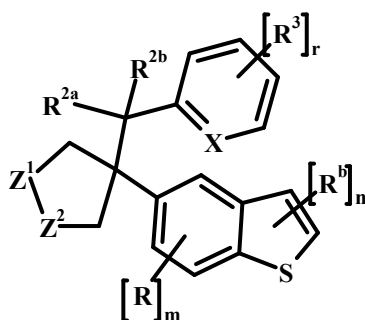
Los inhibidores de reabsorción de monoaminas se han utilizado también para el tratamiento del dolor. Se ha constatado que la serotonina desempeña un papel en el procesado del dolor del sistema nervioso periférico y contribuye a la sensibilización periférica y a la hiperalgesia en la inflamación y la lesión nerviosa (Sommer y col., *Molecular Neurobiology* 30(2), 117-125, 2004). La duloxetina es un inhibidor de reabsorción de la serotonina-norepinefrina que ha demostrado ser eficaz para el tratamiento del dolor en modelos animales (Iyengar y col., *J. Pharm. Exper. Therapeutics* 311, 576-584, 2004).

50 Inhibidores de reabsorción de monoamina se describen también en WO 2006/121218 y EP 1304324.

Existe, pues, demanda de compuestos que sean eficaces como inhibidores de la reabsorción de la serotonina, inhibidores de la reabsorción de la norepinefrina, inhibidores de la reabsorción de la dopamina y/o inhibidores de la reabsorción dual de la serotonina, norepinefrina y/o dopamina, o inhibidores de la reabsorción triple de la norepinefrina, serotonina y dopamina, así como métodos para la obtención y el uso de tales compuestos para el tratamiento de trastornos depresivos, ansiolíticos, genitourinarios, dolor y de otros tipos. La presente invención satisface esta demanda.

60 Esta solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I:

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula II:



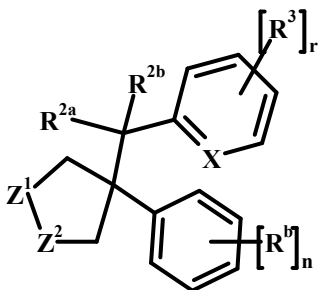
II

- 5 o un enantiómero, diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:
 uno de Z¹ y Z² es N(R^a) y el otro es CH₂;
 X es CH o N;
 m es el número 0 ó 1;
- 10 R es hidroxil, halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;
 R^a es H, alquilo inferior o bencilo;
 n es el número 0 ó 1;
 cada R^b es con independencia R^{b'} o R^{b''};
 R^{b'} es hidroxil, halógeno, -C(=O)(R^c), -C(=O)O(R^c), -OC(=O)(R^c), -N(R^c)₂, -C(=O)N(R^c)₂, -NHC(=O)(R^c), -CN,
 15 -S(=O)₂R^c, o -S(=O)₂N(R^c)₂;
 R^{b''} es alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior, fenilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo, opcionalmente sustituido por uno o más R^c;
 cada R^c es con independencia R^d o R^e;
 R^d es H;
- 20 R^e es alquilo inferior, haloalquilo inferior, cicloalquilo, fenilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más R^e;
 cada R^e es con independencia hidroxil, halógeno, amino, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior o -CN;
 R^{2a} y R^{2b} son con independencia entre sí H, hidroxil, alquilo inferior, haloalquilo inferior o alcoxi inferior;
- 25 r es el número 0, 1 ó 2; y
 R³ es halógeno, hidroxil, alquilo inferior, haloalquilo inferior, o alcoxi inferior.

En una forma de ejecución, R^{2a} y R^{2b} son H, m es 0 y r es 0.

- 30 En una variante de la anterior forma de ejecución, Z¹ es CH₂, Z² es N(R^a), R^a es H y n es 1.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula III:



III

- 35 o un enantiómero, diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:
 uno de Z¹ y Z² es N(R^a) y el otro es CH₂;
 X es CH o N;
 R^a es H, alquilo inferior o bencilo;
 n es 0, 1, o 2;
- 40 cada R^b es con independencia R^{b'} o R^{b''};
 R^{b'} es con independencia hidroxil, halógeno, -C(=O)(R^c), -C(=O)O(R^c), -OC(=O)(R^c), -N(R^c)₂, -C(=O)N(R^c)₂,
 -NHC(=O)(R^c), -CN, -S(=O)₂R^c o -S(=O)₂N(R^c)₂;

$R^{b''}$ es alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior, fenilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo, opcionalmente sustituido por uno o más R^c ;

cada R^c es con independencia R^d o R^e ;

R^d es H;

5 R^e es alquilo inferior, haloalquilo inferior, cicloalquilo, fenilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más R^e ; y

cada R^e es con independencia hidroxilo, halógeno, amino, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior o $-CN$;

R^{2a} y R^{2b} son con independencia entre sí H, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo inferior o alcoxi inferior;

10 r es el número 0, 1 ó 2;

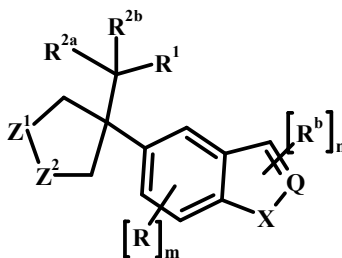
R^3 es halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo inferior o alcoxi inferior;

con la condición de que si Z^1 es $N(R^a)$, Z^2 es CH_2 , R^a es H y X es CH, entonces n no sea 0; y con la condición de que si Z^1 es $N(R^a)$, Z^2 es CH_2 , R^a es etilo, X es CH, y uno de R^{2a} y R^{2b} es hidroxilo, entonces n no sea 0.

15 En una forma de ejecución, R^{2a} y R^{2b} son H y r es 0.

En una variante de la anterior forma de ejecución, Z^1 es CH_2 , Z^2 es $N(R^a)$ y R^a es H.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula IV



IV

20 o un enantiómero, diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

uno de Z^1 y Z^2 es $N(R^a)$ y el otro es CH_2 ;

X es S o $N(R^a)$;

25 m es el número 0 ó 1;

R es hidroxilo, halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

Q es CH, $C(R^b)$ o N;

R^a es H, alquilo inferior o bencilo;

R^a es H, alquilo inferior, cicloalquil-alquilo, $-S(=O)_2R^c$, $-C(=O)N(R^c)_2$ o $S(=O)_2N(R^c)_2$;

30 R^1 es R^{1a} o R^{1b} ;

R^{1a} es H;

R^{1b} es alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, alcoxi inferior, o haloalquilo inferior, opcionalmente sustituido por uno o más R^{1b} ;

35 cada R^{1b} es con independencia hidroxilo, halógeno, amino, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior o $-CN$;

n es el número 0 ó 1;

cada R^b es con independencia $R^{b'}$ o $R^{b''}$;

R^b es hidroxilo, halógeno, $-C(=O)(R^c)$, $-C(=O)O(R^c)$, $-OC(=O)(R^c)$, $-N(R^c)_2$, $-C(=O)N(R^c)_2$, $-NHC(=O)(R^c)$, $-CN$, $-S(=O)_2R^c$ o $-S(=O)_2N(R^c)_2$;

40 $R^{b''}$ es alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior, fenilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo, opcionalmente sustituido por uno o más R^c ;

cada R^c es con independencia R^d o R^e ;

R^d es H;

R^e es alquilo inferior, haloalquilo inferior, cicloalquilo, fenilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más R^e ;

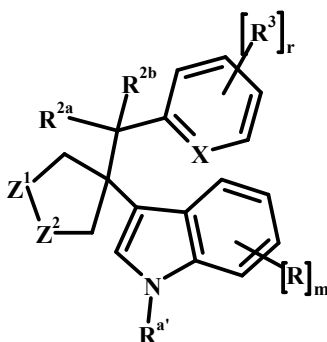
45 cada R^e es con independencia hidroxilo, halógeno, amino, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior o $-CN$; y

R^{2a} y R^{2b} son con independencia entre sí H, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo inferior, o alcoxi inferior.

50 En una forma de ejecución, R^{2a} y R^{2b} son H y m es 0.

En una variante de la anterior forma de ejecución, Z^1 es CH_2 , Z^2 es $N(R^a)$, R^a es H y n es 1.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula V:

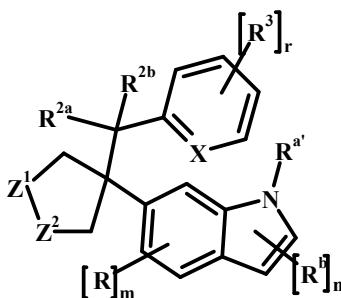


V

o un enantiómero, diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 5 uno de Z¹ y Z² es N(R^a) y el otro es CH₂;
 R^a es H, alquilo inferior o bencilo;
 X es CH o N;
 m es el número 0 ó 1;
 R es hidroxilo, halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;
 R^{a'} es H, alquilo inferior, cicloalquil-alquilo, -S(=O)₂R^c, -C(=O)N(R^c)₂ o S(=O)₂N(R^c)₂;
 10 cada R^c es con independencia R^d o R^e;
 R^d es H;
 R^e es alquilo inferior, haloalquilo inferior, cicloalquilo, fenilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más R^e;
 15 cada R^e es con independencia hidroxilo, halógeno, amino, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior o -CN;
 R^{2a} y R^{2b} son con independencia entre sí H, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo inferior o alcoxi inferior;
 r es el número 0, 1 ó 2; y
 R³ es halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo inferior o alcoxi inferior.

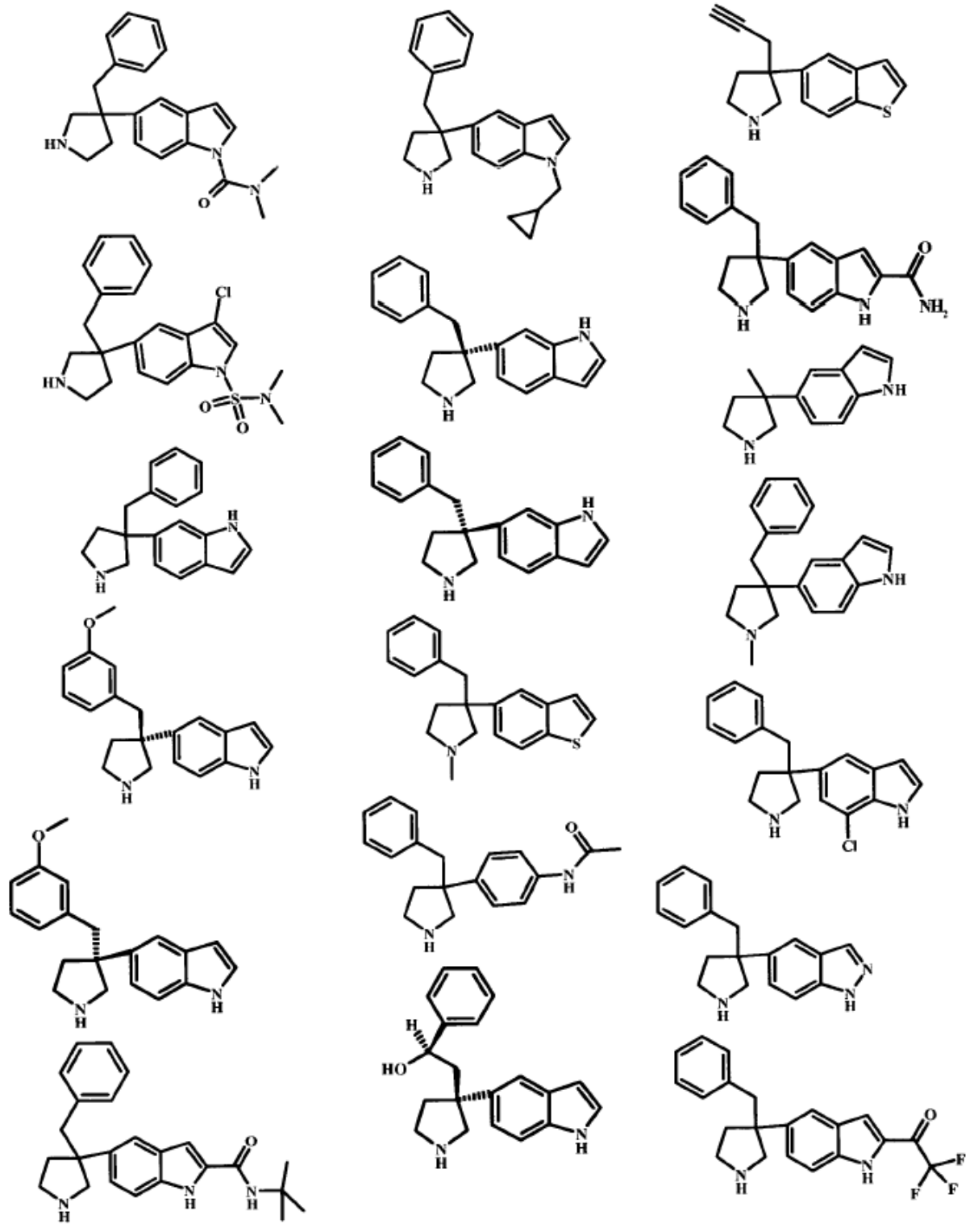
- 20 La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula VI:

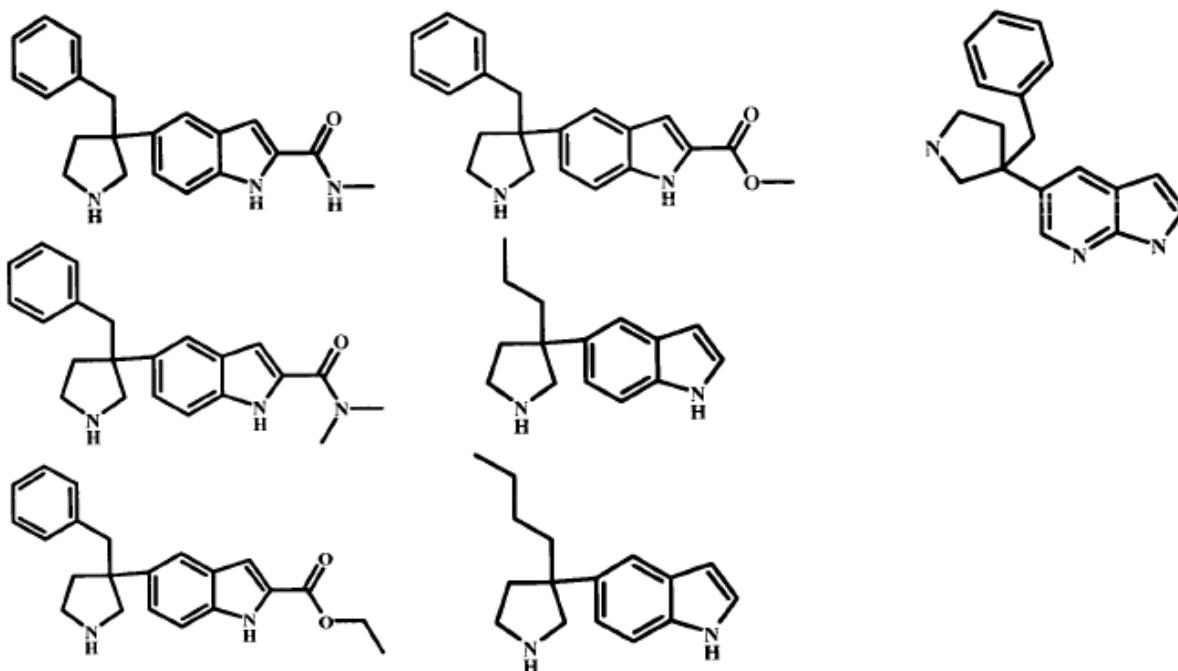


VI

o un enantiómero, diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 25 uno de Z¹ y Z² es N(R^a) y el otro es CH₂;
 X es CH o N;
 m es el número 0 ó 1;
 R es hidroxilo, halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;
 R^a es H, alquilo inferior o bencilo;
 R^{a'} es H, alquilo inferior, cicloalquil-alquilo, -S(=O)₂R^c, -C(=O)N(R^c)₂ o S(=O)₂N(R^c)₂;
 30 n es el número 0 ó 1;
 cada R^b es con independencia R^{b'} o R^{b''};
 R^{b'} es hidroxilo, halógeno, -C(=O)(R^c), -C(=O)O(R^c), -OC(=O)(R^c), -N(R^c)₂, -C(=O)N(R^c)₂, -NHC(=O)(R^c), -CN, -S(=O)₂R^c o -S(=O)₂N(R^c)₂;
 R^{b''} es alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior, fenilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo, opcionalmente sustituido por uno o más R^c;
 35 cada R^c es con independencia R^d o R^e;
 R^d es H;
 R^e es alquilo inferior, haloalquilo inferior, cicloalquilo, fenilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más R^e;





En un aspecto, la solicitud proporciona una composición farmacéutica que contiene uno cualquiera de los compuestos aquí descritos y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 En un aspecto, la solicitud proporciona un método para tratar enfermedades asociadas con inhibidores de reabsorción de monoaminas, que consiste en administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno cualquiera de los compuestos aquí descritos.

- 10 En un aspecto, la solicitud proporciona un método para tratar la ansiedad, la depresión o ambas, dicho método consiste en administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno cualquiera de los compuestos aquí descritos.

- 15 A menos que se diga lo contrario, los términos siguientes que se emplean en esta solicitud, incluidas la descripción y las reivindicaciones, tienen los significados siguientes. Cabe reseñar que tal como se emplean en la descripción y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares “un”, “una”, “el” y “la” incluyen también los referentes plurales, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

“Agonista” significa un compuesto que amplía la actividad de otro compuesto o sitio receptor.

- 20 “Alquilo” significa un resto hidrocarburo saturado monovalente, lineal o ramificado, formado exclusivamente por átomos de carbono e hidrógeno, y que consta de uno a doce átomos de carbono. “Alquilo inferior” significa un resto alquilo de uno a seis átomos de carbono, es decir alquilo C₁-C₆. Los ejemplos de restos alquilo incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, dodecilo y similares.

- 25 “Alquileno” significa un resto hidrocarburo saturado divalente lineal, de uno a seis átomos de carbono o un resto hidrocarburo saturado divalente ramificado, de tres a seis átomos de carbono, p.ej., metileno, etileno, 2,2-dimetil-etileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno y similares.

- 30 “Alcoxi” significa un resto de la fórmula -OR, en la que R es un resto alquilo, ya definido. Los ejemplos de restos alcoxi incluyen, pero no se limitan a: metoxi, etoxi, isopropoxi, tert-butoxi y similares.

- 35 “Alcoxialquilo” significa un resto de la fórmula -R'-R”, en la que R' es alquileno y R” es alcoxi, definidos en esta descripción. Los ejemplos de restos alcoxialquilo incluyen a título ilustrativo el 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 1-metil-2-metoxietilo, 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo y 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo.

“Alquilcarbonilo” significa un resto de la fórmula -C(O)-R, en la que R es alquilo, ya definido antes.

“Alquilsulfonilo” significa un resto de la fórmula -SO₂-R', en la que R' es alquilo, ya definido.

- 40 “Alquilsulfanilo” significa un resto de la fórmula -S-R', en la que R' es alquilo, ya definido.

“Alquilsulfonilalquilo” significa un resto de la fórmula $-R^b-SO_2-R^a-$, en la que R^a es alquilo y R^b es alquileo, ya definidos antes. Los ejemplos de restos alquilsulfonilalquilo incluyen a título ilustrativo el 3-metanosulfonilpropilo, 2-metanosulfoniletilo, 2-metanosulfonilpropilo y similares.

- 5 “Alquilsulfanilalquilo” significa un resto de la fórmula $-R^b-S-R^a-$, en la que R^a es alquilo y R^b es alquileo, ya definidos antes.

“Alquilsulfoniloxi” significa un resto de la fórmula R^a-SO_2-O- , en la que R^a es alquilo, ya definido antes.

- 10 “Amino” significa un resto de la fórmula $-NR-R'$, en la que R y R' con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo ya definido antes. Amino incluye, pues, a “alquilamino” (en el que uno de R y R' significa hidrógeno y el otro es alquilo) o “dialquilamino” (en que tanto R como R' son alquilo).

- 15 “Alquilcarbonilamino” significa un resto $-NR-C(O)-R'$, en el que R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo, ya definido antes.

“Antagonista” significa un compuesto que disminuye o impide la acción de otro compuesto o sitio receptor.

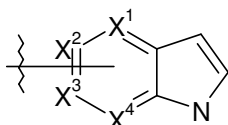
- 20 “Ariilo” significa un resto hidrocarburo cíclico aromático monovalente que contiene un anillo aromático mono-, bi- o tricíclico. El resto ariilo puede estar opcionalmente sustituido del modo que se define en esta descripción. Los ejemplos de restos ariilo incluyen, pero no se limitan a: fenilo opcionalmente sustituido, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azulenilo, oxidifenilo, bifenilo, metilenodifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilenodioxifenilo, etilenodioxifenilo y similares. Los ariilos preferidos son el fenilo opcionalmente sustituido y el naftilo opcionalmente sustituido.

“Ariiloxi” significa un resto de la fórmula $-OR$, en la que R es un resto ariilo, ya definido antes.

- 30 “Ariilalquilo” y “aralquilo”, que pueden utilizarse indistintamente, significan un resto $-R^aR^b$ en el que R^a es un resto alquileo y R^b es un resto ariilo, ya definidos antes; p.ej., los fenilalquilos tales como el bencilo, feniletilo, 3-(3-clorofenil)-2-metilpentilo y similares son ejemplos de ariilalquilo.

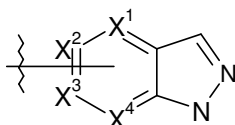
“Aralcoxi” significa un resto de la fórmula $-OR$, en la que R es un resto aralquilo ya definido antes.

- 35 “Azaindolilo” significa un grupo de la fórmula



- 40 en la que uno o dos de los siguientes X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es N (aza) y los demás son carbono. Los “azaindoles” pueden estar opcionalmente sustituidos, tal como se define para los heteroarilos, en la posición 1, 2 y 3, y en una cualquiera de las posiciones de 4 a siete que no sean nitrógeno. “Azaindolilo” incluye, pues: “pirrolopirimidinas” de la fórmula anterior, en la que X^2 y X^4 son N; “pirrolopirimidinas” de la fórmula anterior, en la que X^1 y X^3 son N; “pirrolopirazinas” de la fórmula anterior, en la que X^1 y X^4 son N; “pirrolopiridinas” de la fórmula anterior, en la que X^1 es N; “pirrolopiridinas” de la fórmula anterior, en la que X^2 es N; “pirrolopiridinas” de la fórmula anterior, en la que X^3 es N; y “pirrolopiridinas” de la fórmula anterior, en la que X^4 es N. Un azaindolilo preferido es el 7-azaindolilo (X^1 , X^2 , X^3 = C y X^4 = N) o el pirrolo[2,3-b]piridinilo. Otro azaindolilo preferido es el 4-azaindolilo o el pirrolo[3,2-b]piridinilo.

- 45 “Azaindazolilo” significa un grupo de la fórmula



- 50 en la que uno o dos de los siguientes X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es N (aza), y los demás son carbonos. Los “azaindazoles” pueden estar opcionalmente sustituidos, del modo definido para los heteroarilos, en la posición 1, 2 y 3, y en cualquiera de las posiciones de 4 a siete que no sean nitrógeno. “Azaindazolilo” incluye por tanto: a las “pirazolopirimidinas” de la fórmula anterior, en la que X^2 y X^4 son N; “pirazolopirimidinas” de la fórmula anterior, en la que X^1 y X^3 son N; “pirazolopirazinas” de la fórmula anterior, en la que X^1 y X^4 son N; “pirazolopiridinas” de la fórmula anterior, en la que X^1 es N; “pirazolopiridinas” de la fórmula anterior, en la que X^2 es N; “pirazolopiridinas” de la fórmula anterior, en la que X^3 es N; y “pirazolopiridinas” de la fórmula anterior, en la que X^4 es N.

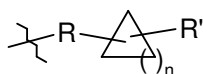
- 55 “Cianoalquilo” denota un resto de la fórmula $-R'-R$, en la que R' es alquileo ya definido y R es ciano o nitrilo.

“Cicloalquilo” significa un resto carbocíclico saturado monovalente que contiene anillos mono- o bicíclicos. Cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes, cada sustituyente con independencia de su aparición es hidroxilo, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, a menos que se indique específicamente lo contrario. Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares, incluidos los derivados parcialmente insaturados de los mismos.

“Cicloalquiloxi” o “cicloalcoxi” que pueden utilizarse indistintamente significan un grupo de la fórmula -OR, en la que R es cicloalquilo, ya definido aquí. Los ejemplos de cicloalquiloxi incluyen al ciclopropiloxi, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

“Cicloalquilalquilo” significa un resto de la fórmula -R'-R”, en la que R' es alquileo y R” es cicloalquilo, ya definidos antes.

“Alquilcicloalquilalquilo” significa un resto de la fórmula



en la que n es un número de 1 a 4, R es alquileo y R' es alquilo, ya definidos antes. Los ejemplos de alquilcicloalquilalquilo incluyen al 2-(1-metil-ciclopropil)-etilo, al 3-(1-metil-ciclopropil)-metilo y similares.

“Cicloalquilalquiloxi” y “cicloalquilalcoxi”, que pueden utilizarse indistintamente, significan un resto de la fórmula -OR, en la que R es cicloalquilalquilo, ya definido antes. Los ejemplos de cicloalquiloxi incluyen al ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, ciclohexilmetoxi y similares.

“Heteroalquilo” significa un resto alquilo ya definido antes, incluido un alquilo C₄-C₇ ramificado, en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno se han reemplazado por un sustituyente, elegido con independencia entre el grupo formado por OR^a, NR^bR^c y -S(O)_nR^d (en el que n es un número entero de 0 a 2), dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroalquilo es mediante un átomo de carbono, en el que R^a es hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; R^b y R^c con independencia entre sí son hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; y cuando n es 0, R^d es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo y cuando n es 1 ó 2, R^d es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino, monoalquilamino o dialquilamino. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a: 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-hidroximetiletilo, 3-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfoniletilo, aminosulfonilmetilo, aminosulfoniletilo, aminosulfonilpropilo, metilaminosulfonilmetilo, metilaminosulfoniletilo, metilaminosulfonilpropilo y similares.

“Heteroarilo” significa un resto monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos de anillo que tiene por lo menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo, elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C, dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroarilo será en un anillo aromático. El anillo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido del modo definido en esta descripción. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a: imidazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiopiranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopiranilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepínilo, diazepínilo, acridínilo y similares.

“Heteroarilalquilo” y “heteroaralquilo”, que pueden utilizarse indistintamente, significan un resto -R^aR^b, en el que R^a es un resto alquileo y R^b es un resto heteroarilo, que se definen aquí.

Los términos “halo” y “halógeno”, que pueden utilizarse indistintamente, significan un sustituyente flúor, cloro, bromo o yodo.

“Haloalquilo” significa alquilo ya definido antes, en el que uno o varios hidrógenos se han sustituido por halógenos iguales o diferentes. Los ejemplos de haloalquilo incluyen al -CH₂Cl, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃, perfluoralquilo (p.ej. -CF₃) y similares.

