

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 188**

51 Int. Cl.:
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09761673 .4**
96 Fecha de presentación: **08.06.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2294063**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.03.2011**

54 Título: **DERIVADOS DE ÉTERES DE PIRROLIDINA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR NK3.**

30 Prioridad:
10.06.2008 EP 08157952

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.03.2012

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

72 Inventor/es:
JABLONSKI, Philippe;
KAWASAKI, Kenichi;
KNUST, Henner;
LIMBERG, Anja;
NETTEKOVEN, Matthias;
RATNI, Hasane y
RIEMER, Claus

74 Agente/Representante:
Isern Jara, Jorge

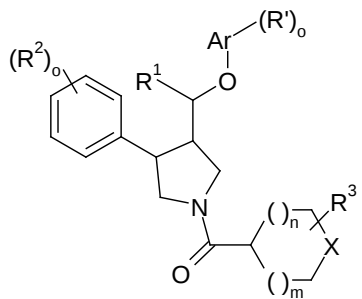
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

ES 2 376 188 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de éteres de pirrolidina como antagonistas del receptor NK3.

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I



en la que

R^1 es hidrógeno o alquilo inferior;

R^2 es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o es halógeno o CN, y puede ser independiente de su aparición si o es el número 2;

Ar es arilo o heteroarilo;

R' es hidrógeno, alquilo inferior, halógeno, ciano o alquilo inferior sustituido por halógeno;

R^3 es hidrógeno, alquilo inferior o hidroxi;

X es $-\text{CH}(\text{R}^4)-$, $-\text{N}(\text{R}^4)-$ u $-\text{O}-$;

R^4 es hidrógeno, hidroxi, $=\text{O}$, alquilo inferior, alquilo inferior, $-\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo inferior, $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo inferior, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}$ -alquilo inferior, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})$ -cicloalquilo, dicho grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido por ciano, alquilo inferior, uno o dos átomos de halógeno, $=\text{O}$ o por amino, o es $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo inferior, $-\text{NH}$ -alquilo inferior, $-\text{NRC}(\text{O})\text{O}$ -alquilo inferior, $-\text{NRC}(\text{O})$ -alquilo inferior o $-\text{CH}_2\text{O}$ -alquilo inferior; y

R^4 es hidrógeno, alquilo inferior, $-\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo inferior, $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo inferior, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}$ -alquilo inferior, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})$ -cicloalquilo, dicho grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido por ciano, alquilo inferior, uno o dos átomos de halógeno, $=\text{O}$ o por amino, o es $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo inferior o $-\text{CH}_2\text{O}$ -alquilo inferior;

R es hidrógeno o alquilo inferior; o

R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un anillo no aromático de cinco o seis eslabones o

R^3 y R^4 junto con el nitrógeno y los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un anillo no aromático de cinco o seis eslabones;

m es el número 0, 1 ó 2 si n es el número 0; o

m es el número 0 ó 1 si n es el número 1;

n es el número 0 ó 1;

o es el número 0, 1, 2 ó 3;

o sus sales farmacéuticamente activas, mezclas racémicas, enantiómeros, isómeros ópticos o formas tautómeras.

La invención incluye a todas las formas

estereoisoméricas, incluidos los diastereoisómeros y los enantiómeros individuales del compuesto de la fórmula I así como las mezclas racémicas y no racémicas del mismo.

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

Las tres taquiquininas principales de los mamíferos, la sustancia P (SP), la neuroquinina A (NKA) y la neuroquinina B (NKB) pertenecen al grupo de los neuropéptidos que comparten la secuencia común de pentapéptido $\text{COOH-terminal de Phe-X-Gly-Leu-Met-NH}_2$. En calidad de neurotransmisores, estos péptidos ejercen su actividad biológica a través de los receptores de tres neuroquininas (NK) distintas, llamadas NK-1, NK-2 y NK-3. La SP se fija con preferencia al receptor de la NK-1, la NKA al receptor de la NK-2 y la NKB al receptor de la NK-3.

El receptor de la NK-3 se caracteriza por una expresión predominante en el SNC y se ha demostrado su intervención en la modulación del sistema monoaminérgico central. Estas

propiedades convierten al receptor de la NK-3 en una diana potencial para los trastornos del sistema nervioso central, como son la ansiedad, la depresión, los trastornos bipolares, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia y

el dolor (Neurosci. Letters 283, 185-188, 2000; Exp. Opin. Ther. Patents 10, 939-960, 2000; Neuroscience 74, 403-414, 1996; Neuropeptides 32, 481-488, 1998).

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

Durante décadas, los científicos y los facultativos clínicos se han esforzado por descubrir un agente ideal para el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia. Sin embargo, la complejidad de los trastornos, debida al amplio abanico de síntomas, ha desbaratado tales esfuerzos. No hay características focales específicas para el diagnóstico de la esquizofrenia y ningún síntoma individual está presente en todos los pacientes sin excepción. Por consiguiente, se ha debatido, pero todavía no se ha resuelto el diagnóstico de la esquizofrenia como trastorno individual o como variedad de diferentes trastornos. La principal dificultad para el desarrollo de un nuevo fármaco para la esquizofrenia es la falta de conocimientos acerca de la causa y la naturaleza de esta enfermedad. Se han lanzado algunas hipótesis neuroquímicas, basadas en estudios farmacológicos, para racionalizar el desarrollo de la terapia correspondiente: las hipótesis de la dopamina, de la serotonina y del glutamato. Pero, teniendo en cuenta la complejidad de la esquizofrenia, para combatir eficazmente los signos y síntomas positivos y negativos podría ser necesario un perfil apropiado de afinidad multirreceptor. Además, un fármaco ideal contra la esquizofrenia debería tener con preferencia una dosificación baja, que permitiera una dosis al día, debido a la baja adhesión a los regímenes medicamentosos que muestran los pacientes esquizofrénicos.

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

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

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

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

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

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

El término "alquilo inferior sustituido por halógeno" indica un resto alquilo grupo recién definido, en el que por lo menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un halógeno, por ejemplo $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ y similares. Los restos alquilo inferior sustituido por halógeno preferidos son restos que tienen 1-4 átomos de carbono.

El término "alquinilo inferior" indica un resto alquinilo de cadena lineal o ramificada, que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, por ejemplo el etinilo, propinilo, n-butinilo, i-butinilo y similares. Los grupos alquinilo inferior preferidos son los que tienen de 2 a 4 átomos de carbono.

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

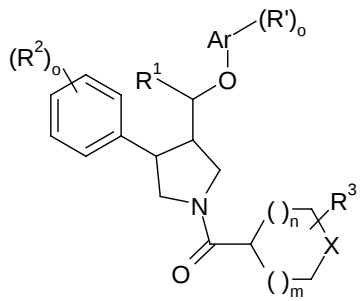
El término "cicloalquilo" indica un anillo carbonado saturado, que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

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

El término "heteroarilo" indica un resto hidrocarburo aromático cíclico, formado por uno o más anillos fusionados, que contiene 5-14 átomos en el anillo, con preferencia 5-10 átomos en el anillo, en el que por lo menos un anillo es de naturaleza aromática y contiene por lo menos un heteroátomo elegido entre N, O y S, por ejemplo quinoxalinilo, dihidroisoquinolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, furilo, imidazolilo o benzofuranilo. El grupo heteroarilo preferido es el piridinilo.

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

Los compuestos preferidos de la presente invención son los compuestos de la fórmula I



en la que

R^1 es alquilo inferior;

R^2 es halógeno o CN, y puede ser independiente de su aparición si o es el número 2;

Ar es heteroarilo;

R' es halógeno, ciano o alquilo inferior sustituido por halógeno;

R^3 es hidrógeno o hidroxilo;

X es $-\text{CH}(\text{R}^4)-$, $-\text{N}(\text{R}^4)-$ u $-\text{O}-$;

R^4 es hidrógeno, hidroxilo, $=\text{O}$, alquinilo inferior, $-\text{S}(\text{O})\text{alquilo inferior}$, o es $-\text{NH}-\text{alquilo inferior}$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{O}-\text{alquilo inferior}$, $-\text{NRC}(\text{O})-\text{alquilo inferior}$ o $-\text{CH}_2\text{O}-\text{alquilo inferior}$; y

R^4 es hidrógeno, alquilo inferior, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{alquilo inferior}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{alquilo inferior}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-\text{O}-\text{alquilo inferior}$,

$-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{cicloalquilo}$;

R es hidrógeno o alquilo inferior; o

m es el número 0, 1 ó 2 si n es el número 0; o

m es el número 0 ó 1 si n es el número 1;

n es el número 0 ó 1;

o es el número 1 ó 2;

o sus sales farmacéuticamente activas, mezclas racémicas, enantiómeros, isómeros ópticos o formas tautómeras.

Son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que Ar es heteroarilo. Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que Ar es piridinilo.

Son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que X es $-\text{CH}(\text{R}^4)-$. Por ejemplo los compuestos siguientes:

- 5 {4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-ciclohexil}-
carbamato de metilo
[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(4-metoximetil-ciclohexil)-
metanona
[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(4-etinil-ciclohexil)-
metanona
10 4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-ciclohexanona
{4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-ciano-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-ciclohexil}-metil-
carbamato de tert-butilo
{4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-ciano-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-ciclohexil}-carbamato
de tert-butilo o
15 N-{4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-ciano-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-ciclohexil}-N-metil-
acetamida.

Son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que X es $-\text{N}(\text{R}^4)-$. Por ejemplo los compuestos siguientes:

- 20 1-{4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-piperidin-1-il}-
etanona
6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi}-nicotinonitrilo
[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(1-ciclobutanocarbonil-piperidin-4-
il)-metanona
25 [(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(1-isobutil-piperidin-4-il)-metanona
4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-ciano-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-piperidina-1-carboxilato
de tert-butilo
6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-(1-ciclopropanocarbonil-piperidina-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi}-nico-
tinonitrilo
30 6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidina-4-carbonil]-pirrolidin-3-il]-
etoxi}-nicotinonitrilo
6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-[1-(1-amino-ciclopropanocarbonil)-piperidina-4-carbonil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-
etoxi}-nicotinonitrilo
6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidina-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi}-
35 nicotinonitrilo
6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(3-oxo-ciclobutanocarbonil)-piperidina-4-carbonil]-pirrolidin-3-il]-etoxi}-
nicotinonitrilo
6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(1-propionil-piperidina-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi}-nicotinonitrilo
6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-[1-(2-ciano-acetil)-piperidina-4-
40 carbonil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi}-nicotinonitrilo
6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(2-
metoxi-acetil)-piperidina-4-carbonil]-pirrolidin-3-il]-etoxi}-nicotinonitrilo
1-{4-[(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-
trifluorometil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidina-1-carbonil]-piperidin-1-il}-etanona
45 6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidina-4-carbonil]-pirrolidin-3-il]-
etoxi}-nicotinonitrilo
[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(2,4-difluor-fenil)-pirrolidin-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-
piperidin-4-il]-metanona
{(3S,4R)-3-(4-cloro-fenil)-4-[(S)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidin-
50 4-il]-metanona o
{(3S,4R)-3-(4-cloro-3-fluor-fenil)-4-[(S)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-
piperidin-4-il]-metanona.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que X es $-\text{O}-$, por ejemplo el compuesto siguiente:

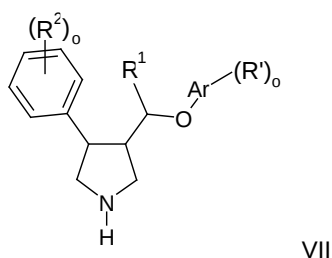
- 55 {(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-
metanona.

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

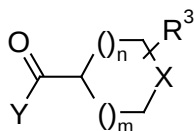
Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por métodos que se describen a continuación, descritos en los ejemplos o por métodos similares. Los expertos en síntesis orgánica ya conocen las condiciones de reacción apropiadas para los pasos individuales. El orden de las reacciones no se limita a la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

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

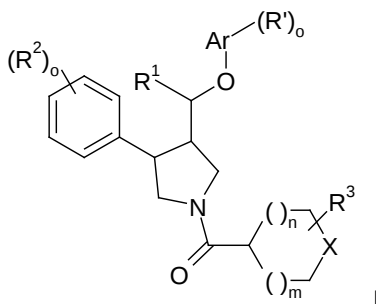
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un cloruro de ácido o con un ácido carboxílico idóneos de la fórmula

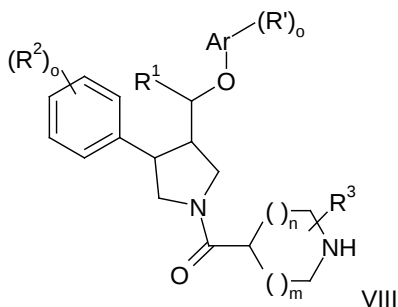


en la que Y es halógeno o hidroxilo, para obtener un compuesto de la fórmula



en la que los sustituyentes R¹, R², R', R³, X y Ar y los subíndices o, n y m tienen los significados definidos anteriormente,

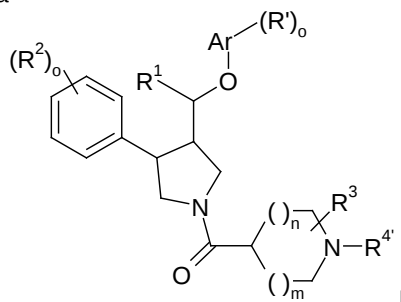
b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



en la que Z es halógeno,
para formar un compuesto de la fórmula



5 en la que los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^1 , Ar y los subíndices o, n y m tienen los significados definidos antes, o, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

La obtención de los compuestos de la fórmula I se describe con mayor detalle en los esquemas I – V y en los ejemplos 1–53.