“Haloalcoxi” significa un resto de la fórmula -OR, en la que R es un resto haloalquilo ya definido. Los ejemplos de restos haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a: trifluormetoxi, difluormetoxi, 2,2,2-trifluoretoxi y similares.

“Hidroalquilo” denota un subgrupo de heteroalquilo y significa en particular un resto alquilo ya definido antes que está sustituido por uno o varios, con preferencia uno, dos o tres grupos hidroxilo, con la condición de que el mismo

átomo de carbono no lleva más de un grupo hidroxilo. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a: hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxil-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo.

5 “Heterocicloamino” significa un anillo saturado en el que por lo menos un átomo del anillo es N, NH o N-alquilo y los demás átomos del anillo forman un grupo alquileo.

10 “Heterociclilo” significa un resto saturado monovalente, que contiene de uno a tres anillos y que incorpora uno, dos, tres o cuatro heteroátomos (elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre). El anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido del modo definido en esta descripción. Los ejemplos de restos heterocíclico incluyen, pero no se limitan a: piperidinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo, homopiperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, tiadiazolilidinilo, benzotiazolidinilo, benzoazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahydrofurilo, dihidropirano, tetrahidropirano, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfona, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo y similares. Los heterociclilos preferidos incluyen al tetrahidropirano, tetrahydrofurano, piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo.

20 “Opcionalmente sustituido”, utilizado en asociación con “arilo”, “fenilo”, “heteroarilo” (incluidos el indolilo, por ejemplo el indol-1-ilo, indol-2-ilo e indol-3-ilo; el 2,3-dihidroindolilo, por ejemplo el 2,3-dihidroindol-1-ilo, 2,3-dihidroindol-2-ilo y 2,3-dihidroindol-3-ilo; el indazolilo, por ejemplo el indazol-1-ilo, indazol-2-ilo e indazol-3-ilo; el bencimidazolilo, por ejemplo el bencimidazol-1-ilo y bencimidazol-2-ilo; el benzofuranilo, por ejemplo el benzofuran-2-ilo y benzofuran-3-ilo; el benzotiofenilo, por ejemplo el benzotiofen-2-ilo y benzotiofen-3-ilo, benzoxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, tienilo, furanilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo y quinolinilo) o “heterociclilo” significa un resto arilo, fenilo, heteroarilo o heterocíclico que está opcionalmente sustituido con independencia de una a cuatro veces por sustituyentes, con preferencia por uno o dos sustituyentes elegidos entre alquilo, cicloalquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, heteroalquilo, amino, acilamino, mono-alquilamino, di-alquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, benciloxi, cicloalquilalquilo, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$; $-(CH_2)_q-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-N(R^i)-C(=O)-R^j$; $-(CH_2)_q-C(=O)-R^j$; y $-(CH_2)_q-N(R^i)-SO_2-R^g$; en los que q es el número 0 ó 1, r es un número de 0 a 2, R^f , R^g y R^h cada uno con independencia de los demás es hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxilo o alcoxi. Ciertos sustituyentes opcionales preferidos incluyen del “arilo”, “fenilo”, “heteroarilo”, “cicloalquilo” o “heterociclilo” incluyen al alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi, ciano, amino, y alquilsulfonilo. Los sustituyentes especialmente preferidos incluyen el metilo, flúor, trifluorometilo, metoxi, amino y metanosulfonilo.

40 “Grupo saliente” significa el grupo que tiene el significado asociado convencionalmente con este término en la química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable en condiciones de reacción de sustitución. Los ejemplos de grupos salientes incluyen, pero no se limitan a: halógeno, alcano- o arilenosulfonilo, por ejemplo metanosulfonilo, etanosulfonilo, tiometilo, bencenosulfonilo, tosilo y tienilo, dihalofosfinoilo, benciloxi opcionalmente sustituido, isopropilo, aciloxi y similares.

45 “Modulador” significa una molécula que interacciona con una diana. Las interacciones incluyen, pero no se limitan a: agonista, antagonista y similares, ya definidos antes.

50 “Opcional” u “opcionalmente” significa que el acontecimiento o circunstancia descritos a continuación pueden ocurrir, pero no de forma obligada y que la descripción incluye los casos en los que el acontecimiento o circunstancia ocurre y los casos en los que no.

“Enfermedad” y “estado patológico” significan cualquier enfermedad, condición, síntoma, trastorno o indicación.

55 “Disolvente orgánico inerte” o “disolvente inerte” significa que el disolvente es inerte en las condiciones de la reacción que se describe en relación con el mismo, incluidos por ejemplo, el benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno o diclorometano, dicloroetano, éter de dietilo, acetato de etilo, acetona, metil-etil-cetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, tert-butanol, dioxano, piridina y similares. A menos que se indique lo contrario, los disolventes que se utilizan en las reacciones de la presente invención son disolventes inertes.

60 “Farmacéuticamente aceptable” significa que es útil para la fabricación de una composición farmacéutica, que es por lo general seguro, no tóxico y no molesto en sentido biológico ni en ningún otro sentido, incluyendo además que es aceptable para el uso veterinario y también para el uso farmacéutico humano.

65 “Sales farmacéuticamente aceptables” de un compuesto significa sales que son farmacéuticamente aceptables, en

el sentido recién definido y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto original.

Tales sales incluyen:

5 las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o las formadas con ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido alcanforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalenosulfónico, propiónico, salicílico, succínico, tartárico, p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético y similares; o

15 las sales formadas cuando un protón ácido, presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, p.ej., un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables incluyen a la dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina y similares. Las bases inorgánicas aceptables son el hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato sódico e hidróxido sódico.

20 Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son las sales formadas con el ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sodio, potasio, calcio, cinc y magnesio.

25 Se da por supuesto que todas las referencias a las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las formas de adición de disolvente (solvatos) y las formas cristalinas (polimorfas) definidas en esta descripción, de la misma sal de adición de ácido.

30 “Grupo protector” significa el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo de un compuesto multifuncional, de tal manera que puede llevarse a cabo una reacción química selectivamente en otro sitio no protegido, en el significado asociado convencionalmente con este término en la química sintética. Ciertos procesos de esta invención recurren a grupos protectores para bloquear átomos reactivos de nitrógeno y/o de oxígeno que están presentes en los reactivos. Por ejemplo, los términos “grupo protector de amino” y “grupo protector de nitrógeno” se utilizan indistintamente en esta descripción y denotan aquellos grupos orgánicos que protegen al átomo de nitrógeno de reacciones molestas durante los procedimientos de síntesis. Los ejemplos de grupos protectores de nitrógeno incluyen, pero no se limitan a: trifluoracetilo, acetamido, bencilo (Bn), benciloxicarbonilo (carbocenciloxi, CBZ), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo (BOC) y similares. Los expertos en la materia sabrán elegir un grupo tal que sea fácil de eliminar posteriormente y que sea capaz de resistir las condiciones de las reacciones inmediatas.

40 “Solvatos” significa formas de adición de disolvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas del disolvente. Algunos compuestos tienen tendencia a ocluir una cantidad molar fija de moléculas de disolventes en su estado sólido cristalino, formando así un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato, si el disolvente es un alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman por combinación de una o varias moléculas de agua con una de las sustancias que retienen el agua dentro de su estado molecular en forma de H₂O, tal combinación es capaz de formar uno o varios hidratos.

45 “Sujeto” significa mamíferos y no mamíferos. Mamíferos significa cualquier miembro del grupo de los mamíferos, incluidos, pero sin limitarse a ellos, los humanos; los primates no humanos, por ejemplo los chimpancés y otras especies de monos y simios; los animales de interés ganadero, por ejemplo vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos; los animales domésticos, tales como conejos, perros y gatos; los animales de laboratorio, incluidos los roedores, por ejemplo las ratas, ratones y cobayas; y similares. Son ejemplos de no mamíferos las aves y similares. El término “sujeto” no indica una edad o un sexo determinados.

55 “Estados patológicos” asociados con la neurotransmisión de la serotonina, norepinefrina y/o dopamina incluyen los trastornos depresivos y ansiolíticos, así como la esquizofrenia y otras psicosis, discinesias, adicción a las drogas, trastornos cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, los trastornos por déficit de atención, tales como el ADHD, la conductiva obsesiva-compulsiva, los ataques de pánico, las fobias sociales, los trastornos de ingestión de comida, tales como la obesidad, anorexia, bulimia y comilonas (“binge-eating”), el estrés, la hiperglucemia, hiperlipidemia, la diabetes no dependiente de insulina, trastornos manifestados en ataques o convulsiones, por ejemplo la epilepsia y el tratamiento de estados patológicos asociados con la lesión neurológica resultante de una apoplejía, traumatismo craneal, isquemia cerebral, lesión craneal, hemorragias, trastornos y estados patológicos del tracto urinario. Los

60 “estados patológicos” asociados con la neurotransmisión de serotonina, la norepinefrina y/o la dopamina incluyen además los estados inflamatorios de un sujeto. Los compuestos de la invención son útiles para tratar la artritis, incluidos, pero sin limitarse a ellos, la artritis reumatoide, la espondiloartropatías, la artritis gotosa, la osteoartritis, el lupus sistémico eritematoso y la artritis juvenil, la osteoartritis, la artritis gotosa y otras condiciones artríticas.

“Depresión” en el sentido de esta invención incluye, pero no se limita a: la depresión mayor, la depresión de larga duración, la distimia, los estados mentales de humor depresivo, caracterizados por sentimientos de tristeza, desesperación, desánimo, “blues” (tristeza), melancolía, sentimientos de baja autoestima, traición y autorreproche, retraimiento de los contactos interpersonales y síntomas somáticos tales como los trastornos de comida y de sueño.

5 “Ansiedad” tal como se utiliza en esta descripción, incluye pero no se limita a estados emocionales molestos o indeseables, asociados a respuestas psicofisiológicas de anticipación de un peligro o un daño irreal, imaginario o exagerado y los fenómenos físicos concomitantes, p.ej. un aumento del número de pulsaciones cardíacas, alteración del ritmo respiratorio, sudoración, temblor, debilidad y fatiga, sensación de peligro inminente, impotencia, aprensión y tensión.

15 “Trastornos del tracto urinario” o “uropatía” que se utiliza indistintamente como “síntomas del tracto urinario” significa los cambios patológicos del tracto urinario. Los ejemplos de trastornos del tracto urinario incluyen, pero no se limitan a: incontinencia por estrés, incontinencia por urgencia, hipertrofia benigna de la próstata (BPH), prostatitis, hiperreflexia del detrusor, obstrucción de salida, frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, uretritis, prostatodinia, cistitis, hipersensibilidad idiopática de vejiga y similares.

20 Los “estados patológicos asociados con el tracto urinario” o “estados patológicos del tracto urinario” o “uropatía” que se utilizan indistintamente con los “síntomas del tracto urinario” significan las alteraciones patológicas del tracto urinario o la disfunción del músculo liso de la vejiga urinaria o su innervación que provoca trastornos urinarios de almacenaje o vaciado. Los síntomas del tracto urinario incluyen, pero no se limitan a: vejiga hiperactiva (también conocida como hiperactividad del detrusor), obstrucción de la salida, insuficiencia de la salida e hipersensibilidad pélvica.

25 “Vejiga hiperactiva” o “hiperactividad del detrusor” incluye, pero no se limita a: los cambios manifestados sintómicamente como urgencia, frecuencia, alteración de capacidad de la vejiga, incontinencia, umbral de micción, contracciones de vejiga inestable, espasmos del esfínter, hiperreflexia del detrusor (vejiga neurogénica), inestabilidad del detrusor y similares.

30 “Obstrucción de la salida” incluye, pero no se limita a: hipertrofia benigna de próstata (BPH), enfermedad de estrictura uretral, tumores, chorro débil, dificultad en iniciar la micción, urgencia, dolor suprapúbico y similares.

35 “Insuficiencia de la salida” incluye, pero no se limita a: hipermovilidad uretral, deficiencia intrínseca del uréter, incontinencia mixta, incontinencia por estrés y similares.

“Hipersensibilidad pélvica” incluye, pero no se limita a: dolor pelviano, cistitis intersticial (celular), prostatodinia, prostatitis, vulvadinia, uretritis, orquialgia, vejiga hiperactiva y similares.

40 “Dolor” significa la sensación más o menos localizada de incomodidad, embarazo o agonía, resultante de la estimulación de terminales nerviosos especializados. Existen muchos tipos de dolor, incluidos, pero sin limitarse a ellos: dolor por descarga eléctrica, dolores fantasma, dolores por disparo, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor de complejo regional, neuralgia, neuropatía y similares (Dorland’s Illustrated Medical Dictionary, 28ª edición, W.B. Saunders Company, Philadelphia, PA). El objetivo de tratamiento del dolor consiste en reducir la gravedad del dolor percibido por un sujeto sometido a tratamiento.

45 “Dolor neuropático” significa el dolor resultante de los trastornos funcionales y/o alteraciones patológicas así como de las lesiones no inflamatorias del sistema nervioso periférico. Los ejemplos de dolor neuropático incluyen, pero no se limitan a: hiperalgesia térmica o mecánica, alodinia térmica o mecánica, dolor diabético, dolor constrictivo (de opresión) y similares.

50 “Cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado patológico, es suficiente para que tal tratamiento del estado patológico produzca efecto. La “cantidad terapéuticamente eficaz” variará en función del compuesto, el estado patológico a tratar, la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la vía y modo de administración, el criterio del facultativo médico o veterinario que atiende al paciente y otros factores.

60 Los términos “ya definido anteriormente” y “definido en esta descripción” cuando se refieren a una variable incorporan por referencia la definición amplia de la variable así como las definiciones preferidas, más preferidas y especialmente preferidas, si las hubiera.

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

- (i) prevenir el estado patológico, es decir, conseguir que no se desarrollen los síntomas clínicos del mismo en un sujeto que puede estar expuesto o predispuesto a dicho estado patológico, pero que todavía no experimenta ni manifiesta los síntomas de tal estado.

- (ii) inhibir el estado patológico, es decir, interrumpir el desarrollo del estado patológico o de sus síntomas clínicos, o
 (iii) aliviar el estado patológico, es decir, conseguir la regresión temporal o permanente del estado patológico o de sus síntomas clínicos.

5

Los términos “tratar”, “poner en contacto” y “reaccionar” referidos a una reacción química significan añadir o mezclar dos o más reactivos en condiciones apropiadas para obtener el producto indicado y/o deseado. Por tanto la reacción para obtener el producto indicado y/o deseado puede no ser el resultado directo de la combinación de dos reactivos, que se cargan inicialmente, es decir, puede haber uno o más compuestos intermedios, que, en último término, conducen a la formación del producto indicado y/o deseado.

10

En general, la nomenclatura que se utiliza en esta solicitud se basa en el programa AUTONOMTM v. 4.0, un sistema computerizado del Instituto Beilstein para generar la nomenclatura sistemática de la IUPAC. Las estructuras químicas que se presentan se preparan con el programa ISIS[®] versión 2.2. Cualquier valencia abierta que aparece en un átomo de carbono, oxígeno o nitrógeno de las estructuras mencionadas indica la presencia de un átomo de hidrógeno.

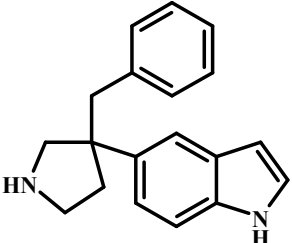
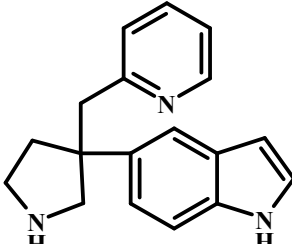
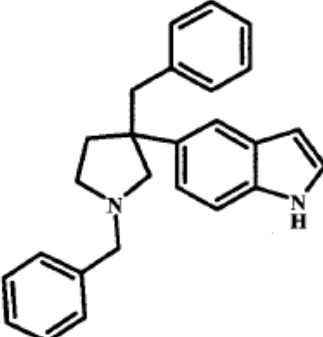
15

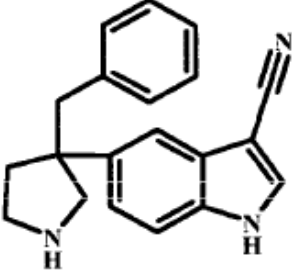
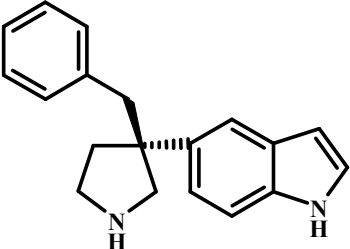
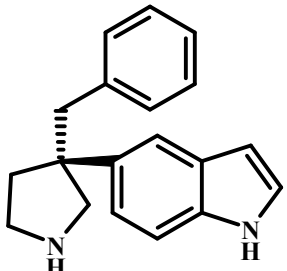
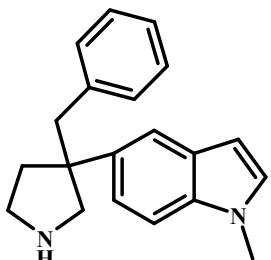
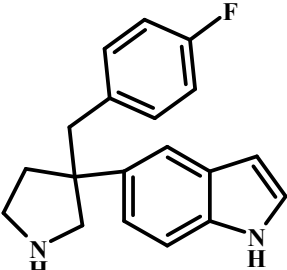
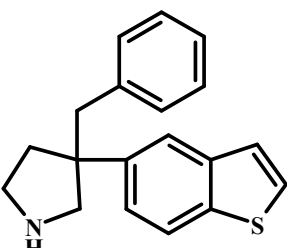
Si en una estructura química está presente un átomo de carbono quiral, dentro de dicha estructura estarán comprendidos todos los estereoisómeros asociados con este carbono quiral.

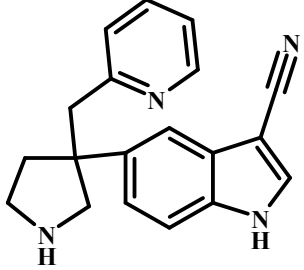
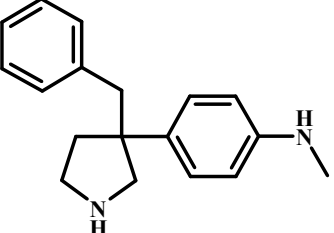
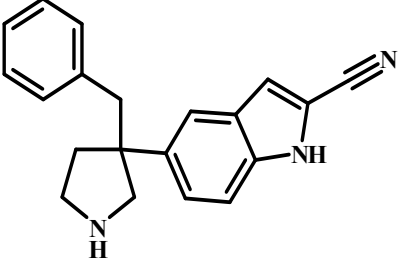
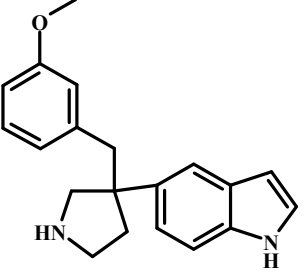
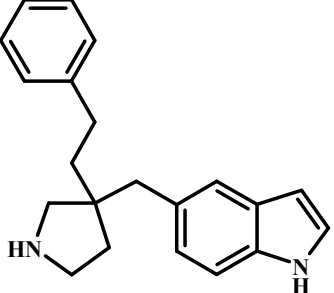
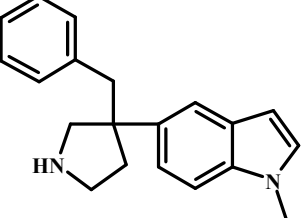
20

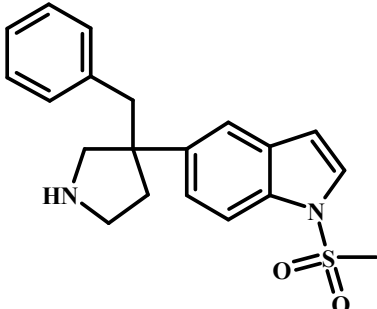
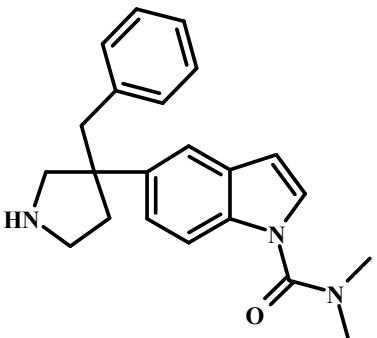
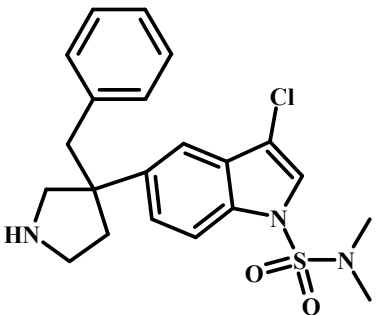
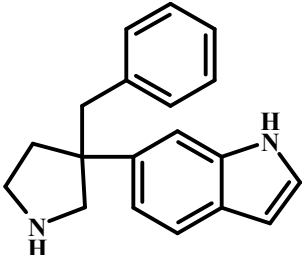
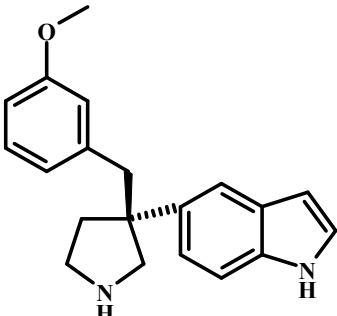
Los compuestos representativos según los métodos de la invención se recogen en la tabla 1.

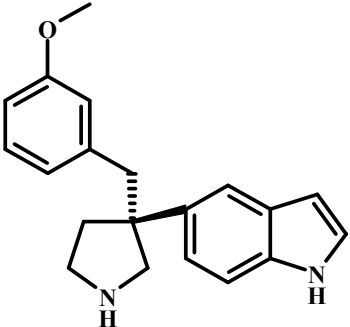
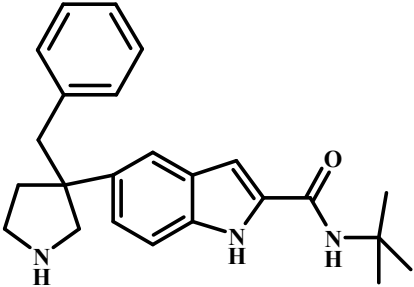
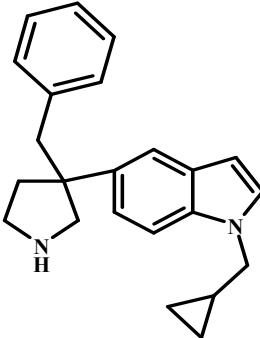
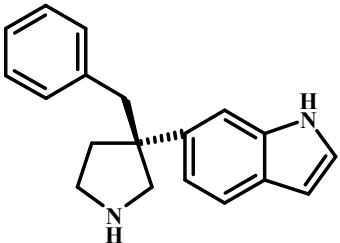
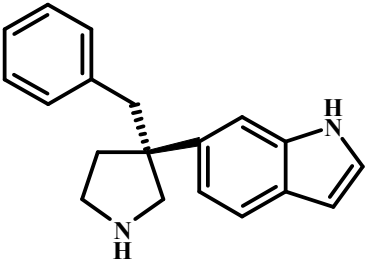
Tabla 1

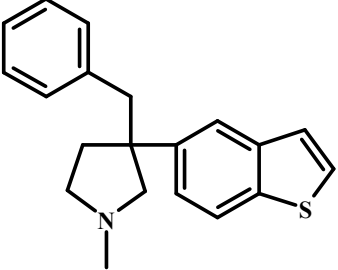
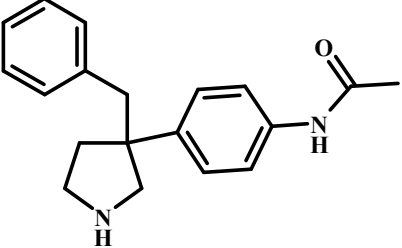
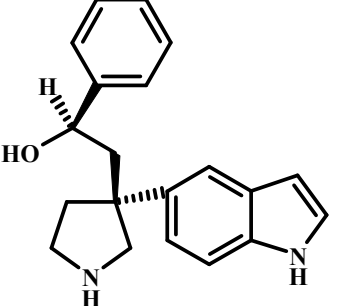
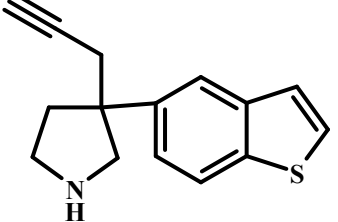
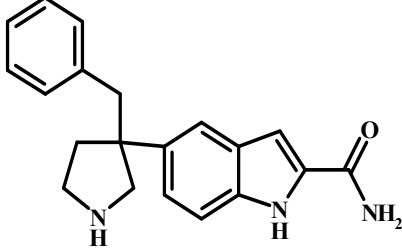
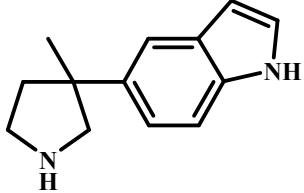
nº	estructura	nombre
1		5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol
2		5-(3-piridin-2-ilmetil-pirrolidin-3-il)-1H-indol
3		5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol

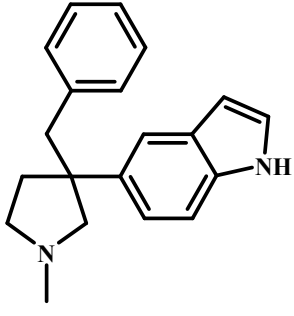
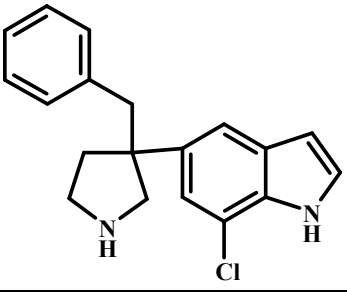
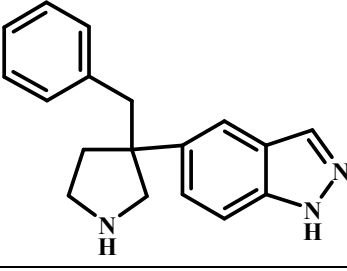
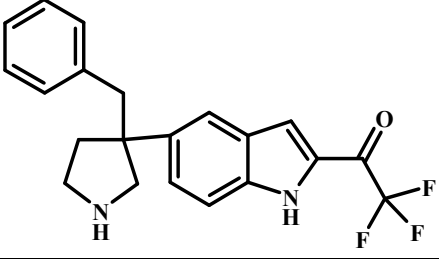
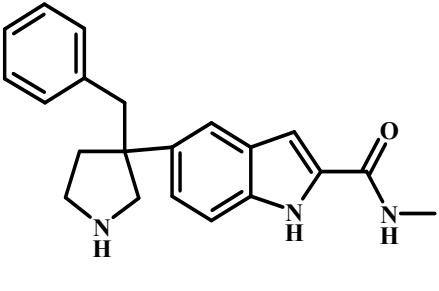
nº	estructura	nombre
4		5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-3-carbonitrilo
5		5-((R)-3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol
6		5-((S)-3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol
7		5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1-metil-1H-indol
8		5-[3-(4-fluor-bencil)-pirrolidin-3-il]-1H-indol
9		3-benzo[b]tiofen-5-il-3-bencil-pirrolidina