10 Abreviaturas

CH_2Cl_2 : diclorometano;

DMAP: dimetilaminopiridina;

HOBt: 1-hidroxibenzotriazol hidratado;

15 EDC: clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida;

Et_3N : trietilamina;

EtOAc: acetato de etilo;

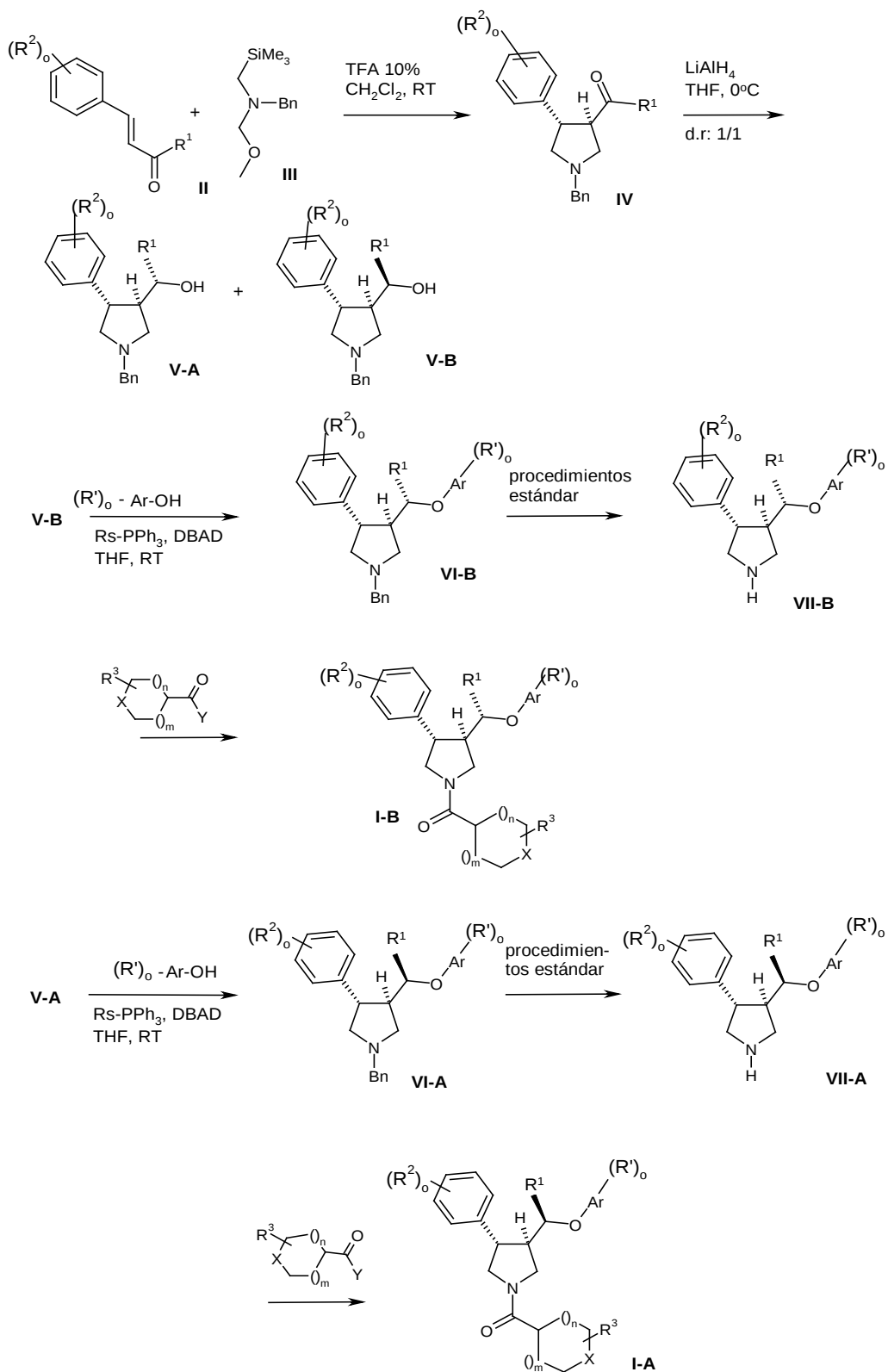
H: hexano;

20 RT = t.amb. = temperatura ambiente;

PPh_3 : trifenilfosfina;

DBAD: azodicarboxilato de di-tert-butilo

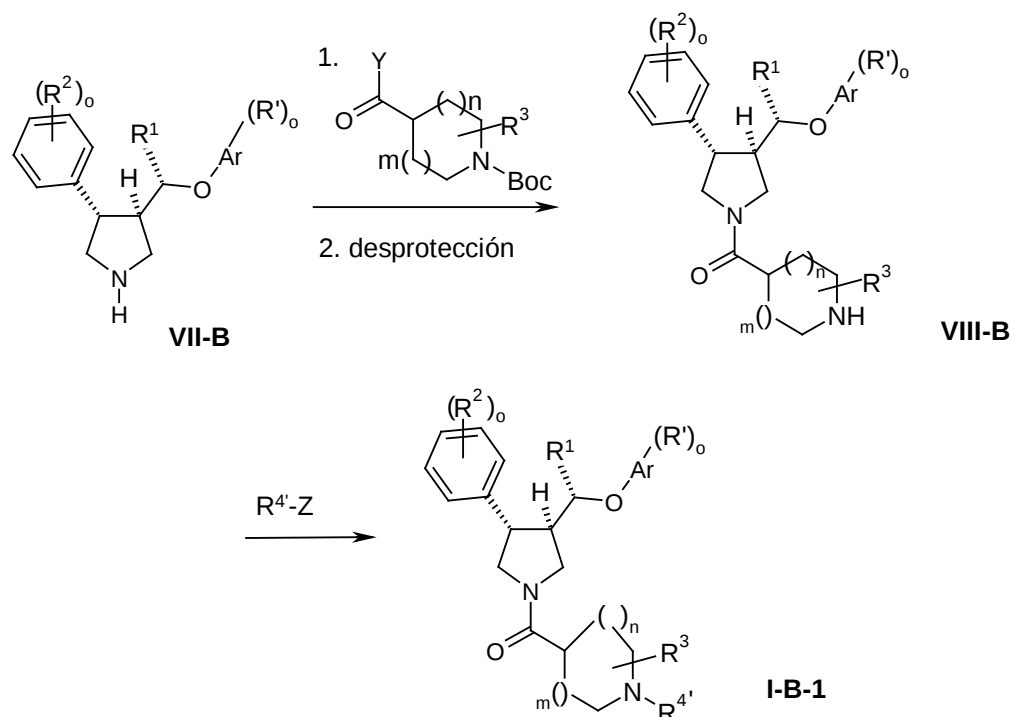
Esquema general I



en el que Y es halógeno o hidroxilo, R^1 a alquilo inferior y los demás símbolos tienen los significados definidos antes.

Las pirrolidinas 3,4-disustituidas IV se obtienen por una cicloadición 1,3-dipolar estereoespecífica entre el derivado (E)-4-fenil-but-3-en-2-ona sustituida II y la azometina-ílida generada "in situ" a partir de la N-(metoximetil)-N-(fenilmetil)-N-(trimetilsilil)metilamina III en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de un ácido, por ejemplo del TFA. La reducción del resto acetilo en condiciones estándar, por ejemplo con $LiAlH_4$, permite obtener los dos diastereoisómeros V-A y V-B, que después se separan por cromatografía de columna. Después se convierte cada diastereoisómero por separado en los derivados finales I-A y I-B de igual manera. Por ejemplo se somete el V-B a una reacción estándar de Mitsunobu, por ejemplo con un fenol, piridin-ol, pirimidin-ol, para obtener el aril-éter VI-B. A continuación se efectúa una N-desbencilación selectiva aplicando diversos procedimientos conocidos, compatibles con los modelos de sustitución de los anillos aromáticos, para obtener el compuesto VII-B. Se obtienen los derivados finales I-B por condensación de un cloruro de ácido o de un ácido carboxílico idóneos aplicando métodos ya conocidos, en los que Y es hidroxilo o halógeno, R^1 un restos metilo y los demás símbolos tienen los significados definidos anteriormente.

Esquema general II

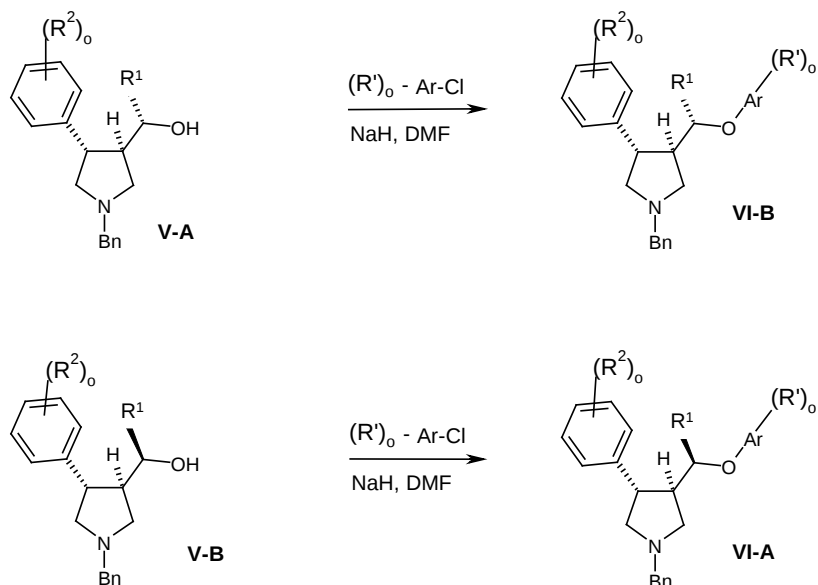


en el que Y es hidroxilo o halógeno, Z es halógeno y los demás símbolos tienen los significados definidos anteriormente.

Como alternativa, la pirrolidina VII-B puede someterse a una condensación con un derivado ácido carboxílico que después de la desprotección selectiva del Boc da lugar al compuesto intermedio VIII-B. Los derivados finales I-B-1 se obtienen por condensación con $R^{4'}-Y$ aplicando reacciones y procedimientos ya conocidos.

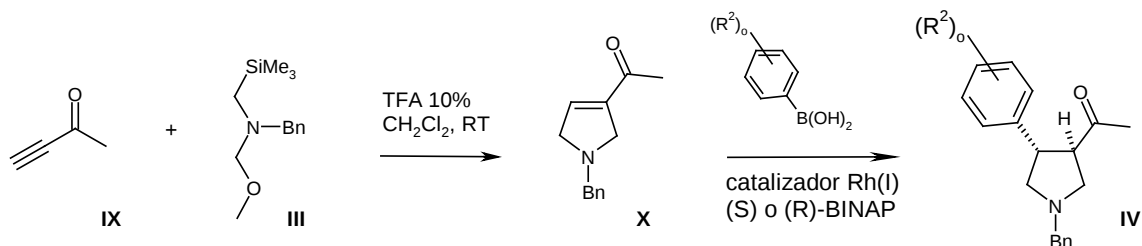
De manera similar se puede convertir el diastereómero VII-A en los derivados finales I-A.