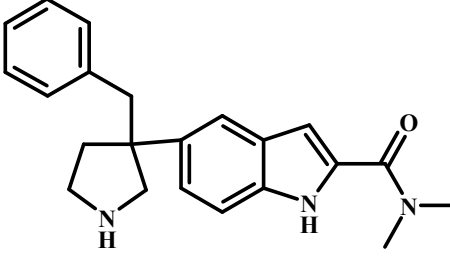
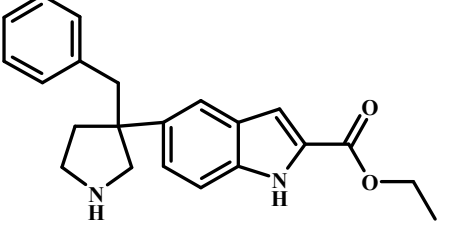
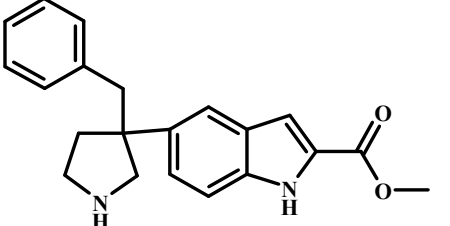
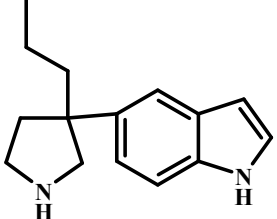
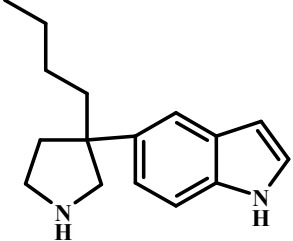
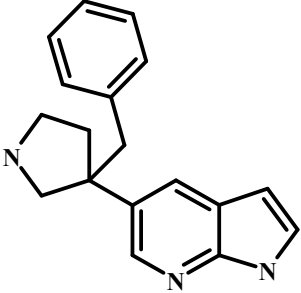
nº	estructura	nombre
10		5-(3-(piridin-2-ilmetil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-3-carbonitrilo
11		[4-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-fenil]-metil-amina
12		5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-2-carbonitrilo
13		5-[3-(3-metoxi-bencil)-pirrolidin-3-il]-1H-indol
14		5-(3-fenil-pirrolidin-3-il)-1H-indol
15		1-metil-5-(3-(piridin-2-ilmetil-pirrolidin-3-il)-1H-indol

nº	estructura	nombre
16		5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1-metanosulfonil-1H-indol
17		dimetilamida del ácido 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-indol-1-carboxílico
18		dimetilamida del ácido 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-3-cloro-indol-1-sulfónico
19		6-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol
20		5-[(R)-3-(3-metoxi-bencil)-pirrolidin-3-il]-1H-indol

nº	estructura	nombre
21	 <p>The structure shows a 1H-indole ring system with a 3-methoxybenzyl group attached to the 5-position. The benzyl group is connected to the 3-position of a pyrrolidine ring. The stereochemistry at the chiral center is (S), indicated by a dashed bond to the benzyl group and a solid wedge to the indole ring.</p>	5-[(S)-3-(3-metoxi-bencil)-pirrolidin-3-il]-1H-indol
22	 <p>The structure shows a 1H-indole ring system with a 3-benzylpyrrolidin-3-yl group at the 5-position and a tert-butylamide group at the 2-position. The benzyl group is connected to the 3-position of a pyrrolidine ring.</p>	tert-butilamida del ácido 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-2-carboxílico
23	 <p>The structure shows a 1H-indole ring system with a 3-benzylpyrrolidin-3-yl group at the 5-position and a cyclopropylmethyl group at the 1-position. The benzyl group is connected to the 3-position of a pyrrolidine ring.</p>	5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1-ciclopropilmetil-1H-indol
24	 <p>The structure shows a 1H-indole ring system with a 3-benzylpyrrolidin-3-yl group attached to the 6-position. The benzyl group is connected to the 3-position of a pyrrolidine ring. The stereochemistry at the chiral center is (R), indicated by a solid wedge to the benzyl group and a dashed bond to the indole ring.</p>	6-((R)-3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol
25	 <p>The structure shows a 1H-indole ring system with a 3-benzylpyrrolidin-3-yl group attached to the 6-position. The benzyl group is connected to the 3-position of a pyrrolidine ring. The stereochemistry at the chiral center is (S), indicated by a dashed bond to the benzyl group and a solid wedge to the indole ring.</p>	6-((S)-3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol

nº	estructura	nombre
26		3-benzo[b]tiofen-5-il-3-bencil-1-metil-pirrolidina
27		N-[4-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-fenil]-acetamida
28		(R)-2-[(S)-3-(1H-Indol-5-il)-pirrolidin-3-il]-1-fenil-etanol
29		3-benzo[b]tiofen-5-il-3-prop-2-inil-pirrolidina
30		amida del ácido 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-2-carboxílico
31		5-(3-metil-pirrolidin-3-il)-1H-indol

nº	estructura	nombre
32		5-(3-bencil-1-metil-pirrolidin-3-il)-1H-indol
33		5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-7-cloro-1H-indol
34		5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indazol
35		1-[5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-2-il]-2,2,2-tri-fluor-etanona
36		metilamida del ácido 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-2-carboxílico

nº	estructura	nombre
37		dimetilamida del ácido 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-2-carboxílico
38		5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-2-carboxilato de etilo
39		5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-2-carboxilato de metilo
40		5-(3-propil-pirrolidin-3-il)-1H-indol
41		5-(3-butil-pirrolidin-3-il)-1H-indol
42		5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse por una gran variedad de métodos, que se describen los esquemas de reacciones de síntesis ilustrativos que siguen.

Los materiales y reactivos de partida utilizados para obtener estos compuestos son por lo general productos comerciales suministrados por empresas tales como Aldrich Chemical Co., o se obtienen por métodos ya conocidos de los expertos en la materia aplicando procedimientos descritos en manuales de referencia, por ejemplo: Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Wiley & Sons: Nueva York, 1991, volúmenes 1-15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, volúmenes 1-5 y suplementos; y Organic Reactions, Wiley & Sons: Nueva York, 1991, volúmenes 1-40. Los siguientes esquemas de reacciones de síntesis son meramente ilustrativos de algunos métodos que permiten sintetizar los compuestos de la presente invención, pudiendo introducirse diversas modificaciones en estos esquemas de reacciones de síntesis que los expertos en la materia intuirán con facilidad después de haber leído las descripciones contenidas en esta solicitud.

Los materiales de partida y los productos intermedios de los esquemas de reacciones de síntesis pueden aislarse y purificarse, si se desea, aplicando técnicas convencionales, incluidas, pero sin limitarse a ellas: la filtración, la destilación, la cristalización, la cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse aplicando métodos convencionales, incluidas las constantes físicas y los datos espectrales.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones que se describen se realizan con preferencia en una atmósfera inerte a presión atmosférica y en un intervalo de temperaturas de reacción comprendido entre -78°C y 150°C, con mayor preferencia entre 0°C y 125°C y con preferencia especial y de modo conveniente a temperatura ambiente, p.ej. a 20°C.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades o estados patológicos asociados con la neurotransmisión de la serotonina, la neurotransmisión de la norepinefrina y/o la neurotransmisión de la dopamina. Tales enfermedades y estados incluyen los trastornos depresivos y ansiolíticos, así como la esquizofrenia y otras psicosis, discinesias, adicción a las drogas, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, trastornos de déficit de atención, por ejemplo el ADHD, conducta obsesivo-compulsiva, ataques de pánico, fobias sociales, trastornos de ingestión de comida, por ejemplo obesidad, anorexia, bulimia y comilonas excesivas ("binge-eating"), estrés, hiperglucemia, hiperlipidemia, diabetes no dependiente de la insulina, trastornos manifestados en ataques, por ejemplo la epilepsia y el tratamiento de estados asociados con lesiones neurológicas resultantes de la apoplejía, traumatismo cerebral, isquemia cerebral, lesión craneal y hemorragias.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse también para el tratamiento de trastornos y estados patológicos del tracto urinario, por ejemplo incontinencia por estrés, incontinencia por urgencia, hipertrofia benigna de la próstata (BPH), prostatitis, hiperreflexia del detrusor, obstrucción de la salida, frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, uretritis, prostatodinia, cistitis e hipersensibilidad idiopática de la vejiga.

Los compuestos de la invención poseen además propiedades antiinflamatorias y/o analgésicas "in vivo" y, por consiguiente, se espera que puedan utilizarse en el tratamiento de estados patológicos asociados con estados de dolor, debidos a una gran variedad de causas, incluidos, pero sin limitarse a ellos: el dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migraña o dolores de cabeza en racimo, lesiones nerviosas, neuritis, neuralgias, intoxicaciones, lesión isquémica, cistitis intersticial, dolor por cáncer, infección vírica, parasitaria o bacteriana, lesiones post-traumáticas (incluidas las fracturas y lesiones ocurridas en la práctica del deporte) y dolor asociado con los trastornos intestinales funcionales, por ejemplo el síndrome del intestino irritable.

Los compuestos de la invención son también útiles para el tratamiento de la artritis, incluidas, pero sin limitarse a ellas: la artritis reumatoide, las espondiloartropatías, las artritis gotosa, la osteoartritis, el lupus sistémico eritematoso y la artritis juvenil, la osteoartritis, la artritis gotosa y otros estados patológicos artríticos.

La presente invención incluye composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de la presente invención o un isómero individual, una mezcla racémica o no racémica de isómeros o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, junto con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y eventualmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

En general, los compuestos de la presente invención se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz por cualquiera de los modos de administración aceptables para los agentes destinados a finalidades similares. Los intervalos idóneos de dosificación se sitúan por ejemplo en 1-500 mg al día, con preferencia 1-100 mg al día y con preferencia especial 1-30 mg al día, en función de muchos factores, por ejemplo la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la vía y la forma de administración, la indicación a la que va dirigida la administración y las preferencias y la experiencia del facultativo que atiende al paciente. Una persona experta en tratar estas enfermedades será capaz de evaluar la cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad determinada, sin experimentar de modo innecesario, y en base a sus conocimientos personales y a la descripción de esta solicitud.

Los compuestos de la presente invención se administrarán en forma de formulaciones farmacéuticas que los contienen y son idóneas para la administración oral (incluida la bucal y la sublingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar,

vaginal o parenteral (incluidas la intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutánea e intravenosa) o en una forma idónea para la administración por inhalación o insuflación. El modo preferido de administración es en general el oral utilizando un régimen conveniente de dosis diarias que se puede ajustar a la gravedad de la dolencia.

5 Un compuesto o compuestos de la presente invención, junto con uno o más adyuvantes, excipientes o diluyentes convencionales, puede incorporar a la forma de las composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosis unitarias pueden contener ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas unitarias de dosificación pueden contener cualquier cantidad eficaz idónea del principio activo, acorde con el intervalo de dosificación diaria deseado que se vaya a aplicar. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de sólidos, por ejemplo tabletas o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones para la liberación persistente o líquidos, por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para uso oral; o en forma de supositorios para uso rectal o vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral. Las formulaciones que contienen un (1) miligramo de principio activo o, con mayor amplitud, de 0,01 a cien (100) miligramos por tableta, son por lo tanto formas de dosificación unitaria representativas e idóneas.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una gran variedad de formas de dosificación para la administración oral. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación pueden contener un compuesto o compuestos de la presente invención o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo en calidad de principio activo. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones sólidas incluyen los polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sellos (oblas huecas), supositorios y gránulos dispersables. Un excipiente sólido puede contener además una o más sustancias que actúen además como diluyentes, aromas, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas o un material de encapsulado. En los polvos, el excipiente es en general un sólido finamente dividido, mezclado con el principio activo finamente dividido. En las tabletas, el principio activo se mezcla por lo general con el excipiente que tiene una capacidad aglutinante suficiente en proporciones idóneas y se compacta para adquirir la forma y tamaño deseados. Los polvos y las tabletas contienen con preferencia del uno (1) al setenta (70) por cien de principio activo. Los excipientes idóneos incluyen pero no se limitan a: carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparación" designa la formulación del compuesto activo junto con el material de encapsulado en calidad de excipiente, dando lugar a una cápsula en la que el principio activo, con o sin excipiente, está envuelto por el excipiente, que está asociado con él. De igual manera se incluyen los sellos y las pastillas. Las tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas pueden tener formas sólidas idóneas para la administración oral.

Otras formas idóneas para la administración oral incluyen preparaciones en forma líquida, entre las que se cuentan las emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas o preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse en preparaciones de forma líquida inmediatamente antes del uso. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones de propilenglicol acuoso o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbita o acacia. Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo los colorantes, aromas, estabilizantes y espesantes idóneos. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, por ejemplo gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión ya conocidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones y, además del componente activo, pueden contener colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes y similares.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración parenteral (p.ej. por inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en formas de dosificación unitarias en viales, jeringuillas pre-ensadas, recipientes de infusión de pequeño volumen o recipientes multidosis, que contienen además un conservante. Las composiciones pueden adoptar también la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Los ejemplos de excipientes aceitosos o no acuosos, diluyentes, disolventes o vehículos incluyen el propilenglicol, el polietilenglicol, los aceites vegetales (p.ej. aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (p. ej. oleato de etilo) y pueden contener agentes de formulación, por ejemplo agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede presentarse en forma pulverulenta, obtenida por aislamiento aséptico de sólido estéril o por liofilización de la solución para la reconstitución antes del uso en un vehículo idóneo, p.ej. agua estéril, libre de pirógenos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse también para la administración tópica sobre la epidermis en forma de ungüentos, cremas o lociones o en forma de emplastro (parche) transdérmico. Los ungüentos y las cremas pueden formularse por ejemplo con una base acuosa o aceitosa añadiendo agentes espesantes y/o gelificantes idóneos. Las lociones pueden formularse sobre una base acuosa o aceitosa y llevarán en general uno o más agentes emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes o colorantes. Las formulaciones idóneas para la administración tópica en la boca incluyen las pastillas en forma de rombos que

contienen un principio activo en una base aromatizada, normalmente sucrosa y acacia o tragacanto; las pastillas que contienen el ingrediente activo en una base inerte, por ejemplo gelatina y glicerina o sucrosa y acacia; y las lociones bucales que contiene el principio activo en un excipiente líquido idóneo.

5 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración en forma de supositorios. En primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión, por ejemplo una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y después se dispersa en ella de modo homogéneo el principio activo, por ejemplo, por agitación. A continuación se vierte la mezcla homogénea fundida en moldes del volumen adecuado, se deja enfriar y solidificar. Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración vaginal. Se conocen como adecuados en la técnica los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que, además del principio activo, contienen excipientes idóneos.

15 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, una pipeta o un nebulizador. Las formulaciones pueden suministrar en forma de dosis individual o multidosis. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, el uso puede efectuarse por parte del mismo paciente que se administra un volumen predeterminado adecuado de la solución o suspensión. En el caso del nebulizador, el uso puede realizarse por ejemplo mediante una bomba pulverizadora que atomice una cantidad fija, calibrada.

20 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración de tipo aerosol, en especial para el tracto respiratorio, incluida la administración intranasal. En general, el compuesto deberá tener un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de cinco (5) micras o menos. Semejante tamaño de partícula puede obtenerse por medios ya conocidos de la técnica, por ejemplo por micronización. Se suministra el principio activo en un envase presurizado que contiene un propelente idóneo, por ejemplo un hidrocarburo clorofluorado (CFC), por ejemplo, el diclorodifluorometano, el triclorofluorometano o el diclorotetrafluoretano o dióxido de carbono u otro gas apropiado. De modo conveniente, el aerosol puede contener además un tensioactivo, por ejemplo la lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula calibrada. Como alternativa, los principios activos pueden suministrarse en forma de polvo seco, por ejemplo una mezcla pulverulenta que contiene el compuesto en una base polvo idónea, por ejemplo lactosa, almidón, derivados de almidón, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El excipiente pulverulento formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo en cápsulas o cartuchos p.ej. de gelatina o en envases tipo blíster, a partir de los que puede administrarse el polvo mediante un inhalador.

35 Si se desea, las formulaciones pueden fabricarse con un recubrimiento entérico, adaptado a la liberación continuada o controlada del principio activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de entrega de fármaco transdérmicos o subcutáneos. Estos sistemas de entrega son ventajosos en el caso de que sea necesaria una entrega continuada y cuando es crucial la sumisión o cumplimiento de un régimen de tratamiento por parte del paciente. Los compuestos de sistemas de entrega transdérmicos se incorporan a menudo a un soporte sólido, adhesivo sobre la piel. El compuesto de interés puede combinarse además con un mejorador de penetración, p.ej. la azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Los sistemas de entrega con liberación continua se insertan de modo subcutáneo en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos llevan encapsulado el compuesto en una membrana lipídica soluble, p.ej. caucho de silicona o un polímero biodegradable, p.ej. ácido poliláctico.

45 Las preparaciones farmacéuticas se presentan con preferencia en formas de dosificación unitaria. En dichas formas se subdivide la preparación en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del principio activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, el envase contiene cantidades discretas de la preparación, por ejemplo tabletas envasadas, cápsulas y polvos en viales o ampollas. La forma de dosificación unitaria puede ser también una cápsula, una tableta, un sello o incluso una pastilla, o bien puede ser un número apropiado de cualquiera de ellas en forma envasada.

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

Ejemplos

60 Las preparaciones y ejemplos que siguen se presentan para permitir a los expertos en la materia una mejor comprensión y práctica de la presente invención. No deben tomarse como limitaciones del alcance de la presente invención, sino como meramente ilustrativas y representativas de la misma.

Si en una estructura química está presente un carbono quiral, se da por supuesto que todos los estereoisómeros asociados con dicho carbono quiral están comprendidos dentro de la estructura, de todo que se incluyen los enantiómeros específicos.

65

En los ejemplos se emplean las abreviaturas siguientes.

Abreviaturas

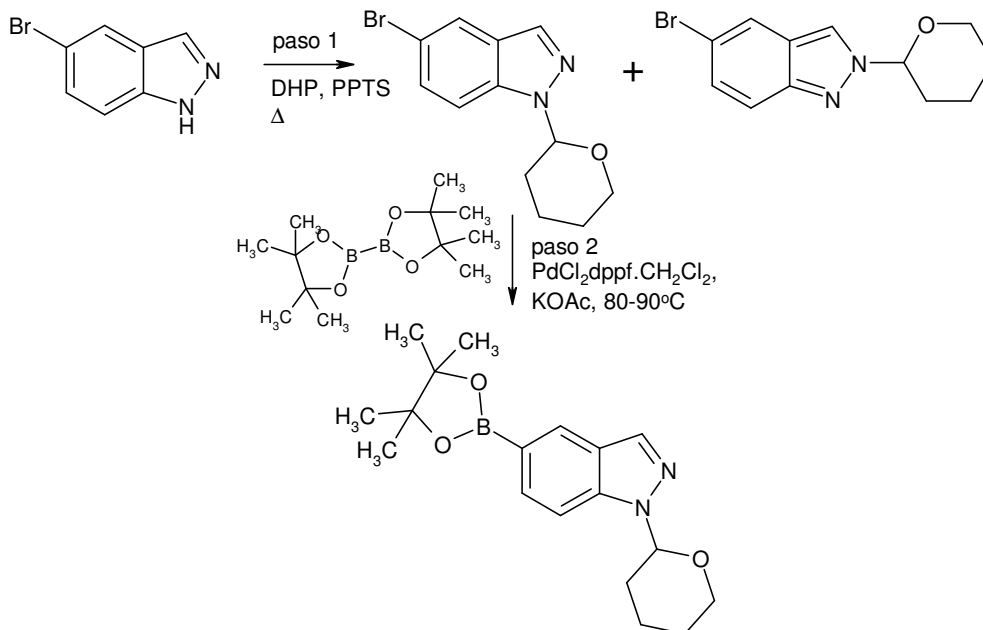
	ACE-Cl	cloroformiato de α -cloroetilo
5	AcOH	ácido acético
	Bn	bencilo
	(BOC) ₂ O	dicarbonato de di-tert-butilo
	t-BuLi	tert-butil-litio
	t-BuOH	alcohol tert-butílico
10	m-CPBA	ácido 3-cloroperoxibenzoico
	DCE	1,2-cicloroetano
	DCM	diclorometano (= cloruro de metileno)
	DEA	dietilamina
	DIPEA	diisopropiletilamina
15	DIBALH	hidruro de diisobutil-aluminio
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMP	peryodinano de Dess Martin (acetato de 1,1-diacetoxi-3-oxo-1- λ^5 -iodo-2-oxa-indan-1-ilo)
	DMSO	sulfóxido de dimetilo
20	Dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
	EDC	clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	EtOAc	acetato de etilo
	HPLC	cromatografía de líquidos de alta eficacia
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
25	LAH	hidruro de litio y aluminio
	LHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
	MeOH	metanol
	MsCl	cloruro de metanosulfonilo
	NMP	1-metil-2-pirrolidinona
30	NBS	N-bromosuccinimida
	PFBSF	fluoruro de perfluorbutanosulfonilo
	PPTS	p-toluenosulfonato de piridinio
	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
	TBAHS	hidrogenosulfato de tetrabutil-amonio
35	TBDMS	tert-butildimetilsililo
	TMSI	yodotrimetilsilano
	TEA	triethylamina
	TIPS	triisopropilsililo
	TFA	ácido trifluoracético
40	THF	tetrahidrofurano
	CCF	cromatografía de capa fina
	TMAF	fluoruro de tetrametilamonio
	TMS	trimetilsililo
45	p-TSOH	ácido p-toluenosulfónico

Procedimiento 1

1-(tetrahidro-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indazol

El método de síntesis descrito en este procedimiento se lleva a cabo con arreglo al proceso descrito en el esquema A.

ESQUEMA A



Paso 1. 5-bromo-1-(tetrahydro-piran-2-il)-1H-indazol

- 5 Se calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla de 5-bromoindazol (2,48 g, 12,6 mmoles), 3,4-dihidro-2H-pirano (2,61 ml, 28,9 mmoles) y p-toluenosulfonato de piridinio (158 mg, 0,629 mmoles) en DCM (15 ml). Se enfría la mezcla reaccionante y se vierte sobre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 ml). Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa dos veces con DCM (30 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con una solución de ácido cítrico (1 M en agua, aprox. 40 ml), con salmuera (30 ml), se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose un aceite anaranjado (4 g). Se purifica este material en bruto por cromatografía flash (EtOAc del 10 % al 30 % en hexano), obteniéndose 2,46 g (rendimiento = 70 %) de 5-bromo-1-(tetrahydro-piran-2-il)-1H-indazol en forma de goma anaranjada y 0,86 g (rendimiento = 24 %) de 5-bromo-2-(tetrahydro-piran-2-il)-2H-indazol en forma de aceite anaranjado.

15 Paso 2. 1-(tetrahydro-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indazol

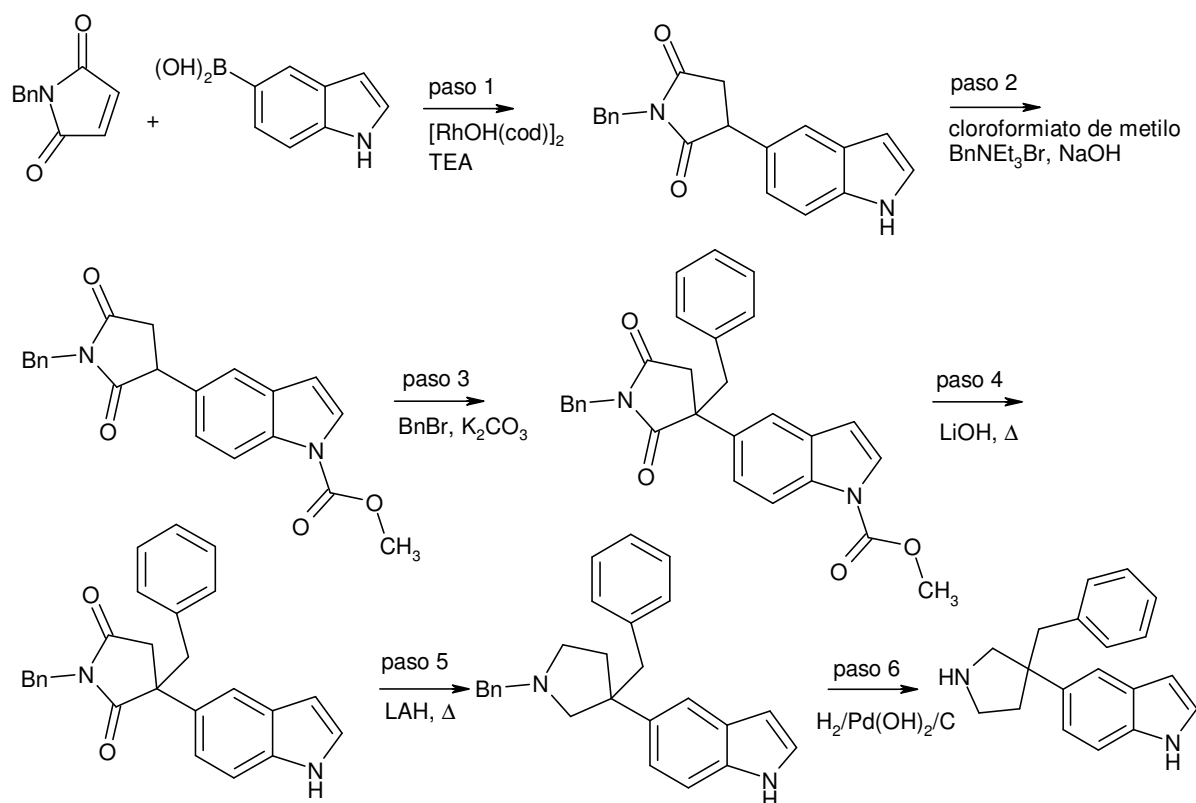
- 20 En atmósfera de nitrógeno se calienta a 90°C una mezcla de 5-bromo-1-(tetrahydro-piran-2-il)-1H-indazol (2,40 g, 8,54 mmoles), bis(pinacolato)diboro (3,25 g, 12,8 mmoles), KOAc (2,51 g, 2,6 mmoles), [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloro-paladio(II).CH₂Cl₂ (0,348 g, 0,427 mmoles) y DMSO (50 ml). Después de agitar a 90°C durante 5 horas se enfría la mezcla oscura y se vierte sobre una mezcla de agua (100 ml) y EtOAc (200 ml). Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa 3 veces con EtOAc (100 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan una vez con salmuera (150 ml), 3 veces con agua (100 ml) y de nuevo con salmuera (100 ml) y después se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose un aceite marrón oscuro, que solidifica en reposo. Se purifica este material en bruto por cromatografía flash (EtOAc del 10 % al 30 % en hexano), obteniéndose 1,66 g (rendimiento = 59 %) de 1-(tetrahydro-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indazol en forma de goma amarilla.