Esquema general III



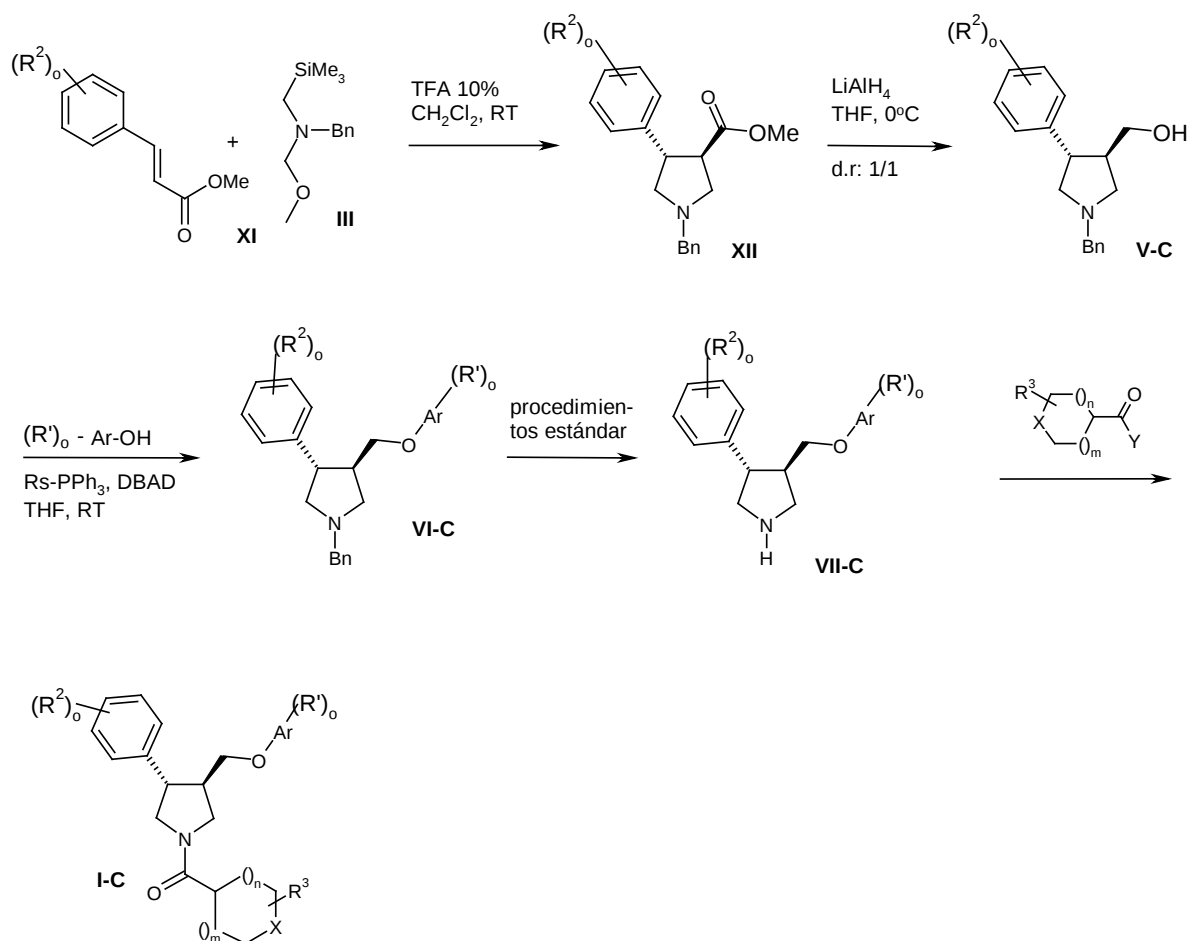
- 5 Como alternativa a la reacción de Mitsunobu representada en el esquema I, pueden utilizarse los derivados V-A y V-B para una reacción de sustitución aromática nucleófila, en la que el resto Ar es un o-piridinilo o un o-pirimidinilo, para obtener los compuestos VI-B y VI-A, respectivamente.

Esquema general IV



- 10 Un método alternativo para la obtención de los compuestos intermedios IV (en los que R¹ es Me) se ilustra en el esquema 4. Por una cicloadición 1,3-dipolar entre la but-3-in-2-ona IX (producto comercial) y la azometina-ilida generada “in situ” a partir de la N-(metoximetil)-N-(fenilmetil)-N-(trimetilsilil)metilamina III en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de un ácido, por ejemplo el TFA, se obtiene el derivado dihidropirrol X. Con una 1,4-
- 15 adición de un ácido borónico catalizada con un catalizador de Rh(I), por ejemplo el Rh-acetilacetato-bis(etileno), en presencia de un ligando fosfina quiral, por ejemplo el (R)- o el (S)-BINAP, se obtiene la pirrolidina disustituida ópticamente enriquecida IV. Anteriormente ya se había descrito una 1,4-arilación asimétrica similar, catalizada con Rh (Tet. Lett. 45(16), 3265, 2004)

Esquema general V



Los derivados de tipo I-C, en los que R¹ es igual a H, se obtienen por el método siguiente (esquema 5). Se obtienen las pirrolidinas 3,4-disustituídas XII por cicloadición 1,3-dipolar estereoespecífica entre los derivados fenil-acrilato de etilo (E)-3-sustituídos XI y la azometina-ilida generada "in situ" a partir de la N-(metoximetil)-N-(fenilmetil)-N-(trimetilsilil)metilamina III en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de un ácido, por ejemplo del TFA. Por reducción del resto éster en condiciones estándar, por ejemplo LiAlH₄, se obtiene el alcohol primario V-C. Por reacción de Mitsunobu estándar, por ejemplo con un fenol, piridin-ol, pirimidin-ol, se obtiene el éter de arilo VI-C. Por una N-desbencilación selectiva efectúan aplicando diversos procedimientos ya conocidos, compatibles con los modelos de sustitución de los anillos aromáticos, se obtiene el compuesto VII-C. Los derivados finales I-C se obtienen por condensación con un cloruro de ácido o con un ácido carboxílico idóneos aplicando métodos ya conocidos.

Procedimientos experimentales

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

Procedimiento experimental

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

Ensayo de fijación en competición de SR142801[H³]

El ensayo de fijación del receptor de la hNK3 se efectúa utilizando SR142801[H³] (nº de catálogo: TRK1035, actividad específica: 74,0 Ci/mmoles, Amersham, GE Healthcare UK Limited, Buckinghamshire, UK) y membrana aislada de células HEK293 que expresan de modo transitorio al receptor de la NK3 recombinante humana. Después de la descongelación se centrifugan los homogeneizados de membrana a 48.000 x g a 4°C durante 10 min, se suspenden de nuevo los culotes en 50 mM Tris-HCl, 4 mM MnCl₂, 1 µM fosforamidona, tampón de fijación 0,1 % BSA de pH 7,4 hasta una concentración final de ensayo de 5 µg proteína/hoyo. Para los ensayos de inhibición se in-

cuban las membranas con $[H^3]SR142801$ en una concentración igual al valor K_D de radioligando y 10 concentraciones del compuesto inhibidor (0,0003-10 μM) (en un volumen total de reacción de 500 μl) a temperatura ambiente (RT) durante 75 min. Al final de la incubación se filtran las membranas A través de un Uni-filtro (microplaca blanca de 96 hoyos con filtro GF/C fijado, preincubada durante 1 h en 0,3% PEI + 0,3% BSA, Packard BioScience, Meriden, CT) con un lecho filtrante tipo Filtermate 196 harvester (Packard BioScience) y se lava 4 veces con tampón 50 mM Tris-HCl, de pH 7,4, enfriado con hielo. Se mide la fijación no específica en presencia de 10 μM SB222200 para los dos radioligandos. Se mide la radiactividad del filtro (5 min) en un contador de centelleo del tipo Packard Top-count microplate scintillation counter con corrección de atenuación después de la adición de 45 μl de Microscint 40 (Canberra Packard S.A., Zürich, Suiza) y agitación durante 1 h. Se ajustan las curvas de inhibición con arreglo a la ecuación de Hill: $y = 100/(1+(x/IC_{50})^{n_H})$, en la que n_H = factor de pendiente, empleando un programa informático Excel-fit 4 (Microsoft). Los valores IC_{50} se derivan de la curva de inhibición y los valores de la constante de afinidad (K_i) se calculan empleando la ecuación de Cheng-Prusoff: $K_i = IC_{50}/(1+[L]/K_D)$, en la que $[L]$ es la concentración de radioligando y K_D es su constante de disociación en el receptor, derivada de la isoterma de saturación. Todos los ensayos se realizan por duplicado y se calcula el error estándar medio $\pm$ (SEM) de los valores K_i individuales.