Se obtienen de modo similar empleando el material de partida apropiado: 1-(tert-butil-dimetil-silanil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (271 mg, rendimiento = 47%, sólido de bajo punto de fusión), empleando 5-bromo-1-(tert-butil-dimetil-silanil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina que se sintetiza del modo descrito en WO 2004/078757 A2; 7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (2,31 g, rendimiento = 96 %, sólido blanco).

Ejemplo 1

5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol

- 35 El procedimiento de síntesis de este ejemplo se lleva a cabo con arreglo al proceso representado en el esquema B.



Paso 1. 1-bencil-3-(1H-indol-5-il)-pirrolidina-2,5-diona

Se añaden la trietilamina (0,433 ml, 3,11 mmoles) y N-bencilmaleimida (0,582 mg, 3,11 mmoles) a una solución de ácido 5-indolilborónico (0,750 mg, 4,66 mmoles) y $[\text{RhOH}(\text{cod})]_2$ (70,9 mg, 0,155 mmoles) en una mezcla de 1,4-dioxano/agua (9/1, 10 ml). Se calienta la mezcla marrón oscura a 50°C durante 2,5 horas; se enfría y se filtra a través de un cartucho de gel de sílice. Se lava la torta del filtro con EtOAc (100 ml) y se concentra el líquido filtrado a presión reducida quedando un aceite marrón (1,5 g). Se purifica este material en bruto por cromatografía flash (EtOAc del 10 % al 100 % en hexano), obteniéndose 932 mg (rendimiento = 99 %) de 1-bencil-3-(1H-indol-5-il)-pirrolidina-2,5-diona en forma de espuma amarilla pálida.

Se obtienen de modo similar empleando el ácido borónico apropiado: 3-benzo[b]tiofen-5-il-1-bencil-pirrolidina-2,5-diona (espuma amarilla, rendimiento = 93 %) empleando 2-(1-benzotiofeno-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano; 1-bencil-3-[1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-indazol-5-il]-pirrolidina-2,5-diona (goma amarilla, rendimiento = 80 %) empleando 1-(tetrahidro-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (véase obtención 1); [4-(1-bencil-2,5-dioxo-pirrolidin-3-il)-fenil]-carbamato de tert-butilo (sólido marrón, rendimiento = 91 %) empleando el ácido 4-(N-BOC-amino)fenil-borónico; EM = 761 $[\text{2M}+\text{H}]^+$; 1-bencil-3-(1H-indol-6-il)-pirrolidina-2,5-diona (sólido crujiente incoloro, 1,39 g, rendimiento = 92 %); 1-bencil-3-[1-(tert-butil-dimetil-silanil)-1H-pirrol-2-il]-pirrolidina-2,5-diona (sólido blanco, rendimiento = 52 %); EM = 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 3-(1-bencenosulfonyl-1H-indol-3-il)-1-bencil-pirrolidina-2,5-diona (espuma incolora, rendimiento = 66 %); EM = 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 486 $[\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$; 1-bencil-3-(7-cloro-1H-indol-5-il)-pirrolidina-2,5-diona (goma amarilla, 2,80 g, rendimiento cuantitativo).

Se obtienen de modo similar empleando la N-metilmaleimida: 3-benzo[b]tiofen-5-il-1-metil-pirrolidina-2,5-diona (rendimiento = 25 %); y 3-(1H-Indol-5-il)-1-metil-pirrolidina-2,5-diona (sólido amarillo, rendimiento = 71 %).

Paso 2. 5-(1-bencil-2,5-dioxo-pirrolidin-3-il)-indol-1-carboxilato de metilo

Se añade por goteo a 0°C durante un período de 15 minutos el cloroformiato de metilo (0,26 ml, 3,31 mmoles) a una mezcla agitada rápidamente de 1-bencil-3-(1H-indol-5-il)-pirrolidina-2,5-diona (0,606 mg, 1,99 mmoles) y bromuro de benciltriethylamonio (5,4 mg, 19,9 μmoles) en una mezcla de DCM (8 ml) y NaOH (al 30% en agua, 8 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 30 minutos; se extrae 3 veces con DCM (10 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), se secan con MgSO_4 , se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose una espuma anaranjada-marrón (590 mg). Se purifica este material en bruto por cromatografía flash (EtOAc del 5 % al 60 % en hexano), obteniéndose 400 mg (rendimiento = 56 %) de 5-(1-bencil-2,5-dioxo-pirrolidin-3-il)-indol-1-carboxilato de metilo en forma de goma amarilla. EM = 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 404 $[\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$.

Se obtienen de modo similar empleando el material de partida apropiado: 6-(1-bencil-2,5-dioxo-pirrolidin-3-il)-indol-1-carboxilato de metilo (sólido amarillo, 1,04 g, rendimiento = 64 %); 5-(1-bencil-2,5-dioxo-pirrolidin-3-il)-7-cloro-indol-1-

carboxilato de metilo (goma amarilla, 1,0 g, rendimiento = 33 %); y 5-(1-metil-2,5-dioxo-pirrolidin-3-il)-indol-1-carboxilato de metilo.

Paso 3. 5-(1,3-dibencil-2,5-dioxo-pirrolidin-3-il)-indol-1-carboxilato de metilo

5 A una mezcla agitada de 5-(1-bencil-2,5-dioxo-pirrolidin-3-il)-indol-1-carboxilato de metilo (177 mg, 0,489 mmoles) en DMF (0,5 ml) se le añade a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno el bromuro de bencilo (0,166 ml, 0,978 mmoles) y después K_2CO_3 anhidro (recién secado con alto vacío) (350 mg). Después de agitar durante 5 horas a temperatura ambiente se añaden EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa dos veces con EtOAc (15 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 ml) y salmuera (20 ml); se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash (EtOAc del 5 % al 60 % en hexano), obteniéndose 170 mg (rendimiento = 77 %) del 5-(1,3-dibencil-2,5-dioxo-pirrolidin-3-il)-indol-1-carboxilato de metilo en forma de polvo blanco. EM = 453 $[M+H]^+$, 494 $[M+H+CH_3CN]^+$, 905 $[2M+H]^+$.

15 Se obtienen de modo similar empleando el material de partida apropiado: 1,3-dibencil-3-[1-(tetrahydro-piran-2-il)-1H-indazol-5-il]-pirrolidina-2,5-diona (espuma amarilla pálida, rendimiento = 57 %); EM = 480 $[M+H]^+$; [4-(1,3-dibencil-2,5-dioxo-pirrolidin-3-il)-fenil]-carbamato de tert-butilo (espuma amarilla pálida, rendimiento = 47 %); EM = 469 $[M+H]$; 493 $[M+Na]^+$; 6-(1,3-dibencil-2,5-dioxo-pirrolidin-3-il)-indol-1-carboxilato de metilo (goma amarilla fluorescente, 531 mg, rendimiento = 85 %); 1,3-dibencil-3-[1-(tert-butil-dimetil-silanil)-1H-pirrolidino[2,3-b]piridin-5-il]-pirrolidina-2,5-diona (espuma incolora, rendimiento = 67 %); 3-(1-bencenosulfonil-1H-indol-3-il)-1,3-dibencil-pirrolidina-2,5-diona (sólido blanco, rendimiento = 63 %); EM = 535 $[M+H]^+$; 7-cloro-5-(1,3-dibencil-2,5-dioxo-pirrolidin-3-il)-indol-1-carboxilato de metilo (goma incolora, 447 mg, rendimiento = 36 %); 5-[1-bencil-3-(4-fluor-bencil)-2,5-dioxo-pirrolidin-3-il]-indol-1-carboxilato de metilo (espuma amarilla, 529 mg, rendimiento = 93 %); 5-[1-bencil-3-(3-metoxi-bencil)-2,5-dioxo-pirrolidin-3-il]-indol-1-carboxilato de metilo (goma viscosa, 519 mg, rendimiento = 78 %); 5-(3-bencil-1-metil-2,5-dioxo-pirrolidin-3-il)-indol-1-carboxilato de metilo (sólido blanco mate, 527 mg, rendimiento = 80 %); EM = 377 $[M+H]^+$; 5-(1-bencil-2,5-dioxo-3-piridin-2-ilmetil-pirrolidin-3-il)-indol-1-carboxilato de metilo (sólido amarillo brillante, 1,23 g, rendimiento = 59 %); 5-(1-bencil-2,5-dioxo-3-fenil-pirrolidin-3-il)-indol-1-carboxilato de metilo (goma amarilla, 381 mg, rendimiento = 59 %); 5-[1-bencil-2,5-dioxo-3-(2-oxo-2-fenil-etil)-pirrolidin-3-il]-indol-1-carboxilato de metilo (sólido amarillo, 494 mg, rendimiento = 75 %); y 5-(1-bencil-3-metil-2,5-dioxo-pirrolidin-3-il)-indol-1-carboxilato de metilo (324 mg, rendimiento = 62 %).

Paso 4. 1,3-dibencil-3-(1H-indol-5-il)-pirrolidina-2,5-diona

35 Se calienta a reflujo durante 1,5 horas una solución de 5-(1,3-dibencil-2,5-dioxo-pirrolidin-3-il)-indol-1-carboxilato de metilo (162 mg, 0,358 mmoles) y LiOH (34 mg, 1,43 mmoles) en una mezcla de THF (6 ml) y agua (2 ml). Se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida; se diluye el residuo con EtOAc (30 ml) y se lava con agua (10 ml), ácido cítrico (10 ml), una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) y salmuera (10 ml). Se seca con $MgSO_4$, se filtra y se concentra a presión reducida, obteniéndose 142 mg (rendimiento cuantitativo) de 1,3-dibencil-3-(1H-indol-5-il)-pirrolidina-2,5-diona en forma de goma incolora que se emplea sin más purificación.

40 Se obtienen de modo similar empleando el indol apropiado: 1,3-dibencil-3-(1H-indol-6-il)-pirrolidina-2,5-diona (goma incolora, 450 mg, rendimiento = 100 %); 1-bencil-3-(4-fluor-bencil)-3-(1H-indol-5-il)-pirrolidina-2,5-diona (espuma blanca mate, 412 mg, rendimiento = 91 %); 1-bencil-3-(1H-indol-5-il)-3-(3-metoxi-bencil)-pirrolidina-2,5-diona (goma incolora, 424 mg, rendimiento = 94 %); 1-bencil-3-(1H-indol-5-il)-3-piridin-2-ilmetil-pirrolidina-2,5-diona (goma amarilla, 192 mg, rendimiento = 85 %); 1-bencil-3-(1H-indol-5-il)-3-fenil-pirrolidina-2,5-diona (277 mg, rendimiento = 92 %); 1-bencil-3-(1H-indol-5-il)-3-(2-oxo-2-fenil-etil)-pirrolidina-2,5-diona (sólido amarillo, 297 mg, rendimiento = 67 %); y 1-bencil-3-(1H-indol-5-il)-3-metil-pirrolidina-2,5-diona (goma amarilla, 148 mg, rendimiento = 66 %).

Paso 5. 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol

50 En atmósfera de nitrógeno se añade por goteo a temperatura ambiente una solución de hidruro de litio y aluminio (solución 1,0 M en THF, 1,63 ml) a una solución agitada de 1,3-dibencil-3-(1H-indol-5-il)-pirrolidina-2,5-diona (129 mg, 0,327 mmoles) en THF (4 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 4 horas; se enfría a temperatura ambiente y se trata con $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ (aprox. 1 g). Se diluye la mezcla con EtOAc (25 ml) y se filtra; se lavan las sales inorgánicas 3 veces con EtOAc (5 ml). Se concentra el líquido filtrado a presión reducida, obteniéndose el 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol (108 mg, rendimiento = 90 %) que se emplea sin más purificación. EM = 367 $[M+H]^+$. Se obtienen de modo similar empleando el material de partida apropiado: 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1-(tetrahydro-piran-2-il)-1H-indazol, EM = 452 $[M+H]^+$; 6-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol (espuma incolora, 260 mg, rendimiento = 66 %), EM = 367 $[M+H]^+$; 5-[1-bencil-3-(4-fluor-bencil)-pirrolidin-3-il]-1H-indol (película incolora, 131 mg, rendimiento = 67 %); 5-[1-bencil-3-(3-metoxi-bencil)-pirrolidin-3-il]-1H-indol (sólido blanco, 420 mg, rendimiento cuantitativo); 5-(1-bencil-3-piridin-2-ilmetil-pirrolidin-3-il)-1H-indol (rendimiento cuantitativo); 5-(1-bencil-3-fenil-pirrolidin-3-il)-1H-indol; y 5-(1-bencil-3-metil-pirrolidin-3-il)-1H-indol.

Paso 6. 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol

65 En un aparato Parr con una presión de hidrógeno de 60 psi se agita durante 4,5 horas una mezcla de 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol (108 mg, 0,295 mmoles) en MeOH (20 ml) junto con $Pd(OH)_2$ al 20 % sobre C (54 mg). Se filtra la mezcla resultante y se concentra a presión reducida, formándose un residuo incoloro (84 mg) que se purifica

por cromatografía flash (una mezcla 9/1 de MeOH/NH₄OH del 2% al 20% en DCM), obteniéndose 44 mg (rendimiento = 54 %) de 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol en forma de espuma blanca. EM = 277 [M+H]⁺. Se obtiene un segundo lote de este material, que se purifica por HPLC preparativa quiral (en una columna preparativa Chiralpak AD 20 x 250 mm de diámetro interior, empleando un 80% de hexanos (0,1% de DEA)/20% de etanol, con un caudal de 10 ml/min), obteniéndose los 2 enantiómeros: enantiómero A polvo blanco mate, $\alpha_D = +16^\circ$ (c = 2,10 mg/ml MeOH); y enantiómero B polvo blanco, $\alpha_D = -34^\circ$ (c = 7,28 mg/ml MeOH).

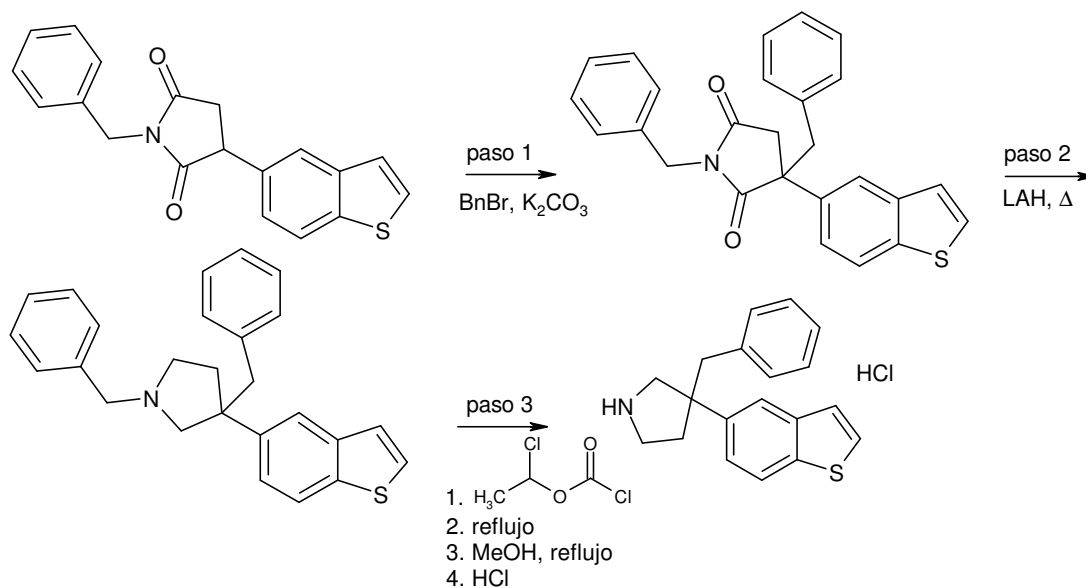
Se obtienen de modo similar empleando el material de partida apropiado: 6-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol (espuma incolora, 115 mg, rendimiento = 66 %) EM = 277 [M+H]⁺; y el correspondiente enantiómero A: $\alpha_D = -21,1^\circ$ (c = 4,8 mg/ml CHCl₃); enantiómero B: $\alpha_D = +21,0^\circ$ (c = 4,2 mg/ml CHCl₃); que se separan en una columna preparativa Chiralpak IA (30 x 250 mm de diámetro interior), empleando un 70% de hexanos (0,1% DEA)/un 30% de etanol a razón de 20 ml/min; 5-[3-(4-fluor-bencil)-pirrolidin-3-il]-1H-indol (espuma blanca mate, 50 mg, rendimiento = 50 %); EM = 295 [M+H]⁺; 5-[3-(3-metoxi-bencil)-pirrolidin-3-il]-1H-indol (polvo blanco, 191 mg, rendimiento = 62 %); EM = 307 [M+H]⁺; y el correspondiente enantiómero A: $\alpha_D = -17,4^\circ$ (c = 4,3 mg/ml CHCl₃); enantiómero B: $\alpha_D = +14,3^\circ$ (c = 4,6 mg/ml CHCl₃); que se separan en una columna preparativa Chiralpak IA (30 x 250 mm de diámetro interior) empleando un 90% de hexanos (0,1% DEA)/un 10% de etanol en un caudal de 20 ml/min; 5-(3-piridin-2-ilmetil-pirrolidin-3-il)-1H-indol (espuma blanca mate, 45 mg, rendimiento de los 3 pasos = 28%); EM = 278 [M+H]⁺; de p.f. = 169,9-171,1°C; 5-(3-fenil-pirrolidin-3-il)-1H-indol (polvo blanco mate, 63 mg, rendimiento de 2 pasos = 32%); EM = 291 [M+H]⁺; y 5-(3-metil-pirrolidin-3-il)-1H-indol (sólido blanco, 70 mg, rendimiento de 2 pasos = 75%), EM = 201 [M+H]⁺.

Ejemplo 2

clorhidrato de la 3-benzo[b]tiofen-5-il-3-bencil-pirrolidina

El procedimiento de síntesis de este ejemplo se lleva a cabo con arreglo al proceso representado en el esquema C.

ESQUEMA C



Paso 1. 3-benzo[b]tiofen-5-il-1,3-dibencil-pirrolidina-2,5-diona.

A una mezcla agitada de 3-benzo[b]tiofen-5-il-1-bencil-pirrolidina-2,5-diona (462 mg, 1,44 mmoles) y bromuro de bencilo (0,34 ml, 2,88 mmoles) en DMF (1,5 ml) se le añade a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, K₂CO₃ anhidro (recién secado con alto vacío) (1,0 g). Se calienta la mezcla reaccionante a 45°C durante 3 horas, se enfría y se diluye con EtOAc (30 ml) y agua (10 ml). Se separa la fase orgánica y se extrae la acuosa dos veces con EtOAc (15 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera (20 ml), se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose un aceite amarillo (1,0 g). Se purifica este residuo en bruto por cromatografía flash (EtOAc del 0 % al 30 % en hexano), obteniéndose 444 mg (rendimiento = 75 %) de la 3-benzo[b]tiofen-5-il-1,3-dibencil-pirrolidina-2,5-diona en forma de agujas incoloras.

Se obtienen de modo similar empleando el material de partida apropiado: la 3-benzo[b]tiofen-5-il-3-bencil-1-metil-pirrolidina-2,5-diona (sólido blanco, rendimiento = 77 %); 3-benzo[b]tiofen-5-il-1-bencil-3-prop-2-inil-pirrolidina-2,5-diona (goma amarilla, 325 mg, rendimiento = 75 %).

Paso 2. 3-benzo[b]tiofen-5-il-1,3-dibencil-pirrolidina.

En atmósfera de nitrógeno se añade por goteo a temperatura ambiente una solución de hidruro de litio y aluminio (solución 1,0 M en THF, 4,2 ml) sobre una solución agitada de 3-benzo[b]tiofen-5-il-1,3-dibencil-pirrolidina-2,5-diona (428 mg, 1,04 mmoles) en THF (10 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 2 horas; se enfría a temperatura ambiente y se trata con Na₂SO₄·10H₂O (aprox. 3 g). Se filtra la mezcla y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash (EtOAc del 5 % al 50 % en hexano), obteniéndose la 3-benzo[b]tiofen-5-il-1,3-dibencil-pirrolidina (374 mg, rendimiento = 81 %) en forma de película incolora.

Se obtiene de manera similar la 3-benzo[b]tiofen-5-il-1-bencil-3-prop-2-inil-pirrolidina empleando el material de partida apropiado (goma incolora, 232 mg, rendimiento = 79%).

Paso 3. clorhidrato de la 3-benzo[b]tiofen-5-il-3-bencil-pirrolidina

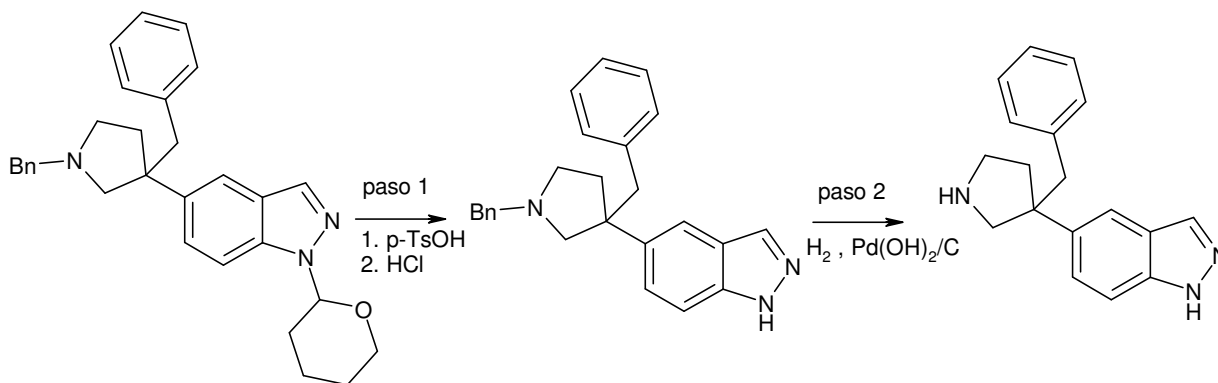
En atmósfera de nitrógeno se añade a 0°C el clorformiato de 1-cloroetilo (56 µl, 0,509 mmoles) a una solución agitada de 3-benzo[b]tiofen-5-il-1,3-dibencil-pirrolidina (130 mg, 0,339 mmoles) en 1,2-dicloroetano (3 ml). Después de agitar durante 15 minutos se calienta la mezcla a temperatura ambiente y después se calienta a 80°C durante 3 horas. Se concentra la mezcla resultante a presión reducida, se añade MeOH (2 ml) al residuo y se calienta la mezcla a reflujo durante 1 hora. Se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash (una mezcla 9/1 de MeOH/NH₄OH del 0% al 20% en DCM), obteniéndose 14 mg de la 3-benzo[b]tiofen-5-il-3-bencil-pirrolidina en forma de aceite amarillo. Se disuelve este material en DCM (0,5 ml) y se le añade una solución de HCl (1 M en Et₂O, 50 µl). Se concentra la mezcla a presión reducida y se seca el residuo espumoso de color blanco mate con alto vacío, obteniéndose 17 mg (rendimiento = 15 %) del clorhidrato de la 3-benzo[b]tiofen-5-il-3-bencil-pirrolidina; de p.f. = 120,9-123,0°C; EM = 294 [M+H]⁺. Se obtiene el clorhidrato de la 3-benzo[b]tiofen-5-il-3-prop-2-inil-pirrolidina se obtiene de manera similar empleando el material de partida apropiado (espuma blanca mate crujiente, 158 mg, rendimiento = 81 %); EM = 242 [M+H]⁺.

Ejemplo 3

5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indazol

El procedimiento de síntesis de este ejemplo se lleva a cabo con arreglo al proceso representado en el esquema D.

ESQUEMA D



Paso 1. 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1H-indazol

Se añade a temperatura ambiente el ácido p-toluenosulfónico (218 mg, 1,15 mmoles) a una solución agitada del 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-indazol (obtenido de modo similar al descrito en el ejemplo 1) (259 mg, 0,574 mmoles); y se agita la solución transparente, ligeramente amarilla, resultante durante 2 horas. Se le añade una solución de HCl (2 M en agua, 4 ml) y se calienta la mezcla a 50°C durante 2 horas; se enfría y se trata con una solución de NaOH (al 10% en agua, 20 ml). Se extrae la mezcla resultante 3 veces con EtOAc (30 ml); se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera (20 ml), se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose un residuo amarillo (190 mg). Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (MeOH del 2 % al 20 % en DCM), obteniéndose 133 mg (rendimiento = 63 %) del 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1H-indazol en forma de aceite ligeramente amarillo.

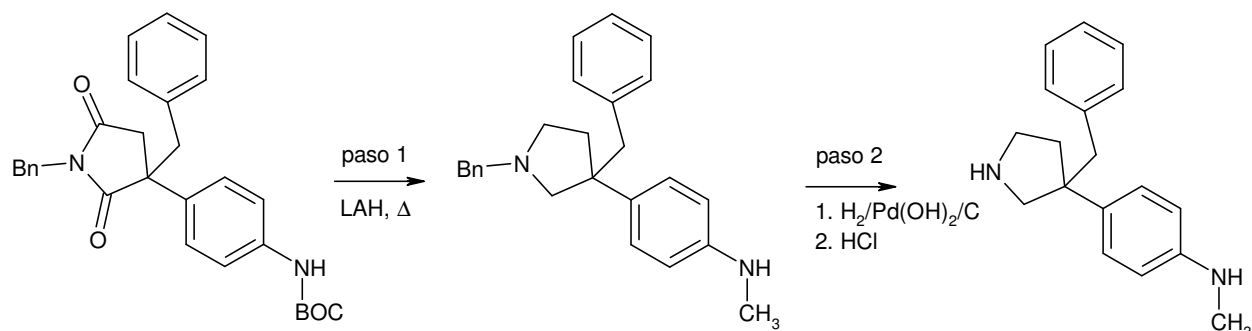
Paso 2. 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indazol

Se hidrogena el 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1H-indazol con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, paso 6; obteniéndose 53 mg (rendimiento = 53 %) del 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indazol en forma de espuma blanca. EM = 278 [M+H]⁺.

Ejemplo 4

clorhidrato de la [4-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-fenil]-metil-amina

El procedimiento de síntesis de este ejemplo se lleva a cabo con arreglo al proceso representado en el esquema E.

ESQUEMA E

5 Paso 1. [4-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-fenil]-metil-amina

En atmósfera de nitrógeno se añade a temperatura ambiente una solución de hidruro de litio y aluminio (1,0 M en THF, 1,70 ml) a una solución agitada de [4-(1,3-dibencil-2,5-dioxo-pirrolidin-3-il)-fenil]-carbamato de tert-butilo (obtenido con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 1) (200 mg, 0,426 mmoles) en THF (5 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 2 horas, se enfría, se agita durante 15 horas y se trata con Na₂SO₄·10H₂O (aprox. 1 g). Se filtra la mezcla y se lavan las sales inorgánicas dos veces con EtOAc (20 ml) y una vez con una mezcla 9/1 de DCM/MeOH. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida, obteniéndose [4-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-fenil]-metil-amina (165 mg) que se emplea sin más purificación.