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

Tabla 1

<u>Ejemplo</u>	<u>Datos (μM)</u>	<u>Ejemplo</u>	<u>Datos (μM)</u>
1	0,0047	21	0,0021
2	0,0076	22	0,0036
3	0,0012	23	0,0075
5	0,0095	24	0,0036
6	0,0058	42	0,0028
10	0,009	43	0,007
11	0,0061	45	0,004
12	0,0092	46	0,0018
13	0,0044	47	0,0019
14	0,0049	48	0,0074
17	0,0046	52	0,001
19	0,0077	53	0,0008
20	0,0026		

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

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

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

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

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

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

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

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

5	<u>Ejemplo A</u>	
	Pueden fabricarse del modo usual tabletas de la composición siguiente:	
		mg / tableta
	sustancia activa	5
10	lactosa	45
	almidón de maíz	15
	celulosa microcristalina	34
	estearato magnésico	1
15	peso de la tableta:	100

Ejemplo B

Se fabrican cápsulas de la composición siguiente:

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

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

Ejemplo C

30 Se fabrican supositorios de la composición siguiente:

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

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

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

Procedimiento general I

45 Condensación de amida (pirrolidina VII y ácido carboxílico)

50 A una solución agitada de un derivado ácido carboxílico (producto comercial o compuesto ya conocido de la bibliografía técnica) (1 mmol) en 10 ml de CH_2Cl_2 se le añaden 1,3 mmoles de EDC, 1,3 mmoles de HOBt y Et_3N (1,3 mmoles).

Después de una hora a t.amb., se añade un compuesto intermedio pirrolidina de la fórmula general (VII). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche, después se vierte sobre agua y se extrae con CH_2Cl_2 . Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y se concentran con vacío. Por cromatografía flash o por HPLC preparativa se obtiene el compuesto epigrafiado.

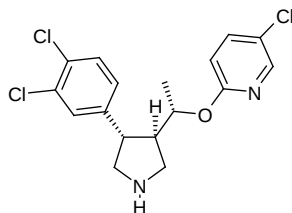
Procedimiento general II

55 Condensación de un compuesto de la fórmula VII o VIII con un cloruro de ácido, un cloroformiato o un cloruro de sulfonilo

60 Se trata una solución de la pirrolidina (1 mmol) de la fórmula (VII) en CH_2Cl_2 (10 ml) con Et_3N (1,2 mmoles) y un cloruro de ácido, un cloroformiato o un cloruro de sulfonilo (1,2 mmoles) y se agita a t.amb. durante una noche. Por purificación mediante HPLC preparativa se obtiene el compuesto epigrafiado.

Compuestos intermedios de pirrolidina de la fórmula VII-BPirrolidina VII-B-1

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



VII-B-1

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

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

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

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

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

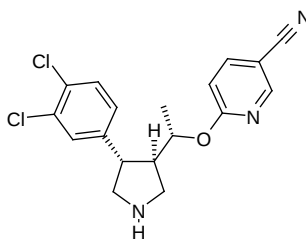
A una suspensión de PPh₃ (PPh₃ fijada sobre un polímero, 3 mmoles de PPh₃/g de resina) (3,14 g, 9,4 mmoles) en THF (70 ml) se le añaden a 0°C el 5-cloro-piridin-2-ol (0,832 g, 6,42 mmoles) y después el DBAD (1,578 g, 6,85 mmoles). Pasados 5 minutos se añade el (RS)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol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

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

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

Pirrolidina VII-B-2

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



VII-B-2

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

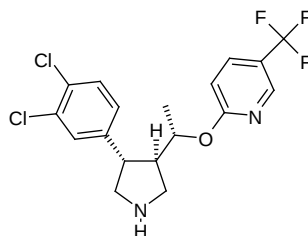
A una suspensión de la PPh_3 (PPh_3 fijada sobre un polímero, 3 mmoles de PPh_3/g de resina) (1,97 g) en THF (300 ml) se le añaden a 0°C el 6-hidroxi-nicotinonitrilo (0,61 g, 5,1 mmoles) y después el DBAD (1,10 g). Pasados 5 minutos se añade el (RS)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (V-B-1) (1,20 g, 3,4 mmoles, ya descrito en párrafos anteriores). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche, se filtra a través de Celite y se concentra con vacío. Por extracción con EtOAc/NaOH acuoso 1M y posterior cromatografía de columna (SiO_2 , EtOAc/H = 1:4) se obtienen 1,02 g (66 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM-ES m/e = 452,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

b) 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (VII-B-2)

A una solución de 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo 0,75 g (1,70 mmoles) en CH_3CN (50 ml) se le añaden 0,56 ml (4,14 mmoles) de cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo y se continúa la agitación a t.amb. durante 4 horas. Se eliminan los componentes volátiles con vacío, se disuelve el material en bruto en AcOH (30 ml) y se le añade en porciones un total de 0,45 g de Zn en polvo. Pasadas tres horas a t.amb., se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite, se elimina el disolvente con vacío y se extrae el residuo con EtOAc/NaHCO₃ acuoso (pH básico). Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄ y se purifican por cromatografía de columna (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1), obteniéndose 0,36 g (60 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM-ES m/e = 362,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Pirrolidina VII-B-3

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



VII-B-3

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

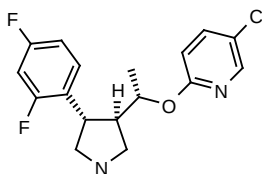
A una suspensión de PPh_3 (PPh_3 fijada sobre un polímero, 3 mmoles de PPh_3/g de resina) (0,77 g) en THF (25 ml) se le añaden a 0°C el 5-trifluorometil-piridin-2-ol (0,28 g, 1,75 mmoles) y después el DBAD (0,43 g). Pasados 5 minutos se añade el (RS)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (V-B-1) (0,41 g, 1,17 mmoles, descrito en páginas anteriores). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche, se filtra a través de Celite y se concentra con vacío. Por extracción con EtOAc/NaOH acuoso 1M y posterior cromatografía de columna (SiO_2 , EtOAc/H = 1:4) se obtienen 0,45 g (78 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM-ES m/e = 495,8 ($\text{M}+\text{H}^+$).