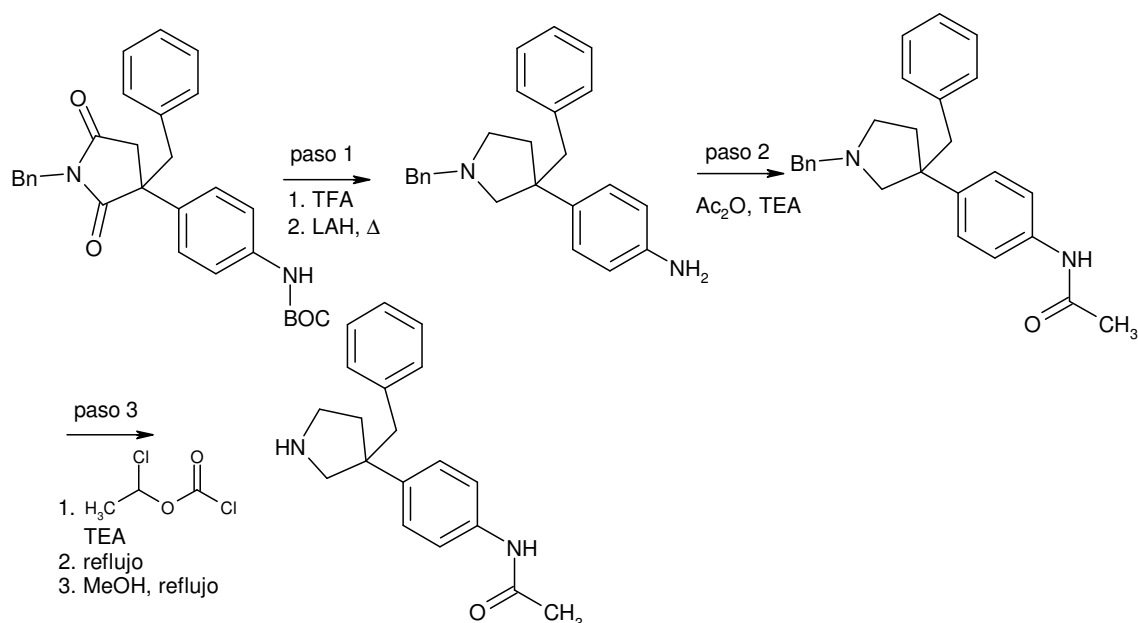
15 Paso 2. bisclorhidrato de la [4-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-fenil]-metil-amina

En un aparato Parr se agita con una presión de hidrógeno de 60 psi durante 8 horas una mezcla de [4-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-fenil]-metil-amina (aprox. 0,426 mmoles) en MeOH (10 ml) con Pd(OH)₂ al 20 % sobre C (120 mg). Se filtra la mezcla resultante y se concentra a presión reducida formándose un aceite marrón, que se purifica por cromatografía flash (mezcla 9/1 de MeOH/NH₄OH del 1% al 20% en DCM), obteniéndose 50 mg de la [4-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-fenil]-metil-amina en forma de aceite marrón. Se disuelve este material en una mezcla de DCM/MeOH (9/1, 2 ml) y se le añade una solución de HCl (1 M en Et₂O, 1,0 ml). Se concentra la mezcla resultante a presión reducida, obteniéndose 64 mg (rendimiento = 44 %) de la sal bisclorhidrato del compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente marrón. EM = 267 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

25 N-[4-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-fenil]-acetamida

El procedimiento de síntesis de este ejemplo se lleva a cabo con arreglo al proceso representado en el esquema F.

ESQUEMA F

30 Paso 1. 4-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-fenilamina

Se añade a temperatura ambiente el ácido trifluoroacético (5,2 ml, 67,4 mmoles) a una solución agitada de [4-(1,3-dibencil-2,5-dioxo-pirrolidin-3-il)-fenil]-carbamato de tert-butilo (obtenido con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 1) (3,17 g, 6,74 mmoles) en DCM (10 ml). Después de agitar durante 4 horas se diluye la mezcla reaccionante con DCM (40 ml) y se le añade una solución de LiOH (1 M en agua, 100 ml). Se separa la fase orgánica amarilla; se extrae la fase acuosa 3 veces con DCM (40 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con una solución de LiOH (1 M en agua, 50 ml), salmuera (40 ml), se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose la 3-(4-amino-fenil)-1,3-dibencil-pirrolidina-2,5-diona en forma de goma amarilla (2,53 g, rendimiento cuantitativo). Se disuelve este material en bruto (2,49 g, 6,73 mmoles) en THF (16 ml) y en atmósfera de nitrógeno se le añade por goteo a temperatura ambiente una solución de hidruro de litio y aluminio (1,0 M en THF, 16,1 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 3 horas, se enfría y se trata con Na₂SO₄·10H₂O (aprox. 2 g). Se diluye la mezcla con EtOAc (150 ml), se filtra y se concentra a presión reducida, obteniéndose 2,1 g (rendimiento = 91 %) de la 4-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-fenilamina en forma de sólido amarillo.

Paso 2. N-[4-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-fenil]-acetamida
Se añaden el anhídrido acético (0,32 ml, 3,36 mmoles) y trietilamina (0,47 ml, 3,36 mmoles) a una solución agitada de 4-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-fenilamina (0,50 g, 1,46 mmoles) en cloroformo (20 ml). Después de 1,5 horas se diluye la mezcla reaccionante con cloroformo (30 ml) y se lava dos veces con agua (10 ml), una vez con salmuera (20 ml), se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida formándose una goma incolora. Se purifica este material en bruto por cromatografía flash (MeOH del 0 % al 5 % en DCM), obteniéndose 0,487 mg (rendimiento = 87 %) de N-[4-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-fenil]-acetamida en forma de sólido vidrioso.

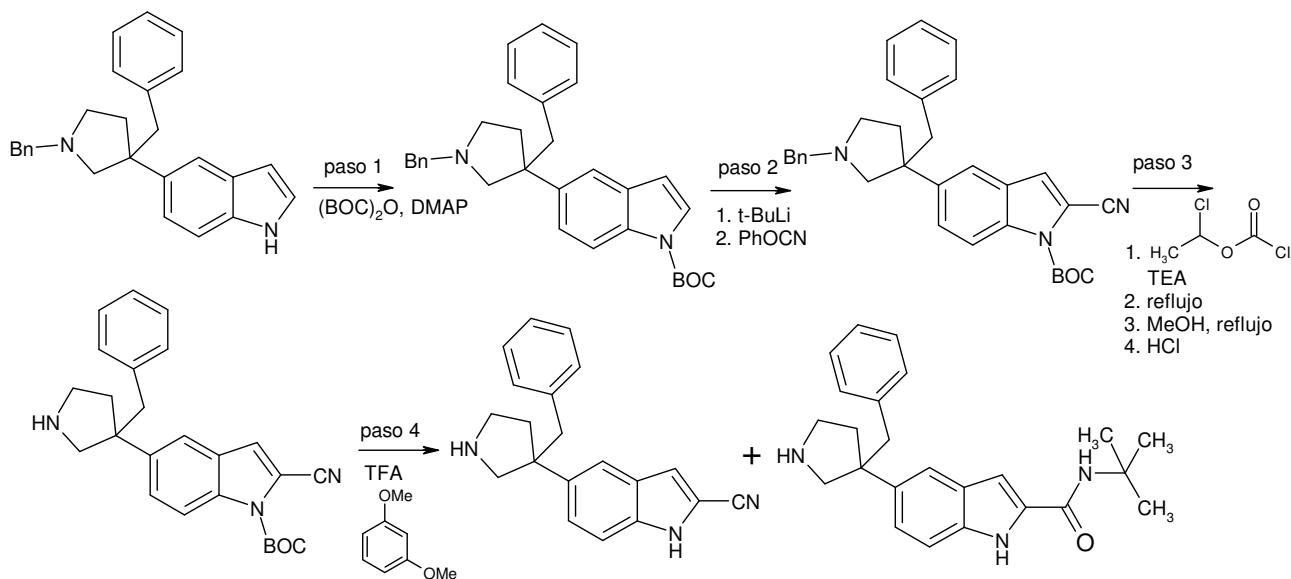
Paso 3. N-[4-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-fenil]-acetamida
En atmósfera de nitrógeno se añade a temperatura ambiente el cloroformiato de 1-cloroetilo (57 µl, 0,520 mmoles) y trietilamina (40 µl, 0,520 mmoles) a una solución agitada de N-[4-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-fenil]-acetamida (100 mg, 0,260 mmoles) en 1,2-dicloroetano (2 ml). Después de agitar durante 30 minutos se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida. Se disuelve el residuo amarillo en MeOH (2 ml) y se calienta la mezcla resultante a 50°C durante 45 minutos. Se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash (mezcla 9/1 de MeOH/NH₄OH del 0% al 20% en DCM), obteniéndose 58 mg de la N-[4-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-fenil]-acetamida en forma de sólido espumoso blanco incoloro. EM = 295 [M+H]⁺.

Ejemplo 6

trifluoroacetato del 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-2-carbonitrilo y trifluoroacetato de la tert-butilamida del ácido 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-2-carboxílico

El procedimiento de síntesis de este ejemplo se lleva a cabo con arreglo al proceso representado en el esquema G.

ESQUEMA G



Paso 1. 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-indol-1-carboxilato de tert-butilo
En atmósfera de nitrógeno a una solución agitada de 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol (1,50 g, 4,10 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (25 mg, 0,205 mmoles) en THF (41 ml) se le añade a temperatura ambiente el dicarbonato de di-tert-butilo (0,941 g, 4,31 mmoles) y después la trietilamina (0,60 ml, 4,31 mmoles). Después de agitar en atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente durante 2 horas se añade una segunda parte alícuota de

dicarbonato de di-tert-butilo (0,298 g, 1,37 mmoles) y trietilamina (0,191 ml, 1,37 mmoles). Después de agitar durante una hora más se añade una tercera parte alícuota de dicarbonato de di-tert-butilo (0,47 g, 2,15 mmoles) y trietilamina (0,30 ml, 2,15 mmoles) y se agita la solución transparente resultante durante 16 horas más. Se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida; se diluye el residuo con agua (40 ml) y se extrae 3 veces con EtOAc (40 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera (40 ml), se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose un aceite amarillo. Se purifica este material en bruto por cromatografía flash (EtOAc del 0 % al 30 % en hexano), obteniéndose 1,45 g (rendimiento = 76 %) de 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-indol-1-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco.

10 Paso 2. 2-ciano-5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-indol-1-carboxilato de tert-butilo

En atmósfera de nitrógeno se añade por goteo a -75°C el tert-butil-litio (1,55 M en pentano, 0,97 ml, 1,50 mmoles) a una solución agitada de 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-indol-1-carboxilato de tert-butilo (500 mg, 1,07 mmoles) en THF (20 ml). Después de agitar durante 30 minutos se añade una solución de cianato de fenilo (0,190 g, 1,61 mmoles) en THF (2 ml). Después de agitar durante 30 minutos a -75°C se calienta la mezcla reaccionante a 0°C durante un período de 30 minutos; se calienta a temperatura ambiente y se trata con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml). Se extrae la mezcla resultante 3 veces con EtOAc (20 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera (15 ml), se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose un aceite amarillo (0,8 g). Se purifica este material en bruto por cromatografía flash (MeOH del 0 % al 3 % en DCM), obteniéndose 212 mg (rendimiento = 40 %) de 2-ciano-5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-indol-1-carboxilato de tert-butilo. EM = 492 [M+H]⁺.

20 Paso 3. 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-2-ciano-indol-1-carboxilato de tert-butilo

En atmósfera de nitrógeno se añade a temperatura ambiente el cloroformiato de 1-cloroetilo (80 µl, 0,733 mmoles) a una solución agitada de 2-ciano-5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-indol-1-carboxilato de tert-butilo (200 mg, 0,407 mmoles) en 1,2-dicloroetano (3 ml); después se añade la trietilamina (57 µl, 0,407 mmoles). Después de agitar durante 15 minutos se concentra la mezcla amarilla turbia a presión reducida, se añade MeOH (2 ml) al residuo amarillo y se calienta la mezcla resultante a 60°C, en atmósfera de nitrógeno, durante 30 minutos. Se concentra la solución amarilla transparente a presión reducida y se purifica la goma amarilla pálida resultante (310 mg) por cromatografía flash (mezcla 9/1 de MeOH/NH₄OH del 0% al 10% en DCM), obteniéndose 98 mg (rendimiento = 60 %) de 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-2-ciano-indol-1-carboxilato de tert-butilo en forma de goma espumosa incolora.

30 Paso 4. 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-2-carbonitrilo

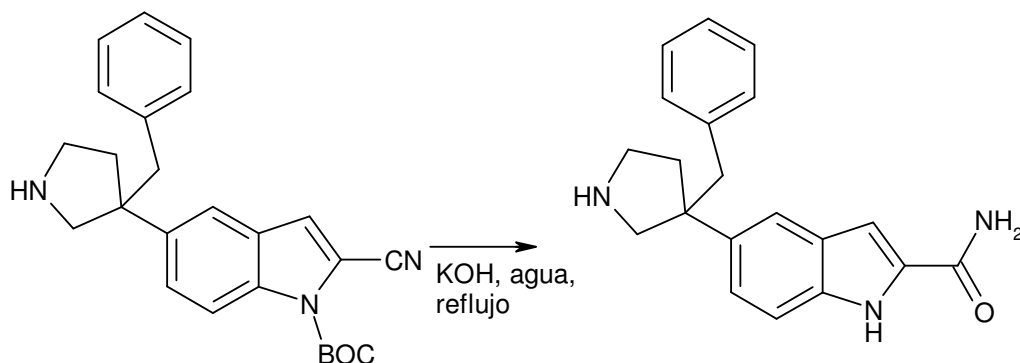
En atmósfera de nitrógeno se añade a temperatura ambiente el ácido trifluoroacético (0,52 ml, 6,73 mmoles) a una solución agitada de 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-2-ciano-indol-1-carboxilato de tert-butilo (135 mg, 0,337 mmoles) y 1,3-dimetoxibenceno en DCM (0,5 ml) durante 1 hora. Se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida y se purifica por cromatografía flash a través de gel de sílice (mezcla 9/1 de MeOH/NH₄OH del 0% al 20% en DCM), obteniéndose 68 mg de una espuma blanca mate que se vuelve a purificar por HPLC preparativa (gradiente del 85% de agua + 0,1% de TFA/15% de acetonitrilo al 5%/95% durante 12 minutos, en una columna Gemini Phenyl 50 x 20 mm de diámetro interior (Phenomenex Corp.)), obteniéndose el trifluoroacetato de 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-2-carbonitrilo (sólido cristalino blanco) y el trifluoroacetato de la tert-butilamida del ácido 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-2-carboxílico (sólido blanco).

Ejemplo 7

amida del ácido 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-2-carboxílico

45 El procedimiento de síntesis de este ejemplo se lleva a cabo con arreglo al proceso representado en el esquema H.

ESQUEMA H



50 Se añade una solución de KOH (77 mg, 1,38 mmoles) en agua (0,2 ml) a una solución agitada de 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-2-ciano-indol-1-carboxilato de tert-butilo (138 mg, 0,344 mmoles) en EtOH (10 ml) y se calienta la mezcla

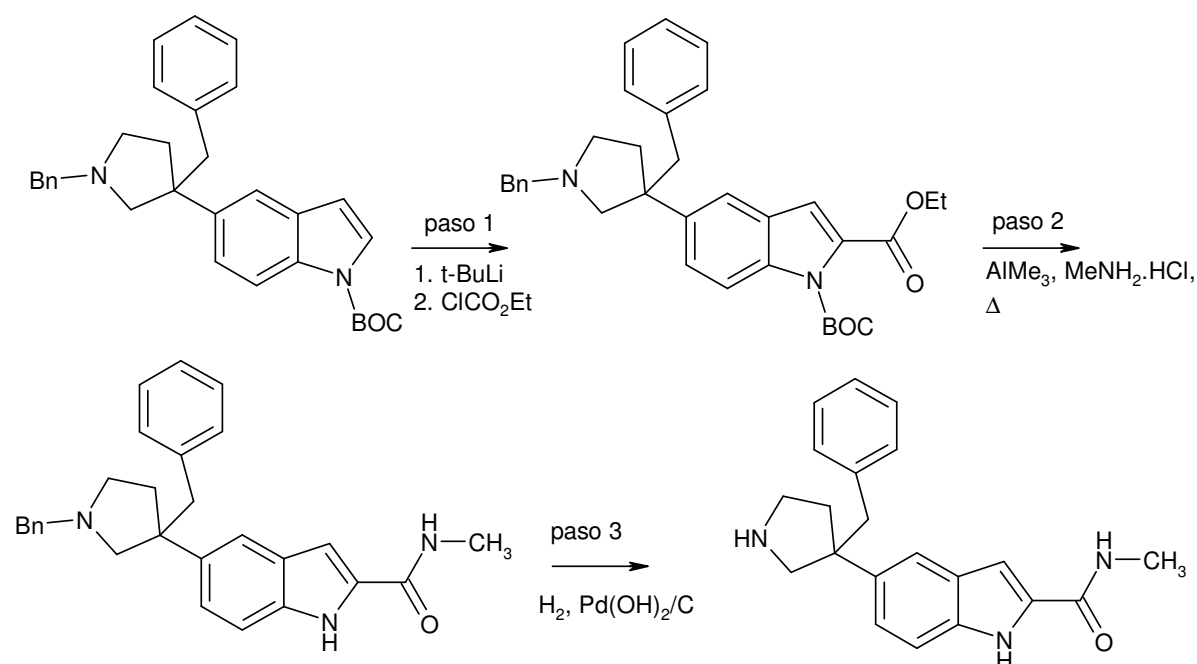
resultante a reflujo durante 18 horas. Se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida y se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash (mezcla 9/1 de MeOH/NH₄OH del 0% al 20% en DCM), obteniéndose 50 mg (rendimiento = 48 %) del 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-2-carbonitrilo y 7 mg (rendimiento = 6 %) de la amida primaria deseada. Se disuelve el nitrilo en EtOH (3 ml) y se le añaden agua (0,1 ml) y KOH (37 mg, 0,664 mmoles). Se calienta la mezcla resultante a 80°C durante 16 horas; se añade una segunda parte alícuota de KOH (74 mg) y agua (0,2 ml) y se continúa el calentamiento. Después de 8 horas se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida y se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash (mezcla 9/1 de MeOH/NH₄OH del 0% al 20% en DCM), obteniéndose 18 mg (rendimiento = 34 %) de la amida del ácido 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-2-carboxílico en forma de polvo blanco mate. EM = 320 [M+H]⁺.

Ejemplo 8

metilamida del ácido 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-2-carboxílico

El procedimiento de síntesis de este ejemplo se lleva a cabo con arreglo al proceso representado en el esquema I.

ESQUEMA I



Paso 1. 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-indol-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo

En atmósfera de nitrógeno se añade por goteo a -78°C una solución enfriada (-78°C) de tert-butil-litio (1,33 M en pentano, 1,63 ml, 2,17 mmoles) a una solución agitada de 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-indol-1-carboxilato de tert-butilo (674 mg, 1,45 mmoles) en THF (25 ml) durante un período de 5 minutos. Después de agitar durante 1,5 horas se añade por goteo una solución de cloruro de etilo (0,21 ml, 2,17 mmoles) en THF (2 ml) durante un período de 2 minutos. Después de agitar durante 30 minutos se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml) y se calienta la mezcla resultante a temperatura ambiente. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa 3 veces con EtOAc (20 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera (20 ml), se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose un aceite amarillo (0,8 g). Se purifica este material en bruto por cromatografía flash (EtOAc del 5 % al 55 % en hexano), obteniéndose 587 mg (rendimiento = 75 %) del 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-indol-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo en forma de goma ligeramente amarilla.

Paso 2. metilamida del ácido 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-2-carboxílico

Se añade por goteo a temperatura ambiente una solución de trimetil-aluminio (2,0 M en tolueno, 0,377 ml, 0,753 mmoles) a una suspensión agitada de clorhidrato de metilamina (50,8 mg, 0,753 mmoles) en tolueno (1 ml). Se agita la mezcla durante 1 hora, después se le añade una solución de 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-indol-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo (135 mg, 0,251 mmoles) en tolueno (1,5 ml) y se calienta la mezcla resultante a 80°C durante 18 horas. Se trata la mezcla reaccionante con agua (0,5 ml) y se diluye con EtOAc (15 ml). Se separa la fase orgánica, se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida, obteniéndose 152 mg de la metilamida del ácido 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-2-carboxílico en forma de sólido amarillo sin más purificación. EM = 424 [M+H]⁺.

Se obtiene la dimetilamida del ácido 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-2-carboxílico de manera similar empleando el clorhidrato de la dimetilamina (94 mg, rendimiento = 32 %).

Paso 3. metilamida del ácido 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-2-carboxílico

- 5 En un aparato Parr se agita con una presión de hidrógeno de 60 psi una solución de la metilamida del ácido 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-2-carboxílico (aprox. 0,251 mmoles) en MeOH (20 ml) junto con Pd(OH)₂ al 20 % sobre C (150 mg) durante 6 horas. Se filtra la mezcla resultante y se concentra a presión reducida, obteniéndose un residuo amarillo (105 mg) que se purifica por cromatografía flash (mezcla 9/1 de MeOH/NH₄OH del 5% al 20% en DCM), obteniéndose 11 mg (rendimiento = 13% en los 2 pasos) de la metilamida del ácido 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-2-carboxílico en forma de polvo blanco mate. EM = 334 [M+H]⁺.

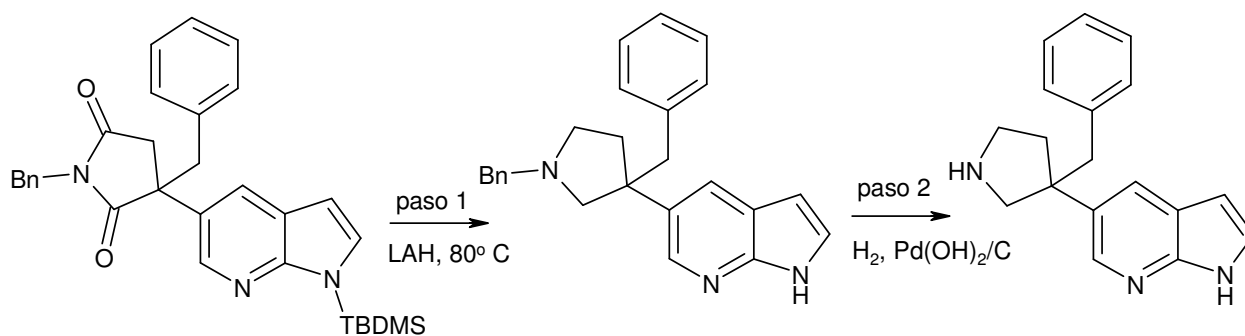
Se obtiene la dimetilamida del ácido 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-2-carboxílico de manera similar empleando el material de partida apropiado (38 mg, rendimiento = 69 %, espuma blanca).

15 Ejemplo 9

5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

El procedimiento de síntesis de este ejemplo se lleva a cabo con arreglo al proceso representado en el esquema J.

ESQUEMA J



20

Paso 1. 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

- 25 En atmósfera de nitrógeno se añade por goteo a temperatura ambiente una solución de hidruro de litio y aluminio (1,0 M en THF, 1,27 ml) a una solución agitada de 1,3-dibencil-3-[1-(tert-butil-dimetil-silanil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-pirrolidina-2,5-diona (obtenida con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 1) (162 mg, 0,318 mmoles) en THF (5 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 1,5 hora; se enfría y se trata con Na₂SO₄·10H₂O (aprox. 1 g). Se filtra la mezcla y se lavan las sales inorgánicas 3 veces con una mezcla DCM/MeOH/NH₄OH (9/1/0/1, 10 ml). Se concentra el líquido filtrado a presión reducida, obteniéndose 160 mg de un residuo blanco mate, que se purifica por cromatografía flash (mezcla 9/1 de MeOH/NH₄OH del 0% al 10% en DCM), obteniéndose 78 mg (rendimiento = 67 %) de 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina en forma de goma incolora.

30

Paso 2. 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

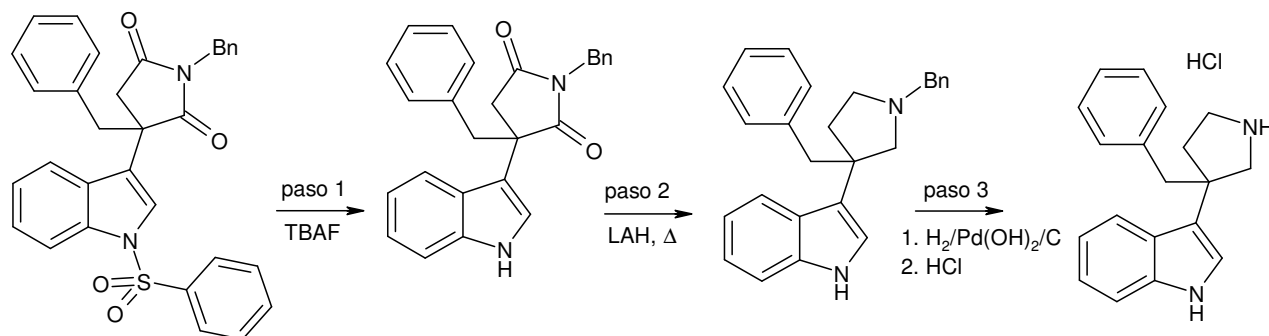
- 35 En un aparato Parr se agita con una presión de hidrógeno de 60 psi una mezcla de 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (78 mg, 0,213 mmoles) y MeOH (10 ml) junto con Pd(OH)₂ al 20 % sobre C (78 mg) durante 18 horas. Se filtra la mezcla resultante y se concentra a presión reducida, obteniéndose una película amarilla (58 mg) que se purifica por cromatografía flash (mezcla 9/1 de MeOH/NH₄OH del 10 al 20% en DCM), obteniéndose 45 mg (rendimiento = 76 %) de 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina en forma de espuma blanca. EM = 278 [M+H]⁺.

40 Ejemplo 10

clorhidrato del 3-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol

El procedimiento de síntesis de este ejemplo se lleva a cabo con arreglo al proceso representado en el esquema K.

ESQUEMA K



Paso 1. 1,3-dibencil-3-(1H-indol-3-il)-pirrolidina-2,5-diona

- 5 En atmósfera de nitrógeno se añade a temperatura ambiente una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 4,24 ml) a una solución agitada de 3-(1-bencenosulfonil-1H-indol-3-il)-1,3-dibencil-pirrolidina-2,5-diona (obtenida con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 1) (0,687 g, 1,29 mmoles). La solución transparente incolora vira inmediatamente al rojo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 6 horas se calienta la mezcla reaccionante a 75°C. Después de 1,5 horas se concentra la mezcla resultante a presión reducida, se diluye el residuo con agua (30 ml) y se extrae 3 veces con EtOAc (30 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml) y con salmuera (20 ml), se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose un aceite marrón. Se purifica este residuo en bruto por cromatografía flash (EtOAc del 0 % al 40 % en hexano), obteniéndose 177 mg (rendimiento = 35 %) de la 1,3-dibencil-3-(1H-indol-3-il)-pirrolidina-2,5-diona en forma de espuma blanca. EM = 395 [M+H]⁺.