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

A una solución de la 2-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-trifluorometil-piridina (0,45 g, 0,91 mmoles) en tolueno (5 ml) se le añaden 0,30 ml (2,7 mmoles) de cloroformiato de 1-cloroetilo y 0,46 ml de la base de Hunig. Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante una hora. Se enfría a t.amb., se eliminan los componentes volátiles con vacío y se disuelve el material en bruto en MeOH (5 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 85°C durante 30 minutos, se enfría a t.amb., se eliminan los componentes volátiles con vacío y se purifica el residuo directamente por cromatografía de columna (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 9:1), obteniéndose 0,32 g (87 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 405,9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Pirrolidina VII-B-4

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



VII-B-4

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

En un matraz de dos bocas se introducen el 2,4-difluorbenzaldehído (4,0 g, 28,1 mmoles) y (2-oxo-propil)-fosfonato de dimetilo (5,78 g, 33,0 mmoles) y se enfrían a 0°C . Se añade por goteo el K_2CO_3 (7,62 g, 55,1 mmoles) en H_2O

(14 ml). Se continúa la agitación a t.amb. durante una noche. Se extrae el producto con EtOAc y se seca la fase orgánica con Na₂SO₄. Por cromatografía flash (SiO₂, heptano/EtOAc = 1:3) se obtienen 4,0 g (79 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo.

5 b) 1-[(3RS,4SR)-1-bencil-4-(2,4-difluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanona (IV-4)

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

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

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

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

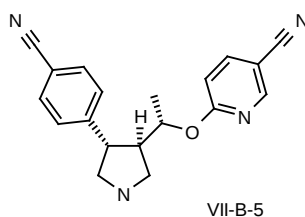
25 A una suspensión de la PPh₃ (PPh₃ fijada sobre un polímero, 3 mmoles de PPh₃/g de resina) (1,27 g, 4,85 mmoles) en THF (25 ml) se le añade a 0°C el 5-cloro-piridin-2-ol (0,429 g, 3,31 mmoles) y después el DBAD (0,81 g, 3,51 mmoles). Pasados 5 minutos se añade el (RS)-1-[(3RS,4SR)-4-(2,4-difluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol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

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

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

Pirrolidina VII-B-5

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



45 a) 4-((E)-3-oxo-but-1-enil)-benzonitrilo

En un matraz de dos bocas se depositan el 4-formil-benzonitrilo (20,0 g, 0,152 moles) y (2-oxo-propil)-fosfonato de dimetilo (30,4 g, 0,18 moles) y se enfrían a 0°C. Se añade por goteo el K₂CO₃ (42,16 g, 0,305 moles) en H₂O (45 ml). Se continúa la agitación a t.amb. durante una noche. Se extrae el producto con EtOAc y se seca la fase orgánica con Na₂SO₄. Por cromatografía flash (SiO₂, heptano/EtOAc = 1:1) se obtienen 18,7 g (72 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.

b) 4-((3RS,4RS)-4-acetil-1-bencil-pirrolidin-3-il)-benzonitrilo (IV-5)

55 Se añade por goteo a 0°C durante un período de 30 minutos la N-(metoximetil)-N-(fenilmetil)-N-(trimetilsilil)metilamina (22,46 g, 94,6 mmoles) en CH₂Cl₂ (100 ml) a una solución agitada del 4-((E)-3-oxo-but-1-enil)-benzonitrilo (10,8 g, 63,1 mmoles) y ácido trifluoracético (0,48 ml, 6,30 mmoles) en CH₂Cl₂ (40 ml). Se retira el baño

de hielo y se agita la solución a 25°C durante 48 h más. Se concentra y se purifica por cromatografía flash (SiO_2 , EtOAc/heptano = 1:1), obteniéndose 6,3 g (33 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM-ES m/e = 305,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

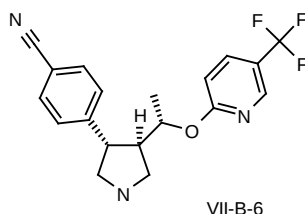
- 5 c) 4-[(3SR,4RS)-1-bencil-4-((SR)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-3-il]-benzonitrilo (V-A-5) y 4-[(3SR,4RS)-1-bencil-4-((RS)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-3-il]-benzonitrilo (V-B-5)
A una solución del 4-[(3SR,4RS)-4-acetil-1-bencil-pirrolidin-3-il]-benzonitrilo (IV-5) (6,30 g, 20,7 mmoles) en MeOH (300 ml) se le añade en porciones a t.amb. el LiBH_4 (9,49 g, 0,43 moles). Se continúa la agitación durante una noche, se trata cuidadosamente la mezcla reaccionante por adición de NH_4Cl acuoso, se concentra con vacío y se extrae el producto con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y se concentran con vacío. Se separan los dos diastereoisómeros por cromatografía de columna (SiO_2 , EtOAc/H = 1:1), obteniéndose el 4-[(3SR,4RS)-1-bencil-4-((RS)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-3-il]-benzonitrilo (V-B-5) 1,35 g (21 %) en forma de aceite incoloro, EM-ES m/e = 307,2 ($\text{M}+\text{H}^+$) y 4-[(3SR,4RS)-1-bencil-4-((SR)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-3-il]-benzonitrilo (V-A-5) 1,30 g (20 %) en forma de aceite incoloro, EM-ES m/e = 307,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

- 15 d) 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-bencil-4-(4-ciano-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (VI-B-5)
A una solución agitada de 4-[(3SR,4RS)-1-bencil-4-((SR)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-3-il]-benzonitrilo (V-A-5) (0,65 g, 2,12 mmoles) en DMF (40 ml) se le añade a t.amb. el NaH (pureza = 55%, 0,10 g, 4,1 mmoles). Pasados 10 minutos se añade el 6-cloro-nicotinonitrilo (0,32 g, 2,33 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche, se filtra a través de Celite y se concentra con vacío. Por extracción con EtOAc/ NH_4Cl acuoso sat. y posterior cromatografía de columna (SiO_2 , EtOAc/H = 1:1) se obtienen 0,39 g (45 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM-ES m/e = 409,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

- 25 e) 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(4-ciano-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (VII-B-5)
A una solución del 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-bencil-4-(4-ciano-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (VI-B-5) (380 mg, 0,93 mmoles) en tolueno (10 ml) se le añaden 0,30 ml (2,79 mmoles) de cloroformiato de 1-cloroetilo y 0,47 ml (2,79 mmoles) de la base de Hunig. Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante una hora. Se enfría a t.amb., se eliminan los componentes volátiles con vacío y se disuelve el material en bruto en MeOH (10 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 85°C durante 30 minutos, se enfría a t.amb., se eliminan los componentes volátiles con vacío y se purifica el residuo directamente por cromatografía de columna (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 9:1), obteniéndose 105 mg (35 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 319,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Pirrolidina VII-B-6