Paso 2. 3-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol

- 15 En atmósfera de nitrógeno se añade por goteo a temperatura ambiente una solución de hidruro de litio y aluminio (solución 1,0 M en THF, 1,29 ml) a una solución agitada de 1,3-dibencil-3-(1H-indol-3-il)-pirrolidina-2,5-diona (170 mg, 0,431 mmoles) en THF (5 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 70°C durante 2 horas, se enfría a temperatura ambiente y se trata con Na₂SO₄·10H₂O (aprox. 0,5 g). Se diluye la mezcla con EtOAc (20 ml) y se filtra; se lavan las sales inorgánicas 3 veces con EtOAc (10 ml). Se concentra el líquido filtrado a presión reducida, obteniéndose 3-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol (166 mg, rendimiento cuantitativo, aceite incoloro), que se emplea sin más purificación.

Paso 3. clorhidrato del 3-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol

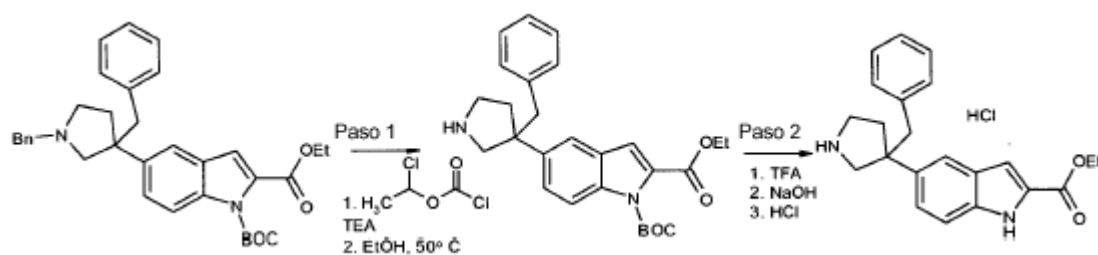
- 25 En un aparato Parr se agita con una presión de hidrógeno de 60 psi una mezcla de 3-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol (aprox. 0,431 mmoles) y MeOH (20 ml) junto con Pd(OH)₂ al 30 % sobre C (100 mg) durante 4 horas. Se filtra la mezcla resultante y se concentra a presión reducida formándose un residuo ligeramente amarillo (106 mg), que se purifica por cromatografía flash (mezcla 9/1 de MeOH/NH₄OH del 0% al 10% en DCM), obteniéndose 51 mg (rendimiento = 43% en los 2 pasos) de 3-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol en forma de espuma amarilla. Se disuelve este material en DCM (0,5 ml) y se le añade una solución de HCl (1 M en Et₂O, 0,185 ml); se concentra la mezcla a presión reducida, obteniéndose 59 mg (rendimiento cuantitativo) de la sal clorhidrato del compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla pálida. EM = 277 [M+H]⁺.

Ejemplo 11

clorhidrato del 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

El procedimiento de síntesis de este ejemplo se lleva a cabo con arreglo al proceso representado en el esquema L.

ESQUEMA L



40

Paso 1. 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-indol-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo

En atmósfera de nitrógeno se añade a temperatura ambiente el cloroformiato de 1-cloroetilo (97 μ l, 0,680 mmoles) a una solución agitada de 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-indol-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo (183 mg, 0,340 mmoles) en 1,2-dicloroetano (4 ml), después se añade la trietilamina (47 μ l, 0,340 mmoles). Después de agitar durante 30 minutos se concentra la mezcla a presión reducida, se le añade EtOH (4 ml) y se calienta la mezcla resultante a 50°C, en atmósfera de nitrógeno, durante 45 minutos. Se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida y se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash (MeOH del 5 % al 20 % en DCM), obteniéndose 125 mg (rendimiento = 82 %) de 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-indol-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo en forma de aceite amarillo pálido. EM = 449 [M+H]⁺.

Paso 2. clorhidrato del 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

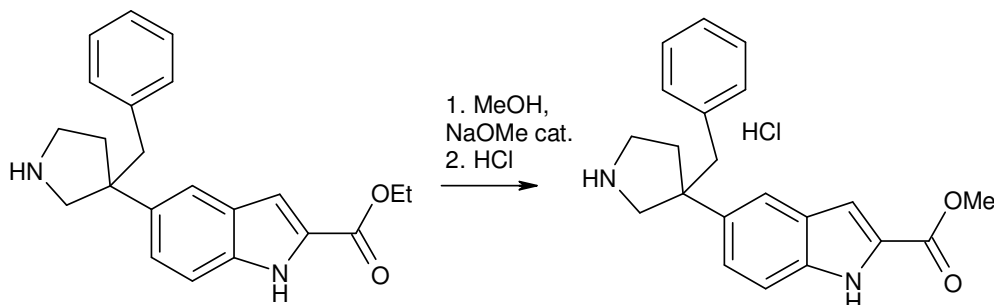
En atmósfera de nitrógeno se añade a 0°C el ácido trifluoracético (1 ml) a una solución agitada de 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-indol-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo (125 mg, 0,279 mmoles) en DCM (5 ml). El color de la mezcla vira del amarillo al azul. Después de agitar durante 15 minutos a 0°C se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 45 minutos. Se añade una solución acuosa de NaOH (2 M, 20 ml) y se extrae la mezcla resultante 3 veces con DCM (20 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera (20 ml), se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose un residuo amarillo pálido (150 mg). Se purifica este material en bruto por cromatografía flash (mezcla 9/1 de MeOH/NH₄OH del 0% al 20% en DCM), obteniéndose 41 mg del 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-2-carboxilato de etilo. Se disuelve una porción de este producto (20 mg) en DCM (1 ml) y se le añade una solución de HCl (1 M en Et₂O, 0,09 ml); se concentra la mezcla a presión reducida, obteniéndose 20 mg de la sal clorhidrato del compuesto epigrafiado en forma de polvo blanco mate. EM = 349 [M+H]⁺.

Ejemplo 12

clorhidrato del 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-2-carboxilato de metilo

El procedimiento de síntesis de este ejemplo se lleva a cabo con arreglo al proceso representado en el esquema M.

ESQUEMA M



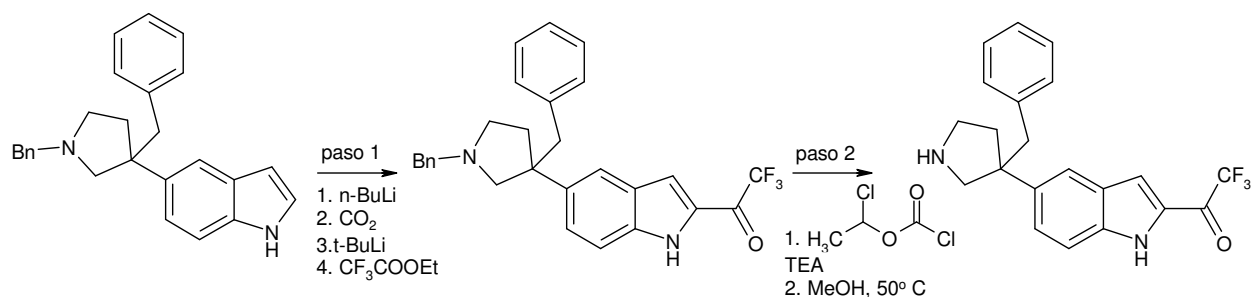
Se calienta a 70°C durante 48 horas una solución agitada de 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (21 mg, 60,3 μ moles) y NaOMe (2 mg) en MeOH (5 ml). Se concentra la mezcla a presión reducida formándose un residuo incoloro, que se tritura con cloroformo (5 ml); se filtra el líquido sobrenadante y se concentra el líquido filtrado a presión reducida formándose una espuma blanca mate (16 mg). Se disuelve este material en DCM (0,5 ml) y se le añade una solución de HCl (1 M en Et₂O, 0,07 ml); se concentra la mezcla a presión reducida, obteniéndose 16 mg (rendimiento = 72 %) del clorhidrato del 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-2-carboxilato de metilo en forma de polvo blanco mate. EM = 335 [M+H]⁺.

Ejemplo 13

1-[5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-2-il]-2,2,2-trifluor-etanona

El procedimiento de síntesis de este ejemplo se lleva a cabo con arreglo al proceso representado en el esquema N.

ESQUEMA N



Paso 1. 1-[5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-2-il]-2,2,2-trifluor-etanona

En atmósfera de nitrógeno se añade por goteo a -70°C el n-butil-litio (2,21 M en hexano, 0,63 ml, 1,40 mmoles) a una solución agitada de 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol (0,50 g, 1,37 mmoles) en THF (5 ml). Después de agitar durante 30 minutos se hace burbujear CO₂ (gas) a -70°C durante 10 minutos a través de la mezcla y se calienta la mezcla a temperatura ambiente continuando el burbujeo de CO₂. Para asegurar la neutralización total se añade una pequeña lenteja de CO₂ sólido. Una vez ha cesado el burbujeo se concentra la mezcla en un caudal de nitrógeno y después a presión reducida. Se disuelve la espuma amarilla resultante en THF (5 ml) y se enfría a -70°C, entonces se le añade por goteo el tert-butil-litio (1,44 M en pentano, 0,98 ml, 1,41 mmoles) durante un período de 20 minutos. Después de agitar durante 1 hora a -70°C se añade por goteo una solución de trifluoroacetato de etilo (0,18 ml, 1,51 mmoles) en THF (1 ml) manteniendo la temperatura por debajo de -70°C. Después de agitar durante 2 horas se añade agua (1 ml) y se calienta la mezcla resultante a temperatura ambiente; se agita durante una noche. Se diluye la mezcla con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y EtOAc. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa 3 veces con EtOAc (20 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera (20 ml), se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose un residuo amarillo (850 mg). Se purifica este material en bruto por cromatografía flash (EtOAc del 10 % al 50 % en hexano), obteniéndose 79 mg (rendimiento = 12 %) de 1-[5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-2-il]-2,2,2-trifluor-etanona en forma de aceite amarillo.

Paso 2. 1-[5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-2-il]-2,2,2-trifluor-etanona

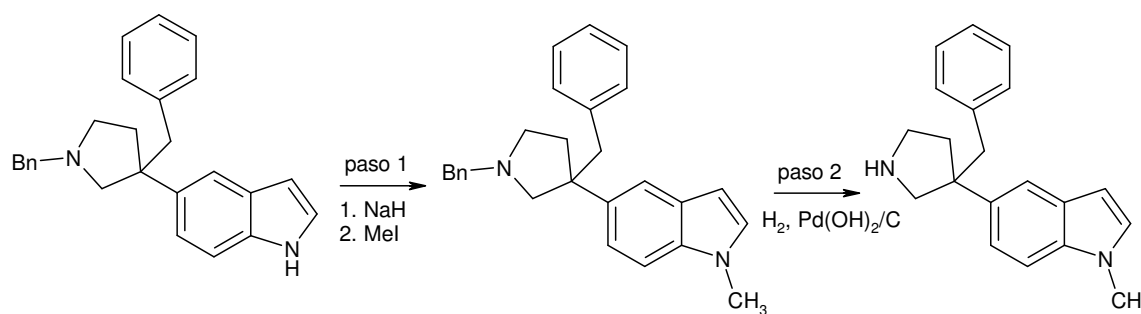
Se desprotege la 1-[5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-2-il]-2,2,2-trifluor-etanona de modo similar al descrito en el ejemplo 6, paso 3. Se obtiene la 1-[5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-2-il]-2,2,2-trifluor-etanona en forma de sólido amarillo. EM = 373 [M+H]⁺.

Ejemplo 14

5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1-metil-1H-indol

El procedimiento de síntesis de este ejemplo se lleva a cabo con arreglo al proceso representado en el esquema O.

ESQUEMA O



Paso 1. 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1-metil-1H-indol

En atmósfera de nitrógeno se añade a temperatura ambiente una solución de 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol (0,20 g, 0,546 mmoles) en DMF (3 ml) a una suspensión agitada de NaH (al 60% en aceite mineral, 85,2 mg, 2,113 mmoles) en DMF (2,0 ml). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora y después se añade yoduro de metilo (41 µl, 0,655 mmoles) a la suspensión turbia. Después de agitar durante 3 horas se añaden agua (10 ml) y EtOAc (20 ml) y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa dos veces con EtOAc (10 ml); se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera (10 ml), se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose un residuo incoloro (220 mg). Se purifica este material en bruto por cromatografía flash (EtOAc del 10 % al 60 % en hexano), obteniéndose 129 mg (rendimiento = 62 %) de 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1-metil-1H-indol en forma de película incolora.

Se obtienen de modo similar empleando el agente alquilante apropiado: el 1-ciclopropilmetil-5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol (137 mg, rendimiento = 60 %) en forma de película transparente; EM = 421 [M+H]⁺; el 5-(1-bencil-3-piridin-2-ilmetil-pirrolidin-3-il)-1-metil-1H-indol (182 mg, rendimiento = 77 %).

5 Paso 2. 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1-metil-1H-indol

Se desprotege el 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1-metil-1H-indol de modo similar al descrito en el ejemplo 9, paso 2. Se obtiene el 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1-metil-1H-indol en forma de espuma incolora en un rendimiento del 75%. EM = 291 [M+H]⁺.

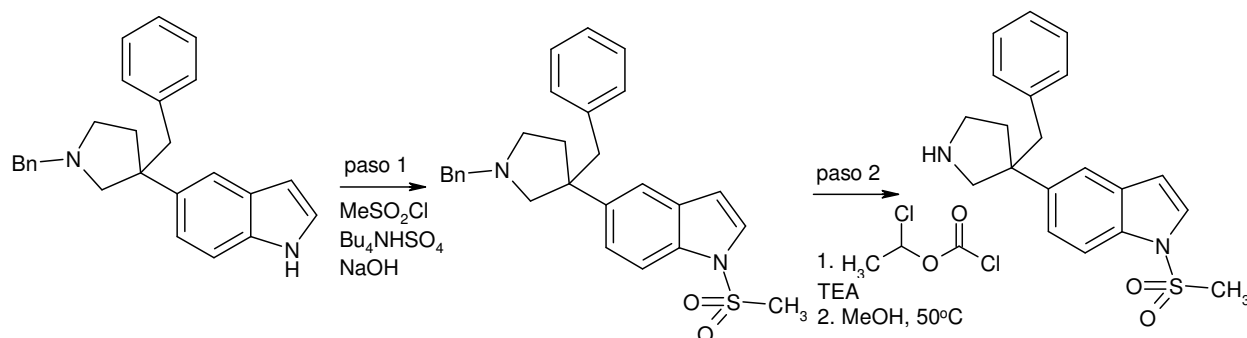
10 Se obtienen de modo similar empleando el material de partida apropiado: 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1-ciclopropilmetil-1H-indol en forma de goma amarilla; se genera la correspondiente sal clorhidrato por adición de una solución de HCl en Et₂O (polvo blanco, 56 mg, rendimiento = 47 %); EM = 331 [M+H]⁺; 1-metil-5-(3-piridin-2-ilmetil-pirrolidin-3-il)-1H-indol (sólido amarillo pálido, 85 mg, rendimiento = 62 %); EM = 292 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 15

5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1-metanosulfonil-1H-indol

El procedimiento de síntesis de este ejemplo se lleva a cabo con arreglo al proceso representado en el esquema P.

ESQUEMA P



20 Paso 1. 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1-metanosulfonil-1H-indol

A una solución agitada vigorosamente de 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol (230 mg, 0,628 mmoles) en tolueno (2 ml) y NaOH (al 50% en agua, 2 ml) se le añade a 0°C el Bu₄NH₄SO₄ (32 mg, 0,0943 mmoles) y después del cloruro de metanosulfonilo (98 µl, 1,26 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 2 horas; después se añade una segunda parte alícuota de cloruro de metanosulfonilo (49 µl, 1,0 equivalente). Después de agitar durante una hora más se añade una tercera parte alícuota de cloruro de metanosulfonilo (49 µl, 1,0 equivalente). Se agita la mezcla reaccionante durante 18 horas; se diluye con agua (5 ml) y EtOAc (20 ml) y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa dos veces con EtOAc (20 ml); se reúnen los extractos orgánicos, se lavan dos veces con agua (10 ml) y una vez con salmuera (10 ml), se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose un líquido amarillo. Se purifica este material en bruto por cromatografía flash (MeOH del 0 % al 5 % en DCM), obteniéndose 160 mg (rendimiento = 57 %) de 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1-metanosulfonil-1H-indol en forma de goma incolora.

35 Paso 2. 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1-metanosulfonil-1H-indol

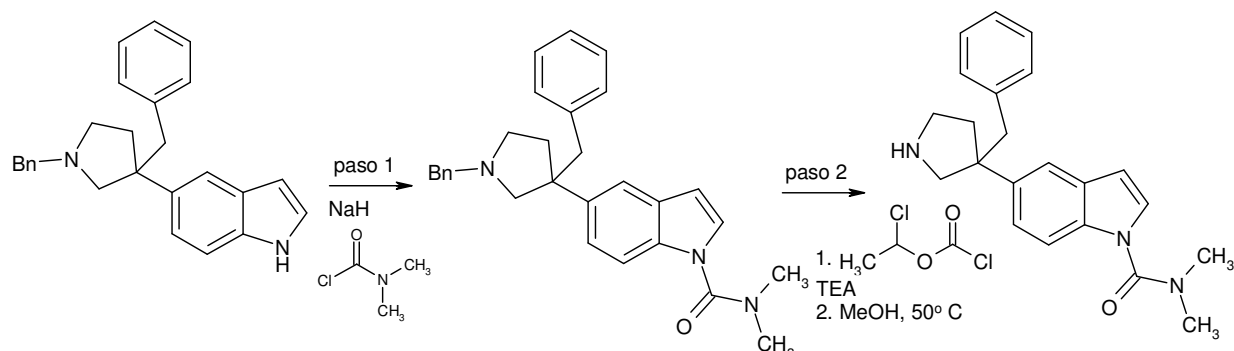
Se desprotege el 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1-metanosulfonil-1H-indol de modo similar al descrito en el ejemplo 13, paso 2. Se obtiene el 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1-metanosulfonil-1H-indol en forma de espuma incolora en un rendimiento del 89%. EM = 355 [M+H]⁺.

Ejemplo 16

40 dimetilamida del ácido 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-indol-1-carboxílico

El procedimiento de síntesis de este ejemplo se lleva a cabo con arreglo al proceso representado en el esquema Q.

ESQUEMA Q



Paso 1. dimetilamida del ácido 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-indol-1-carboxílico

En atmósfera de nitrógeno se añade a 0°C una solución de 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol (0,230 g, 0,628 mmoles) en THF (1 ml) a una suspensión agitada de NaH (al 60 % en aceite mineral, 30,1 mg, 0,754 mmoles) en THF (1,0 ml). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora; se enfría a 0°C y se le añade el cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (63 µl, 0,691 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 6 horas; se trata con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (5 ml). Se extrae la mezcla resultante 3 veces con EtOAc (10 ml); se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera (5 ml), se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose una goma incolora (300 mg). Se purifica este material en bruto por cromatografía flash (MeOH del 0 % al 5 % en DCM), obteniéndose 160 mg (rendimiento = 58 %) de la dimetilamida del ácido 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-indol-1-carboxílico en forma de goma incolora.

Paso 2. dimetilamida del ácido 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-indol-1-carboxílico

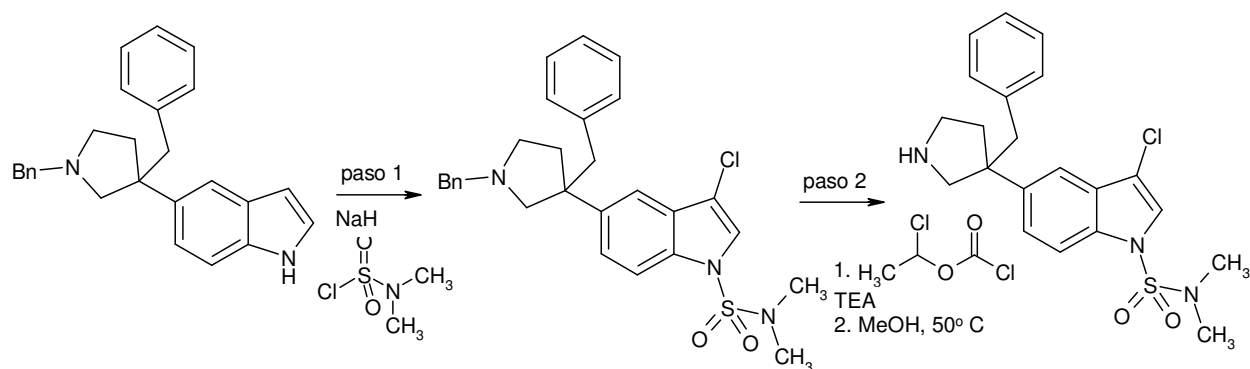
Se desprotege la dimetilamida del ácido 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-indol-1-carboxílico de modo similar al descrito en el ejemplo 13, paso 2. Se obtiene la dimetilamida del ácido 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-indol-1-carboxílico en forma de polvo blanco mate en un rendimiento del 94% (119 mg). EM = 348 [M+H]⁺.

Ejemplo 17

dimetilamida del ácido 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-3-cloro-indol-1-sulfónico

El procedimiento de síntesis de este ejemplo se lleva a cabo con arreglo al proceso representado en el esquema R.

ESQUEMA R



Paso 1. dimetilamida del ácido 3-cloro-5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-indol-1-sulfónico

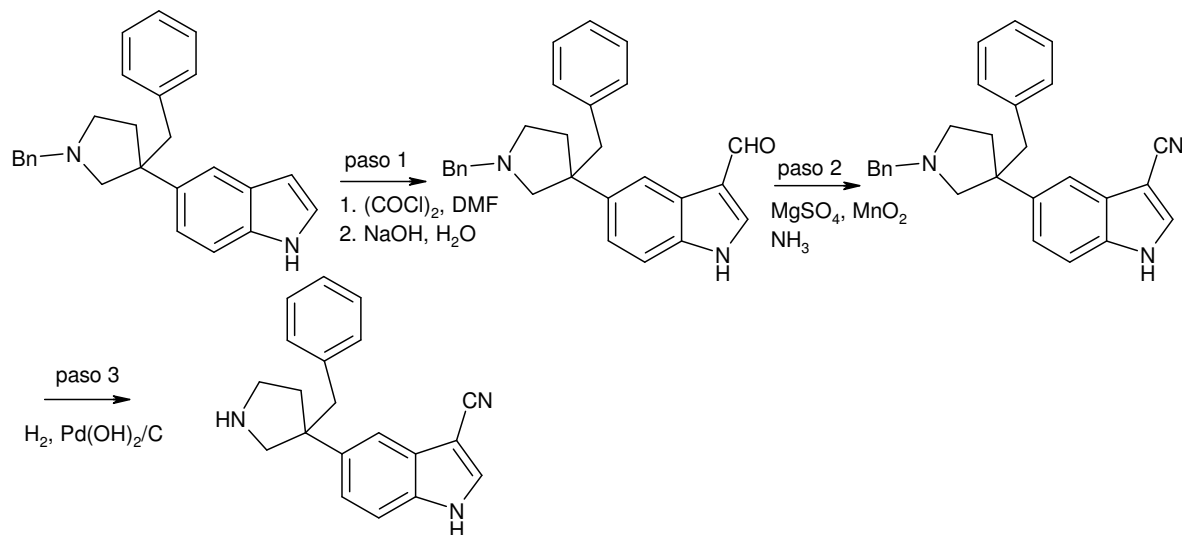
En atmósfera de nitrógeno se añade el NaH (al 60 % en aceite mineral, 31,5 mg, 0,788 mmoles) a 0°C a una solución agitada de 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol (0,206 g, 0,563 mmoles) en THF (2 ml). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora; se enfría a 0°C y se le añade el cloruro de N,N-dimetilsulfamoilo (73 µl, 0,676 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 20 horas; se le añaden agua (5 ml) y EtOAc (10 ml). Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa dos veces con EtOAc (15 ml); se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera (10 ml), se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose un residuo amarillo. Se purifica este material en bruto por cromatografía flash (MeOH del 0 % al 5 % en DCM), obteniéndose 50 mg de la dimetilamida del ácido 3-cloro-5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-indol-1-sulfónico en forma de residuo incoloro.

Paso 2. dimetilamida del ácido 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-3-cloro-indol-1-sulfónico

Se desprotege la dimetilamida del ácido 3-cloro-5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-indol-1-sulfónico de modo similar al descrito en el ejemplo 13, paso 2. Se obtiene la dimetilamida del ácido 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-3-cloro-indol-1-sulfónico en forma de sólido amarillo pálido en un rendimiento del 42% (23 mg). EM = 418 [M+H]⁺.

Ejemplo 18**5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-3-carbonitrilo**

El procedimiento de síntesis de este ejemplo se lleva a cabo con arreglo al proceso representado en el esquema S.

5 ESQUEMA S**Paso 1. 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-3-carbaldehído**

En atmósfera de nitrógeno se añade a 0°C el cloruro de oxalilo (64 µl, 0,751 mmoles) a una solución agitada de DMF (63 µl, 0,820 mmoles) en 1,2-dicloroetano (4 ml); al añadir el cloruro de oxalilo se observa una vigorosa efervescencia y se forma un precipitado turbio. Después de agitar durante 30 minutos se añade por goteo una solución de 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol (0,250 g, 0,683 mmoles) en 1,2-dicloroetano (3 ml); se forma inmediatamente una goma de color anaranjado. Después de agitar durante 1 hora en un segundo matraz el cloruro de oxalilo (64 µl, 0,751 mmoles) se añade este a 0°C, en atmósfera de nitrógeno, a una solución agitada de DMF (63 µl, 0,820 mmoles) en 1,2-dicloroetano (2 ml) y se agita la mezcla durante 15 minutos; con una pipeta se traspa el precipitado espeso formado al primer matraz de reacción. Se forma una mezcla turbia, de color rosa, que se separa inmediatamente para dejar una goma de color anaranjado en la superficie del matraz. Después de agitar durante 10 minutos se añade una solución de NaOH (2 M en agua, 15 ml) y se agita la mezcla resultante durante 30 minutos hasta disolver la goma anaranjada. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa 3 veces con EtOAc (20 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera (20 ml), se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose un aceite amarillo (310 mg). Se purifica este material en bruto por cromatografía flash (mezcla 9/1 de MeOH/NH₄OH del 1% al 20% en DCM), obteniéndose 59 mg (rendimiento = 22 %) del 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-3-carbaldehído en forma de espuma blanca.

Se obtiene el 5-(1-bencil-3-piridin-2-ilmetil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-3-carbaldehído (255 mg, rendimiento = 93 %) de manera similar empleando el material de partida apropiado. EM = 396 [M+H]⁺.

Paso 2. 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-3-carbonitrilo

Se añade una solución de amoníaco (2,0 M en isopropanol, 1,28 ml, 2,55 mmoles) y sulfato magnésico anhidro (307 mg, 2,55 mmoles) a una solución de 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-3-carbaldehído (67 mg, 0,170 mmoles) en THF (0,6 ml). Después de agitar durante 15 minutos se añade en porciones el MnO₂ (del 85%, 261 mg, 2,55 mmoles) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 28 horas. Después se añaden las mismas cantidades de amoníaco, sulfato magnésico y MnO₂ y se continúa la agitación empleando un septo de caucho con el fin de reducir las pérdidas de amoníaco. Después de agitar durante 18 horas más se calienta la mezcla a 50°C durante 6 hora; se enfría, se filtra y se concentra a presión reducida, obteniéndose 62 mg (rendimiento = 93 %) del 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-3-carbonitrilo en forma de residuo amarillo pálido sin más purificación.

Se obtiene el 5-(1-bencil-3-piridin-2-ilmetil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-3-carbonitrilo (espuma amarilla, 199 mg, rendimiento = 73% de los 2 pasos) de manera similar empleando el material de partida apropiado.

Paso 3. 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-3-carbonitrilo

Se desprotege el 5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-3-carbonitrilo de modo similar al descrito en el ejemplo 9, paso 2. Se obtiene el 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-3-carbonitrilo en un rendimiento del 62% (rendimiento del conjunto de los 2 pasos, 32 mg) en forma de sólido blanco. EM = 302 [M+H]⁺; de p.f. = 119,9-125,5°C. 5-(3-piridin-2-

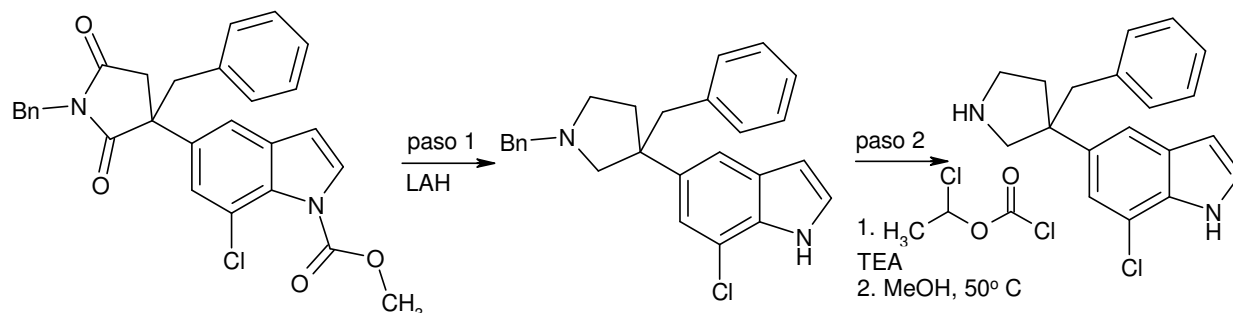
ilmetil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-3-carbonitrilo (sólido espumoso amarillo, 20 mg, rendimiento = 25 %); EM = 303 [M+H]⁺.

Ejemplo 19

5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-7-cloro-1H-indol

5 El procedimiento de síntesis de este ejemplo se lleva a cabo con arreglo al proceso representado en el esquema T.

ESQUEMA T



10 Paso 1. 7-cloro-5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol.

En atmósfera de nitrógeno se añade por goteo a temperatura ambiente una solución de hidruro de litio y aluminio (1,0 M en THF, 2,01 ml) a una solución agitada de 7-cloro-5-(1,3-dibencil-2,5-dioxo-pirrolidin-3-il)-indol-1-carboxilato de metilo (obtenido de modo similar al descrito en el ejemplo 1) (244 mg, 0,502 mmoles) en THF (5 ml). Se calienta la mezcla a 70°C durante 45 minutos; se enfría y se trata con Na₂SO₄·10H₂O (aprox. 1 g). Se diluye la mezcla con EtOAc (40 ml) y se filtra; se concentra el líquido filtrado a presión reducida, obteniéndose a goma incolora (230 mg). Se purifica este material en bruto por cromatografía flash (EtOAc del 30 % al 80 % en hexano), obteniéndose 125 mg (rendimiento = 62 %) de 7-cloro-5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol en forma de goma incolora. EM = 401 [M+H]⁺.

15

20 Se obtiene el 5-(3-bencil-1-metil-pirrolidin-3-il)-1H-indol (354 mg, rendimiento = 90 %, sólido ligeramente verde) de manera similar. EM = 291 [M+H]⁺.

Paso 2. 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-7-cloro-1H-indol

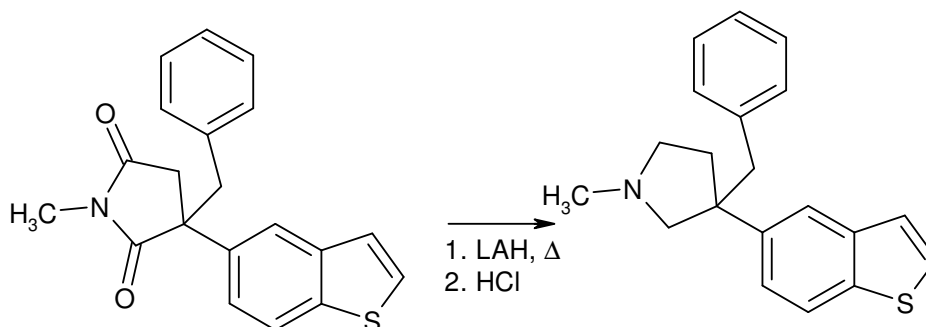
25 Se desprotege el 7-cloro-5-(1,3-dibencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol de modo similar al descrito en el ejemplo 13, paso 2. Se obtiene el 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-7-cloro-1H-indol en forma de sólido espumoso blanco mate. EM = 311 [M+H]⁺.

Ejemplo 20

30 clorhidrato de la 3-benzo[b]tiofen-5-il-3-bencil-1-metil-pirrolidina

El procedimiento de síntesis de este ejemplo se lleva a cabo con arreglo al proceso representado en el esquema U.

ESQUEMA U



35 En atmósfera de nitrógeno se añade por goteo a temperatura ambiente una solución de hidruro de litio y aluminio (solución 1,0 M en THF, 11,2 ml) a una solución agitada de 3-benzo[b]tiofen-5-il-3-bencil-1-metil-pirrolidina-2,5-diona (939 mg, 2,80 mmoles) en THF (11,2 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 2 horas; se enfría a temperatura ambiente y se trata con Na₂SO₄·10H₂O (aprox. 2 g). Se diluye la mezcla con EtOAc (20 ml) y se filtra; se concentra el líquido filtrado a presión reducida, obteniéndose 0,89 g de un aceite incoloro. Se purifica este

40

material en bruto por cromatografía flash (mezcla 9/1 de MeOH/NH₄OH del 0% al 10% en DCM), obteniéndose 707 mg (rendimiento = 82 %) de 3-benzo[b]tiofen-5-il-3-bencil-1-metil-pirrolidina en forma de goma transparente. Se disuelve una porción de este material (67 mg) en DCM (1 ml) y se le añade una solución de HCl (1 M en Et₂O, 0,218 ml). Se concentra la mezcla a presión reducida, obteniéndose 73 mg del clorhidrato de la 3-benzo[b]tiofen-5-il-3-bencil-1-metil-pirrolidina en forma de espuma blanca. EM = 308 [M+H]⁺.

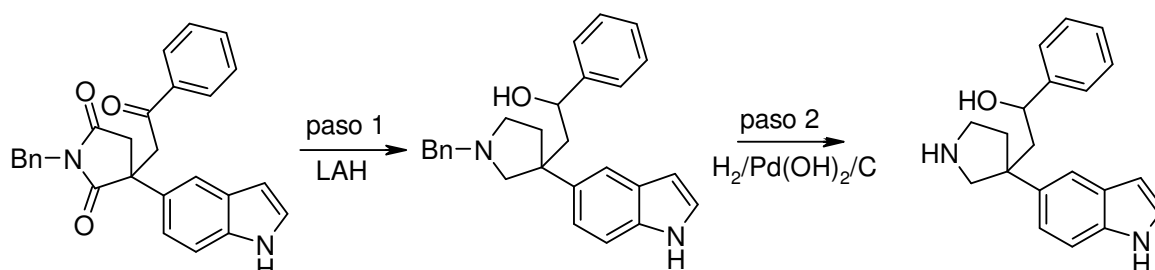
Se obtienen de modo similar empleando el material de partida apropiado: el clorhidrato de la 3-benzo[b]tiofen-5-il-1-metil-pirrolidina (sólido blanco), EM = 218 [M+H]⁺; el 5-(1-metil-pirrolidin-3-il)-1H-indol (sólido blanco, 189 mg, (rendimiento = 65 %), EM = 201 [M+H]⁺.

Ejemplo 21

2-[3-(1H-Indol-5-il)-pirrolidin-3-il]-1-fenil-etanol

El procedimiento de síntesis de este ejemplo se lleva a cabo con arreglo al proceso representado en el esquema V.

ESQUEMA V



Paso 1. 2-[1-bencil-3-(1H-indol-5-il)-pirrolidin-3-il]-1-fenil-etanol

En atmósfera de nitrógeno se añade a temperatura ambiente una solución de hidruro de litio y aluminio (solución 1,0 M en THF, 2,60 ml) a una solución agitada de 1-bencil-3-(1H-indol-5-il)-3-(2-oxo-2-fenil-etil)-pirrolidina-2,5-diona (274 mg, 0,645 mmoles) en THF (5 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 3 horas; se enfría a temperatura ambiente y se trata con Na₂SO₄·10H₂O (aprox. 1 g). Se diluye la mezcla con EtOAc (15 ml) y se filtra; se concentra el líquido filtrado a presión reducida, obteniéndose 266 mg de un residuo amarillo. Se purifica este material en bruto por cromatografía flash (mezcla 9/1 de MeOH/NH₄OH del 0% al 5% en DCM), obteniéndose 92 mg del 2-[1-bencil-3-(1H-indol-5-il)-pirrolidin-3-il]-1-fenil-etanol en forma de un único diastereómero.

Paso 2. 2-[3-(1H-indol-5-il)-pirrolidin-3-il]-1-fenil-etanol

Se desprotege el 2-[1-bencil-3-(1H-indol-5-il)-pirrolidin-3-il]-1-fenil-etanol de modo similar al descrito en el ejemplo 9, paso 2. Se obtiene el 2-[3-(1H-indol-5-il)-pirrolidin-3-il]-1-fenil-etanol en forma de espuma blanca. EM = 307 [M+H]⁺.

Ejemplo 22

Formulaciones

Los preparados farmacéuticos para la administración por diversas vías se formulan del modo indicado en las tablas siguientes. El término "ingrediente activo" o "principio activo" empleado en las tablas significa uno o varios compuestos de la fórmula I.

Composición para la administración oral

Ingrediente	% p/p
principio activo	20,0 %
lactosa	79,5 %
estearato magnésico	0,5 %

Se mezclan los ingredientes y se envasan en cápsulas que contienen unos 100 mg cada una; una cápsula equivale aproximadamente a una dosis diaria total.

Composición para la administración oral

Ingrediente	% p/p
principio activo	20,0 %
estearato magnésico	0,5 %
croscarmelosa sódica	2,0 %
lactosa	76,5 %
PVP (polivinilpirrolidona)	1,0 %

Se combinan los ingredientes y se granulan utilizando un disolvente, por ejemplo metanol. A continuación se seca la formulación y se prensa para obtener tabletas (que contienen unos 20 mg de principio activo) en una máquina idónea.

5 Composición para la administración oral

Ingrediente	cantidad
principio activo	1,0 g
ácido fumárico	0,5 g
cloruro sódico	2,0 g
metil-paraben	0,15 g
propil-paraben	0,05 g
azúcar granulado	25,5 g
sorbita (solución al 70 %)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
saborizante	0,035 ml
colorante	0,5 mg
agua destilada, hasta	100 ml

Se mezclan los ingredientes para formar una suspensión destinada a la administración oral.

Formulación parenteral

Ingrediente	cantidad
principio activo	0,25 g
cloruro sódico, cantidad suf.	para isotónico
agua para inyección	100 ml

- 10 Se disuelve el principio activo en una porción del agua para inyección. A continuación se añade una cantidad suficiente de cloruro sódico con agitación para convertir la solución en isotónica. Se completa el peso de la solución añadiendo el resto del agua para inyección, se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 micras y se envasa en condiciones estériles.

Formulación de supositorio

Ingrediente	% p/p
principio activo	1,0 %
polietilenglicol 1000	74,5 %
polietilenglicol 4000	24,5 %

- 15 Se funden los ingredientes juntos y se mezclan sobre un baño de vapor, se vierte la mezcla en moldes, con capacidad para un peso total de 2,5 g.

Formulación tópica

Ingrediente	gramos
principio activo	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
aceite mineral	5
vaselina	10
metil-paraben	0,15
propil-paraben	0,05
BHA (hidroxianisol butilado)	0,01
agua, cantidad sufic. hasta	100

- 20 Se combinan todos los ingredientes, excepto el agua, y se calientan con agitación a unos 60°C. Se añade una cantidad de agua a 60°C con agitación vigorosa para emulsionar los ingredientes y después se añade una cantidad suficiente de agua para completar 100 g.

Formulaciones de nebulizador nasal

- 25 Se preparan diversas suspensiones acuosas que contengan aproximadamente del 0,025 al 0,5 por ciento de principio activo como formulaciones de nebulizador nasal. Las formulaciones contienen opcionalmente ingredientes inactivos, por ejemplo celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa y similares. Puede añadirse ácido clorhídrico para ajustar el pH. Las formulaciones de nebulización nasal pueden administrarse mediante una

bomba calibrada de nebulización nasal, que entrega de 50 a 100 microlitros de formulación por actuación. Un programa típico de dosificación consiste en 2-4 nebulizaciones cada 4-12 horas.

Ejemplo 23

5 Exploración de antagonistas de transportadores de serotonina humana (hSERT) mediante un ensayo de proximidad de centelleo (SPA)

Se aplica el ensayo de exploración de este ejemplo para determinar la afinidad de los ligandos con el transportador hSERT por competición con el citalopram-[H³].

10 El ensayo de proximidad de centelleo (SPA) consiste en poner el radioligando en una proximidad inmediata al foco centelleante de las esferillas (perlas) para estimular la emisión de la luz. En este ensayo, las membranas que contienen los receptores se fijan previamente sobre las esferillas SPA y se mide la fijación del radioligando apropiado sobre el transportador. La emisión de la luz es proporcionar a la cantidad de radioligando fijado. El radioligando sin fijar no produce señal debido a hallarse a una proximidad distante con respecto al foco centelleante (falta de transferencia energética).

20 Se mantienen las células HEK-293 (Tatsumi y col., Eur. J. Pharmacol. 30, 249-258, 1997) que expresan de forma estable los hSERT recombinantes se mantienen con medio (DMEM de alto contenido de glucosa con un 10% de FBS, 300 µg/ml G418 y 2 mM L-glutamina) y se incuban a 37°C con un 5% de CO₂. Se sacan las células de los frascos de cultivo utilizando PBS durante 1-2 minutos. A continuación se centrifugan las células a 1000 g durante 5 minutos y se suspenden de nuevo en PBS antes de utilizarse para la preparación de la membrana.

25 Las membranas celulares se preparan utilizando un tampón de preparación de membrana de 50 mM TRIS (pH 7,4). Las membranas se preparan a partir de un solo cubo (7,5x10⁹ células en total). Se homogeneizan las células con un Polytron (medio de sedimentación para una ráfaga de 4 segundos). Después se centrifuga el material homogeneizado a 48.000xg durante 15 minutos, a continuación se aparta el líquido sobrenadante y se desecha y se suspende de nuevo el culote en tampón fresco. Después de una segunda centrifugación se rehomogeneiza el culote y se lleva a un volumen final que se determina durante el ensayo. Por ejemplo, las porciones de membrana se dividen en partes alícuotas de 3 mg/ml (p/v) y se almacenan a -80 °C.

35 Para la determinación del valor IC₅₀/K_i en un ensayo de proximidad de centelleo se utilizan tampones 50 mM Tris-HCl y 300 mM NaCl, (pH 7,4). Se diluyen los compuestos de la invención de 10 mM a 0,1 nM FAC (curvas de 10 puntos, diluciones log totales / semilog) en un aparato Beckman Biomek 2000 aplicando un programa de dilución en serie. Después se transfieren los compuestos a ensayar (20 µl/hoyo) y se les añade el radioligando citalopram-[H³] a razón de 50 µl/hoyo. Se preparan la membrana y las esferillas en proporción de 10 µg : 0,7 mg, añadiéndose 0,7 mg de esferillas PVT-WGA Amersham (nº de cat. RPQ0282V) a cada hoyo. A la placa de ensayo se le añaden 130 µl de la mezcla de membrana : esferillas. Se mantienen las mezclas en reposo a temperatura ambiente durante una hora y después se cuentan en un aparato Packard TopCount LCS, con los ajustes genéricos del programa de recuento del ensayo de proximidad de centelleo (margen de energía: bajo, modo de eficiencia: normal, región A: 1,50-35,00, región B: 1,50-256,00, tiempo de recuento (min.): 0,40, sustracción de fondo: ninguna, corrección de vida media: no, indicador atenuación: tSIS, sustracción de blanco de mapeo placa: No, reducción de diafonía: Paro).

45 Se calcula para cada compuesto ensayado el % de inhibición [(recuento de compuesto por minuto (CPM) en la concentración máxima - CPM no específico)/CPM total * 100]. Se determina la concentración que produce una inhibición del 50% (IC₅₀) empleando una técnica de ajuste de curva no lineal iterativa con base de actividad /Xlfit aplicando la ecuación siguiente:

$$y = \frac{\text{max} - \text{min}}{1 + (IC_{50} / x)^n} + \text{min}$$

50 en la que max = fijación total, min = fijación no específica, x = concentración (M) del compuesto ensayado y n = pendiente de Hill. Se determina la constante de disociación de inhibición (K_i) de cada compuesto con arreglo al método de Cheng-Prusoff y después se convierte en el logaritmo negativo (pK_i) del valor K_i. Utilizando el procedimiento anterior se constata que los compuestos de la invención tienen afinidad con el transportador de serotonina humano. Por ejemplo, el 5-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-2-carbonitrilo posee una pK_i de aproximadamente 9,5 cuando se realiza el ensayo recién descrito.

Ejemplo 24

60 Exploración de compuestos activos sobre el transportador de norepinefrina humano (hNET) utilizando un ensayo de proximidad de centelleo (SPA)

Se utiliza este ensayo para determinar la afinidad de los ligandos con el transportador hNET por competición con la nisoxetina-[H³]. Al igual que en el ensayo de los hSERT del ejemplo anterior, se fijan previamente las membranas que contienen receptores sobre esferillas SPA y se mide la fijación del radioligando apropiado sobre el

transportador. La emisión de luz es proporcional a la cantidad de radioligando fijado, mientras que el radioligando sin fijar no produce señal.

Se mantienen las células HEK-293 (Tatsumi y col., Eur. J. Pharmacol. 30, 249-258, 1997) que expresan de forma estable los hNET recombinantes (clon: HEK-hNET #2) se mantienen con medio (DMEM de alto contenido de glucosa con un 10% de FBS, 300 µg/ml G418 y 2 mM L-glutamina) y se incuban a 37 °C con un 5% de CO₂. Se sacan las células de los frascos de cultivo utilizando PBS durante 1-2 minutos. A continuación se centrifugan las células a 1000xg durante 5 minutos y se suspenden de nuevo en PBS antes de utilizarse para la preparación de la membrana.

Las membranas celulares se preparan utilizando un tampón de preparación de membrana de 50 mM TRIS (pH 7,4). Las membranas se preparan a partir de un solo cubo (7,5x10⁹ células en total). Se homogeneizan las células en un Polytron (medio de sedimentación para una ráfaga de 4 segundos). Después se centrifuga el material homogeneizado a 48.000 rpm durante 15 minutos, a continuación se aparta el líquido sobrenadante y se desecha y se suspende de nuevo el culote en tampón fresco. Después de una segunda centrifugación se rehomogeneiza el culote y se lleva a un volumen final que se determina durante el ensayo. Por ejemplo, las porciones de membrana se dividen en partes alícuotas de 3-6 mg/ml (p:v) y se almacenan a -80 °C.

Para la determinación del valor IC₅₀/K_i en un ensayo de proximidad de centelleo se utilizan el radioligando nisoxetina-[H³] (Amersham, nº de cat. TRK942 o Perkin Elmer, nº de cat. NET1084, actividad específica: 70-87 Ci/mmol, concentración patrón: 1,22e-5 M, concentración final: 8,25e-9 M) y tampones 50 mM Tris-HCl y 300 mM NaCl, (pH 7,4). Se diluyen los compuestos de la invención de 10 mM a 0,1 nM FAC (curvas de 10 puntos, diluciones log totales / semilog) en un aparato Beckman Biomek 2000 aplicando un programa de dilución en serie. Después se transfieren los compuestos a ensayar (20 µl/hoyo) y se les añade el radioligando a razón de 50 µl/hoyo. Se preparan la membrana y las esferillas en proporción de 10 µg : 0,7 mg, añadiéndose 0,7 mg de esferillas PVT-WGA de Amersham (nº de cat. RPQ0282V) a cada hoyo. A la placa de ensayo se le añaden 130 µl de la mezcla de membrana : esferillas. Se mantienen las mezclas en reposo a temperatura ambiente durante una hora y después se cuentan en un aparato Packard TopCount LCS, con los ajustes genéricos del programa de recuento del ensayo de proximidad de centelleo (margen de energía: bajo, modo de eficiencia: normal, región A: 1,50-35,00, región B: 1,50-256,00, tiempo de recuento (min.): 0,40, sustracción de fondo: ninguna, corrección de vida media: no, indicador atenuación: tSIS, sustracción de blanco de mapeo placa: No, reducción de diafonía: Paro).

Se calcula para cada compuesto ensayado el % de inhibición [(CPM del compuesto en la concentración máxima - CPM no específico)/CPM total * 100]. Se determina la concentración que produce una inhibición del 50% (IC₅₀) empleando una técnica de ajuste de curva no lineal iterativa con base de actividad /Xifit aplicando la ecuación siguiente:

$$y = \frac{\max - \min}{1 + (IC50 / x)^n} + \min$$

en la que max = fijación total, min = fijación no específica, x = concentración (M) del compuesto ensayado y n = pendiente de Hill. Se determina la constante de disociación de inhibición (K_i) de cada compuesto con arreglo al método de Cheng-Prusoff y después se convierte en el logaritmo negativo (pK_i) del valor K_i.

Utilizando el procedimiento anterior se constata que los compuestos de la invención tienen afinidad con el transportador de norepinefrina humano. Por ejemplo, el 6-((S)-3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol posee una pK_i de aproximadamente 9,2 cuando se realiza el ensayo recién descrito.

Ejemplo 25

Exploración de compuestos activos sobre el transportador de dopamina humano utilizando un ensayo de proximidad de centelleo (SPA)

Se utiliza este ensayo para determinar la afinidad de los ligandos con el transportador de dopamina por competición con la vanoxerina-[H³].

Se mantienen las células HEK-293 (Tatsumi y col., Eur. J. Pharmacol. 30, 249-258, 1997) que expresan de forma estable los hDAT recombinantes se mantienen con medio (DMEM de alto contenido de glucosa con un 10% de FBS, 300 µg/ml G418 y 2 mM L-glutamina) y se incuban a 37 °C con un 5% de CO₂. Cuatro horas antes del inicio del ensayo se depositan las células en los hoyos de las placas a razón de aproximadamente 30.000 células por hoyo (en PBS), en placas de 96 hoyos, recubiertos con Cell-Tak opaco, blanco. Se elimina el exceso de tampón de las placas de las células empleando un lavador de placas del tipo ELx405.

Para la determinación del valor IC_{50}/K_i en un ensayo de proximidad de centelleo se utilizan el radioligando vanoxerina- $[H^3]$ (GBR 12909), de actividad específica: aprox. 59 Ci/mmol, concentración patrón: 400 nM y tampones 50 mM Tris-HCl y 300 mM NaCl, (pH 7,4). Se diluyen los compuestos de la invención de 10 mM a 0,1 nM FAC (curvas de 10 puntos, diluciones log totales / semilog) en un aparato Beckman Biomek 2000 aplicando un programa de dilución en serie. Se dejan las mezclas en reposo a temperatura ambiente durante 30 min y después se cuentan en un aparato Packard TopCount LCS, con los ajustes genéricos del programa de recuento del ensayo de proximidad de centelleo (tiempo de recuento (min.): 0,40; sustracción de fondo: Ninguna; corrección de vida media: No; indicador atenuación: tSIS; sustracción de blanco de mapeo placa: No; reducción de diafonía: Paro).

- 10 Se calcula para cada compuesto ensayado el % de inhibición [(CPM del compuesto en la concentración máxima - CPM no específico)/CPM total * 100]. Se determina la concentración que produce una inhibición del 50% (IC_{50}) empleando una técnica de ajuste de curva no lineal iterativa con base de actividad /Xlfit aplicando la ecuación siguiente:

$$y = \frac{\max - \min}{1 + (IC50 / x)^n} + \min$$

- 15 en la que max = fijación total, min = fijación no específica, x = concentración (M) del compuesto ensayado y n = pendiente de Hill. Se determina la constante de disociación de inhibición (K_i) de cada compuesto con arreglo al método de Cheng-Prusoff y después se convierte en el logaritmo negativo (pKi) del valor K_i .

- 20 Utilizando el procedimiento anterior se constata que los compuestos de la invención tienen afinidad con el transportador de dopamina humano. Por ejemplo, el 5-((R)-3-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol posee una pKi de aproximadamente 8,0 cuando se realiza el ensayo recién descrito.

Ejemplo 26

Ensayo de dolor provocado con formalina

- 25 Se introducen ratas Sprague Dawley machos (180-220 g) en tubos cilíndricos de Plexiglas individuales y se dejan aclimatar al entorno del ensayo durante 30 min. Se les administra por vía subcutánea el vehículo, el fármaco o un control positivo (morfina: 2 mg/kg) a razón de 5 ml/kg. 15 min después de la administración se les inyecta formalina (al 5% en 50 μ l) en la superficie plantar de la pata posterior derecha empleando para ello una jeringuilla de calibre 26. Inmediatamente después se colocan las ratas sobre su dorso dentro de la cámara de observación. Se colocan espejos en torno a dicha cámara, con el fin de poder observar sin impedimentos la pata en la que se ha inyectado la formalina. Se registra la duración del comportamiento nocifensivo de cada animal mediante un observador ciego empleando un temporizador de comportamiento automatizado. Se anotan por separado las lamidas de la pata posterior así como la sacudida / levantamiento de la misma en recuadros de 5 min, durante un total de 60 min. La suma del tiempo pasado lamiendo o sacudiendo en segundos desde el tiempo de 0 a 5 min se considera como fase inicial, mientras que para la fase final se toma la suma de segundos dedicados a lamer o sacudir la pata entre los 15 y los 40 min. Se extrae una muestra de plasma.

Ejemplo 27

Ensayo de dolor de colon

- 40 Se alojan 1-2 ratas Sprague-Dawley machos adultos (350-425 g; Harlan, Indianapolis, IN) en cajas en una sección de cría de animales. Se anestesian profundamente las ratas con pentobarbital sódico (45 mg/kg) administrado por vía intraperitoneal. Se colocan electrodos y se sujetan en la musculatura oblicua externa para efectuar el registro del electromiograma (EMG). Los cables de los electrodos se introducen en galerías subcutáneas, cuyo extremo exterior se sitúa en el cogote del cuello para el futuro acceso. Después de la cirugía se alojan las ratas por separado y se deja que se recuperen durante 4-5 días antes de iniciar el ensayo.
- 45 Se distienden el colon descendente y el recto mediante el inflado a presión controlada de un globo flexible de látex de 7-8 cm de longitud, situado alrededor de un tubo flexible. Se lubrica el globo, se inserta en el colon a través del ano y se ancla encintando el catéter del globo en la base de la cola. Se efectúa la distensión colorrectal (CRD) abriendo una puerta de solenoide que conduce a un recipiente de aire de presión constante. Se controla la presión en el interior del colon y se hace un seguimiento continuo de la misma con un dispositivo de control de presión. Se cuantifica la respuesta en forma de respuesta visceromotora (VMR), una contracción de la musculatura abdominal y de las extremidades posteriores. Se cuantifica la actividad EMG producida por contracción de la musculatura oblicua externa utilizando un programa informático Spike2 (Cambridge Electronic Design). Cada esfuerzo de distensión dura 60 s y se cuantifica la actividad EMG durante 20 s antes de la distensión (línea de base), durante 20 s de distensión y 20 s después de la distensión. Se anota el aumento del número total de cuentas durante la distensión por encima de la línea base y este aumento se define como respuesta. Las respuestas de línea de base estable a la CRD (10, 20, 40 y 80 mm de Hg, 20 segundos, 4 min aparte) se obtienen en ratas conscientes, no sedadas, antes de efectuar tratamiento alguno.

Se evalúan los compuestos tomando en consideración sus efectos en las respuestas a la distensión de colon inicialmente en un modelo de nocicepción visceral aguda y en un modelo de hipersensibilidad de colon por tratamiento con zymosan en el interior del colon (1 ml, 25 mg/ml), instilado en el colon mediante una jeringuilla dosificadora insertada en un profundidad de unos 6 cm. Cada uno de los grupos experimentales está formado por 8 ratas.

Nocicepción visceral aguda: para evaluar los efectos del fármaco en la nocicepción visceral aguda se administran de 1 de 3 dosis de fármaco, vehículo o control positivo (morfina, 2,5 mg/kg) después de que se hayan estabilizado las respuestas de línea base; el seguimiento de las respuestas a la distensión se efectúa a lo largo de los siguientes 60–90 min.

Hipersensibilidad visceral: para evaluar los efectos del fármaco o del vehículo después del tratamiento intracolónico con zymosan, se efectúa dicho tratamiento intracolónico después de que se hayan estabilizado las respuestas de línea base. Antes de ensayar el fármaco en las 4 horas, se evalúan las respuestas a la distensión con el fin de determinar si existe hipersensibilidad. En las ratas tratadas con zymosan se realiza la administración de 1 a 3 dosis de fármaco, vehículo o control positivo (morfina, 2,5 mg/kg) 4 horas después del tratamiento con zymosan y se hace el seguimiento de las respuestas a la distensión durante los siguientes 60–90 min.

Ejemplo 28

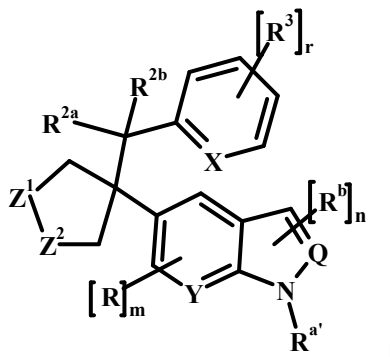
Alodinia fría en ratas con lesión de constricción crónica del nervio ciático

Se determinan los efectos de los compuestos de esta invención en la alodinia fría aplicando el modelo de lesión de constricción crónica (CCI) de dolor neuropático en ratas, en el que se mide la alodinia fría en un baño de agua fría con un pavimento de placa metálica y una altura de agua de 1,5-2,0 cm de una temperatura de 3-4 °C (Gogas, K.R. y col., Analgesia 3, 1-8, 1997).

En concreto se anestesian las ratas para la CCI; se localiza la trifurcación del nervio ciático y se colocan 4 ligaduras (hilo crómico 4-0 ó 5-0) en circunferencia alrededor del nervio ciático, cerca de la trifurcación. Después de la cirugía se deja que las ratas se recuperen. En los días 4-7 después de la cirugía se evalúa inicialmente si las ratas sufren alodinia inducida por el frío, para ello se colocan los animales individualmente en el baño de agua fría y se anota el total de levantamientos de la pata lesionada efectuados durante un período de tiempo de 1 min: se levanta la pata lesionada y se saca fuera del agua. No se anotan los levantamientos de pata asociados con la locomoción ni con la acomodación corporal. Las ratas que efectúan más de 5 levantamientos por min o más en los días 4-7 posteriores a la cirugía se considera que sufren la alodinia fría y se utilizan para los estudios posteriores. En los estudios agudos se administran por vía subcutánea (s.c.) el vehículo, el compuesto de referencia o los compuestos de esta invención 30 min antes del ensayo. Se determinan los efectos de la administración repetida de los compuestos de esta invención en la alodinia fría al cabo de 14, 20 o 38 h de la última dosis administrada oralmente del régimen siguiente: administración oral (p.o.) del vehículo, compuesto de referencia o un compuesto de esta invención en intervalos de ~12 h (BID) durante 7 días.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



5

o un enantiómero, diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

uno Z¹ y Z² es N(R^a) y el otro es CH₂;

10 X es CH o N;

Y es CH o N;

m es el número 0 ó 1;

R es hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

Q es CH, C(R^b) o N;

15 R^a es H, alquilo C₁-C₆ o bencilo;

R^{a'} es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquil-alquilo, -S(=O)₂R^c, -C(=O)N(R^c)₂ o S(=O)₂N(R^c)₂;

n es el número 0 ó 1;

cada R^b es con independencia R^{b'} o R^{b''};

20 R^{b'} es hidroxilo, halógeno, -C(=O)(R^c), -C(=O)O(R^c), -OC(=O)(R^c), -N(R^c)₂, -C(=O)N(R^c)₂, -NHC(=O)(R^c), -CN, -S(=O)₂R^c o -S(=O)₂N(R^c)₂;

R^{b''} es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, fenilo, cicloalquilo, cicloalquil-

alquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo, opcionalmente sustituido por uno o más R^c;

cada R^c es con independencia R^d o R^e;

R^d es H;

25 R^e es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, fenilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más R^e;

cada R^e es con independencia hidroxilo, halógeno, amino, alquilo C₁-C₆, alqueno C₁-C₆, alquino C₁-C₆, alcoxi C₁-

C₆, haloalquilo C₁-C₆ o -CN;

30 R^{2a} y R^{2b} son con independencia entre sí H, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

r es el número 0, 1 ó 2; y

R³ es halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆.

2. El compuesto de reivindicación 1, en el que Z¹ es N(R^a) y Z² es CH₂.

35 3. El compuesto de reivindicación 1, en el que Z¹ es CH₂ y Z² es N(R^a).

4. El compuesto de reivindicación 2, en el que R^a, R^{2a}, y R^{2b} son H, m es 0, r es 0, X es CH, Y es CH, R^{a'} es H y n es 1.

40 5. El compuesto de reivindicación 3, en el que R^a, R^{2a}, y R^{2b} son H, m es 0, r es 0, X es CH, Y es CH, R^{a'} es H y n es 1.

6. El compuesto de reivindicación 4, en el que Q es C(R^b).

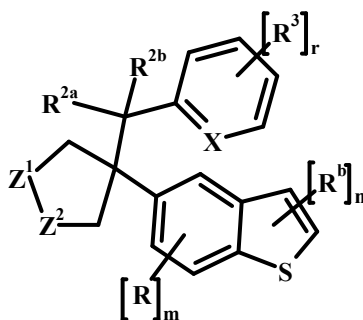
45 7. El compuesto de reivindicación 5, en el que Q es C(R^b).

8. El compuesto de reivindicación 6, en el que R^b es R^{b'}.

9. El compuesto de reivindicación 6, en el que R^b es R^{b''}.

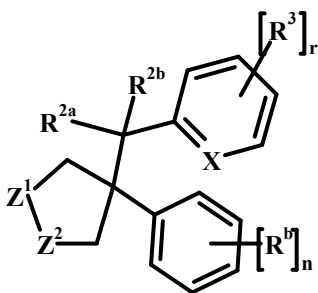
50 10. El compuesto de reivindicación 7, en el que R^b es R^{b'}.

11. El compuesto de reivindicación 7, en el que R^b es $R^{b'}$.
12. El compuesto de reivindicación 8, en el que R^b es $-\text{CN}$ o halógeno.
13. El compuesto de reivindicación 8, en el que R^b es $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{2c})_2$ o $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{R}^{2c})$.
14. El compuesto de reivindicación 8, en el que R^b es $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{2c}$ o $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{2c})_2$.
- 5 15. El compuesto de reivindicación 8, en el que R^b es $-\text{C}(=\text{O})(\text{R}^{2c})$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{R}^{2c})$.
16. El compuesto de reivindicación 9, en el que $R^{b'}$ es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o cicloalquil-alquilo.
17. El compuesto de reivindicación 10, en el que R^b es $-\text{CN}$ o halógeno.
18. El compuesto de reivindicación 10, en el que R^b es $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{2c})_2$ o $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{R}^{2c})$.
- 10 19. El compuesto de reivindicación 10, en el que R^b es $-\text{C}(=\text{O})(\text{R}^{2c})$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{R}^{2c})$.
20. El compuesto de reivindicación 11, en el que $R^{b'}$ es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o cicloalquil-alquilo.
- 15 21. Un compuesto de la fórmula II:



II

- o un enantiómero, diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:
- 20 uno de Z^1 y Z^2 es $\text{N}(\text{R}^a)$ y el otro es CH_2 ;
 X es CH o N ;
 m es el número 0 ó 1;
 R es hidroxilo, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$;
 R^a es H , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o bencilo;
- 25 n es el número 0 ó 1;
 cada R^b es con independencia $R^{b'}$ o $R^{b''}$;
 R^b es hidroxilo, halógeno, $-\text{C}(=\text{O})(\text{R}^c)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{R}^c)$, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{R}^c)$, $-\text{N}(\text{R}^c)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^c)_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{R}^c)$, $-\text{CN}$,
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^c$, o $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^c)_2$;
 $R^{b''}$ es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fenilo, cicloalquilo, cicloalquil-
 alquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo, opcionalmente sustituido por uno o más R^c ;
- 30 cada R^c es con independencia R^d o R^e ;
 R^d es H ;
 R^e es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo, fenilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido
 por uno o más R^e ;
- 35 cada R^e es con independencia hidroxilo, halógeno, amino, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$,
 haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o $-\text{CN}$;
 R^{2a} y R^{2b} son con independencia entre sí H , hidroxilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$;
 r es el número 0, 1 ó 2; y
 R^3 es halógeno, hidroxilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$.
- 40 22. El compuesto de reivindicación 21, en el que R^{2a} y R^{2b} son H , m es 0 y r es 0.
23. El compuesto de reivindicación 22, en el que Z^1 es CH_2 , Z^2 es $\text{N}(\text{R}^a)$, R^a es H y n es 1.
- 45 24. Un compuesto de la fórmula III:



III

o un enantiómero, diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

uno de Z¹ y Z² es N(R^a) y el otro es CH₂;

5 X es CH o N;

R^a es H, alquilo C₁-C₆ o bencilo;

n es 0, 1, o 2;

cada R^b es con independencia R^{b'} o R^{b''};

10 R^{b'} es con independencia hidroxilo, halógeno, -C(=O)(R^c), -C(=O)O(R^c), -OC(=O)(R^c), -N(R^c)₂, -C(=O)N(R^c)₂, -NHC(=O)(R^c), -CN, -S(=O)₂R^c o -S(=O)₂N(R^c)₂;

R^{b''} es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, fenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, opcionalmente sustituido por uno o más R^c;

cada R^c es con independencia R^d o R^e;

R^d es H;

15 R^e es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, fenilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más R^e; y

cada R^e es con independencia hidroxilo, halógeno, amino, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o -CN;

R^{2a} y R^{2b} son con independencia entre sí H, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

20 r es el número 0, 1 ó 2;

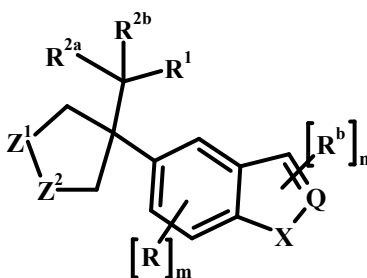
R³ es halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

con la condición de que si Z¹ es N(R^a), Z² es CH₂, R^a es H y X es CH, entonces n no sea 0; y con la condición de que si Z¹ es N(R^a), Z² es CH₂, R^a es etilo, X es CH, y uno de R^{2a} y R^{2b} es hidroxilo, entonces n no sea 0.

25 25. El compuesto de reivindicación 24, en el que R^{2a} y R^{2b} son H y r es 0.

26. El compuesto de reivindicación 25, en el que Z¹ es CH₂, Z² es N(R^a), R^a es H, y n es 1.

27. Un compuesto de la fórmula IV



IV

30

o un enantiómero, diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

uno de Z¹ y Z² es N(R^a) y el otro es CH₂;

X es S o N(R^a);

35 m es el número 0 ó 1;

R es hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

Q es CH, C(R^b) o N;

R^a es H, alquilo C₁-C₆ o bencilo;

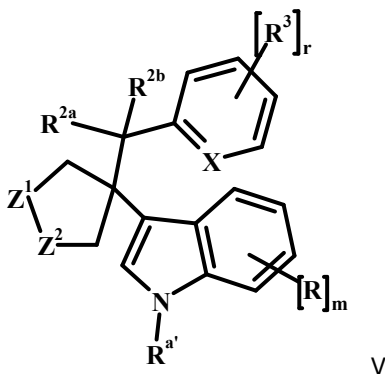
R^a es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilalquilo, -S(=O)₂R^c, -C(=O)N(R^c)₂ o S(=O)₂N(R^c)₂;

40 R¹ es R^{1a} o R^{1b};

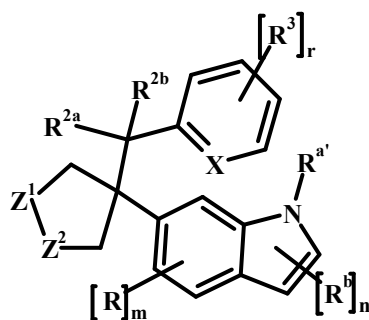
R^{1a} es H;

R^{1b} es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, o haloalquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido por uno o más R^{1b};

- cada R^{1b} es con independencia hidroxilo, halógeno, amino, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o -CN;
 n es el número 0 ó 1;
 cada R^b es con independencia $R^{b'}$ o $R^{b''}$;
 R^b es hidroxilo, halógeno, -C(=O)(R^c), -C(=O)O(R^c), -OC(=O)(R^c), -N(R^c)₂, -C(=O)N(R^c)₂, -NHC(=O)(R^c), -CN, -
 5 S(=O)₂R^c o -S(=O)₂N(R^c)₂;
 $R^{b'}$ es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, fenilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo,
 heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo, opcionalmente sustituido por uno o más R^c;
 cada R^c es con independencia R^d o R^e;
 R^d es H;
 10 R^e es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, fenilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido
 por uno o más R^e;
 cada R^e es con independencia hidroxilo, halógeno, amino, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆,
 haloalquilo C₁-C₆ o -CN; y
 R^{2a} y R^{2b} son con independencia entre sí H, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆.
 15
 28. El compuesto de reivindicación 27, en el que R^{2a} y R^{2b} son H y m es 0.
 29. El compuesto de reivindicación 28, en el que Z¹ es CH₂, Z² es N(R^a), R^a es H y n es 1.
 20 30. Un compuesto de la fórmula V:



- o un enantiómero, diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 25 en la que:
 uno de Z¹ y Z² es N(R^a) y el otro es CH₂;
 R^a es H, alquilo C₁-C₆ o bencilo;
 X es CH o N;
 m es el número 0 ó 1;
 30 R es hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;
 R^a es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquil-alquilo, -S(=O)₂R^c, -C(=O)N(R^c)₂ o S(=O)₂N(R^c)₂;
 cada R^c es con independencia R^d o R^e;
 R^d es H;
 35 R^e es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, fenilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido
 por uno o más R^e;
 cada R^e es con independencia hidroxilo, halógeno, amino, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆,
 haloalquilo C₁-C₆ o -CN;
 R^{2a} y R^{2b} son con independencia entre sí H, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;
 40 r es el número 0, 1 ó 2; y
 R³ es halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆.
 31. Un compuesto de la fórmula VI:



VI

o un enantiómero, diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

uno de Z¹ y Z² es N(R^a) y el otro es CH₂;

5 X es CH o N;

m es el número 0 ó 1;

R es hidroxí, halógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

R^a es H, alquilo C₁-C₆ o bencilo;

10 R^{a'} es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquil-alquilo, -S(=O)₂R^c, -C(=O)N(R^c)₂ o S(=O)₂N(R^c)₂;

n es el número 0 ó 1;

cada R^b es con independencia R^{b'} o R^{b''};

R^{b'} es hidroxí, halógeno, -C(=O)(R^c), -C(=O)O(R^c), -OC(=O)(R^c), -N(R^c)₂, -C(=O)N(R^c)₂, -NHC(=O)(R^c), -CN, -S(=O)₂R^c o -S(=O)₂N(R^c)₂;

15 R^{b''} es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, fenilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo, opcionalmente sustituido por uno o más R^c;

cada R^c es con independencia R^d o R^e;

R^d es H;

R^e es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, fenilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más R^e;

20 cada R^e es con independencia hidroxí, halógeno, amino, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o -CN;

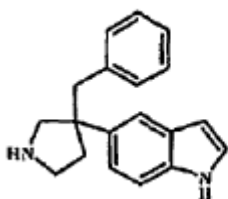
R^{2a} y R^{2b} son con independencia entre sí H, hidroxí, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

r es el número 0, 1 ó 2; y

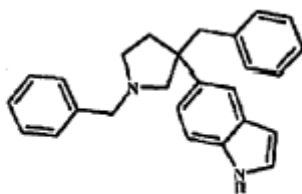
R³ es halógeno, hidroxí, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆.

25

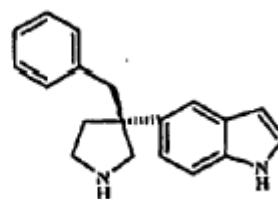
32. Un compuesto elegido entre el grupo formado por:



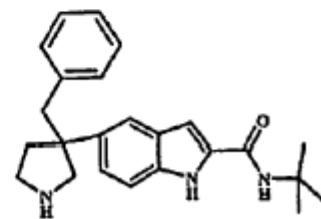
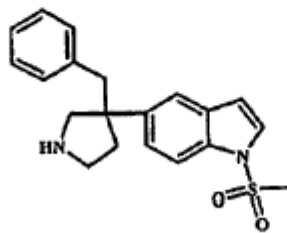
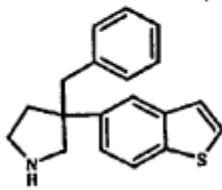
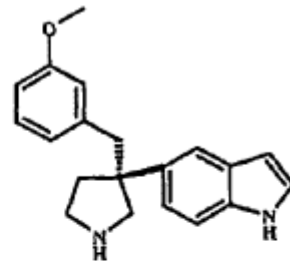
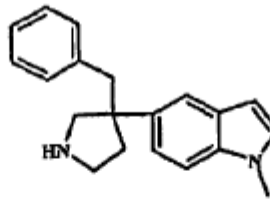
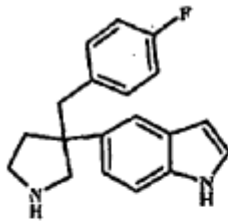
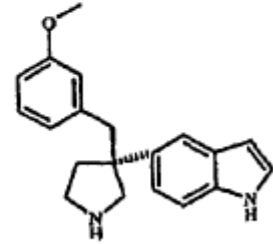
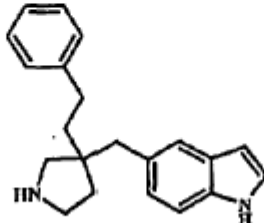
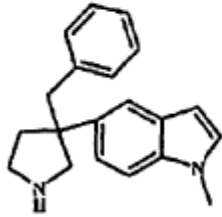
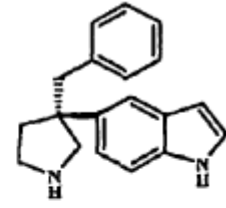
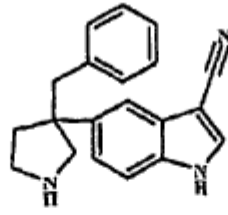
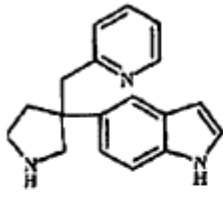
30

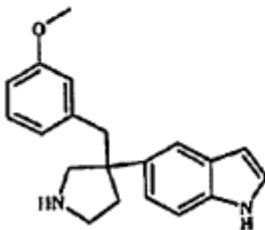
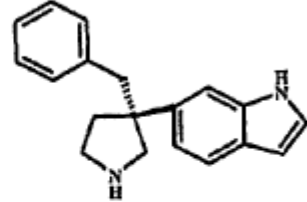
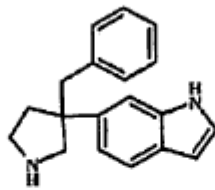
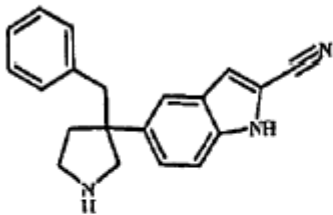
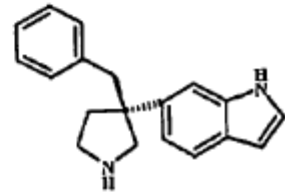
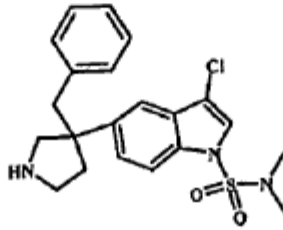
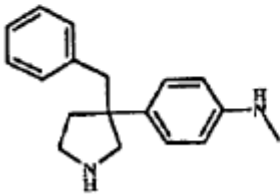
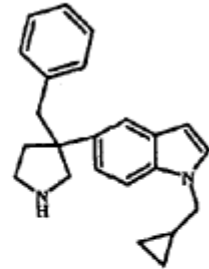
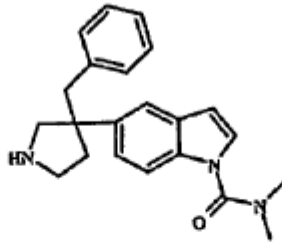
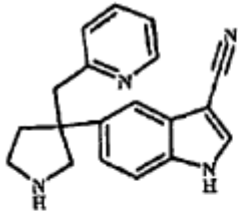


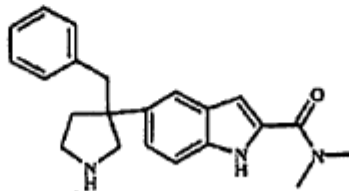
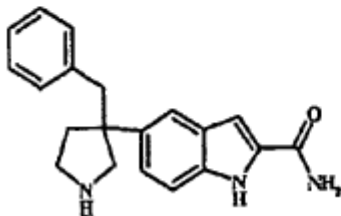
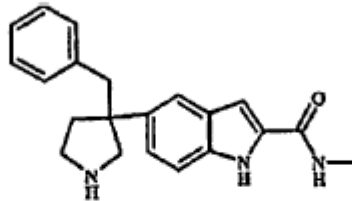
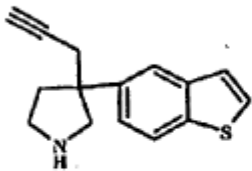
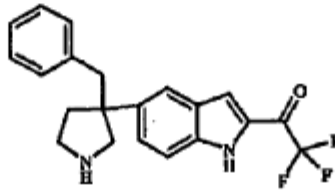
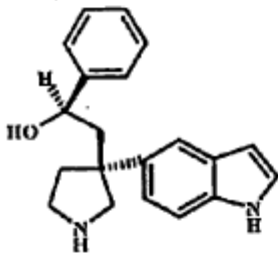
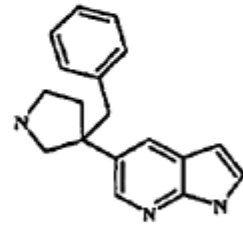
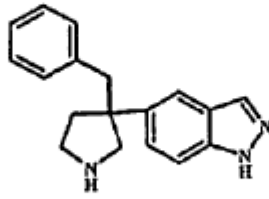
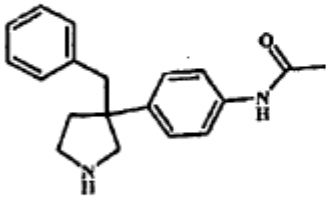
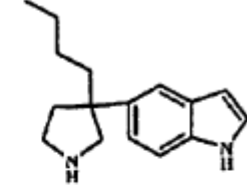
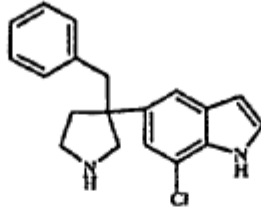
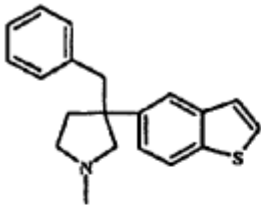
35

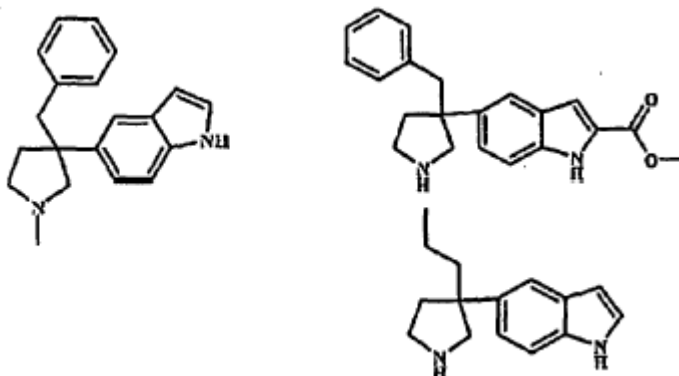
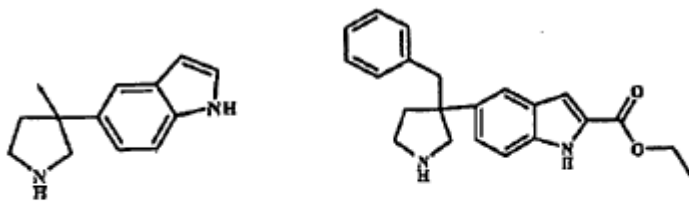


40









33. Una composición farmacéutica que contiene el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-32 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5

34. Compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-32 para el uso en un método para tratar la ansiedad, la depresión o ambas, que consiste en administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-32.