- 35 4-[(3SR,4RS)-4-[1-((SR)-5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-3-il]-benzonitrilo

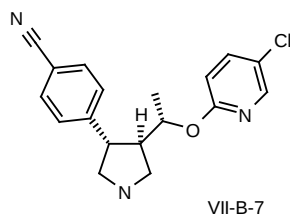


- 40 a) 4-[(3SR,4RS)-1-bencil-4-[1-((SR)-5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-3-il]-benzonitrilo (VI-B-6)
A una solución agitada del 4-[(3SR,4RS)-1-bencil-4-((SR)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-3-il]-benzonitrilo (V-A-5) (0,65 g, 2,12 mmoles, descrito en páginas anteriores) en DMF (40 ml) se le añade a t.amb. el NaH (pureza = 55 %, 0,10 g, 4,1 mmoles). Pasados 10 minutos se añade la 2-cloro-5-trifluorometil-piridina (0,42 g, 2,33 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche, se filtra a través de Celite y se concentra con vacío. Por extracción con EtOAc/ NH_4Cl acuoso sat. y posterior cromatografía de columna (SiO_2 , EtOAc/H = 1:1) se obtienen 0,15 g (15 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM-ES m/e = 452,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

- 45 b) 4-[(3SR,4RS)-4-[1-((SR)-5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-3-il]-benzonitrilo (VII-B-6)
A una solución del 4-[(3SR,4RS)-1-bencil-4-[1-((SR)-5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-3-il]-benzonitrilo (VI-B-6) (150 mg, 0,33 mmoles) en tolueno (5 ml) se le añaden 0,11 ml (1,00 mmoles) de cloroformiato de 1-cloroetilo y 0,17 ml (1,00 mmoles) de la base de Hunig. Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante una hora. Se enfría a t.amb., se eliminan los componentes volátiles con vacío y se disuelve el material en bruto en MeOH (7,5 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 85°C durante 30 minutos y se enfría a t.amb., se eliminan los componentes volátiles con vacío y se purifica el residuo directamente por cromatografía de columna (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 9:1), obteniéndose 60 mg (50 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM-ES m/e = 362,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Pirrolidina VII-B-7

- 55 4-[(3SR,4RS)-4-[1-((SR)-5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-3-il]-benzonitrilo



a) 4-[(3SR,4RS)-1-bencil-4-[1-((SR)-5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-3-il]-benzonitrilo (VI-B-7)

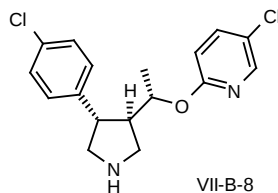
A una solución agitada del 4-[(3SR,4RS)-1-bencil-4-[1-((SR)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-3-il]-benzonitrilo (V-A-5) (0,65 g, 2,12 mmoles, descrito en páginas anteriores) en DMF (40 ml) se le añade a t.amb. el NaH (pureza = 55 %, 0,10 g, 4,1 mmoles). Después de 10 minutos se añade la 2,5-dicloro-piridina (0,34 g, 2,33 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche, se filtra a través de Celite y se concentra con vacío. Por extracción con EtOAc/NH₄Cl acuoso sat. y posterior cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H = 1:1) se obtienen 0,75 g (78 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM-ES m/e = 418,3 (M+H⁺).

b) 4-[(3SR,4RS)-4-[1-((SR)-5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-3-il]-benzonitrilo (VII-B-7)

A una solución del 4-[(3SR,4RS)-1-bencil-4-[1-((SR)-5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-3-il]-benzonitrilo (VI-B-7) (700 mg, 1,65 mmoles) en tolueno (20 ml) se le añaden 0,54 ml (5,03 mmoles) de cloroformiato de 1-cloroetilo y 0,85 ml (5,03 mmoles) de la base de Hunig. Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante una hora. Se enfría a t.amb., se eliminan los componentes volátiles con vacío y se disuelve el material en bruto en MeOH (30 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 85°C durante 30 minutos y se enfría a t.amb., se eliminan los componentes volátiles con vacío y se purifica el residuo directamente por cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH = 9:1), obteniéndose 260 mg (47%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM-ES m/e = 328,2 (M+H⁺).

Pirrolidina VII-B-8

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



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

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

b) 1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanona (IV-8)

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

c) (S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (V-A-8) y (R)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (V-B-8)

A una solución de la 1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanona (0,52 g, 1,65 mmoles) en THF (20 ml) se le añade en porciones a 0°C el LiAlH₄ (55 mg, 1,45 mmoles). Se continúa la agitación durante una hora, se trata cuidadosamente la mezcla reaccionante por adición de NH₄Cl acuoso, se concentra con vacío y se extrae el producto con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se separan los dos diastereoisómeros por cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H = 1:1), obteniéndose el (R)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (V-B-8) (0,24 g, 46 %) en forma de sólido blanco, EM-ES m/e = 316,1 (M+H⁺) y el (S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (V-A-8) (0,25 g, 47 %) en forma de sólido blanco, EM-ES m/e = 316,1 (M+H⁺).

d) 2-[(S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-cloro-piridina (VI-B-8)

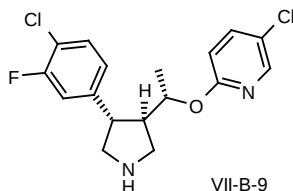
A una suspensión de la PPh_3 (PPh_3 fijada sobre un polímero, 3 mmoles de PPh_3/g de resina) (0,44 g, 1,69 mmoles) en THF (50 ml) se le añaden a 0°C el 5-cloro-piridin-2-ol (0,15 g, 1,15 mmoles) y después el DBAD (0,28 g, 1,23 mmoles). Después de 5 minutos se añade el (R)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (0,25 g, 0,79 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche, se filtra a través de Celite y se concentra con vacío. Por extracción con EtOAc/NaOH acuoso 1M y posterior cromatografía de columna (SiO_2 , EtOAc/H = 1:3) se obtienen 0,22 g (65 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM-ES m/e = 427,8 ($\text{M}+\text{H}^+$).

e) 5-cloro-2-[(S)-1-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (VII-B-8)

A una solución de la 2-[(S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-cloro-piridina (220 mg, 0,51 mmoles) en tolueno (5 ml) se le añaden 0,17 ml (1,53 mmoles) de cloroformiato de 1-cloroetilo y 0,27 ml (1,53 mmoles) de la base de Hunig. Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante una hora. Se enfría a t.amb., se eliminan los componentes volátiles con vacío y se disuelve el material en bruto en MeOH (10 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 85°C durante 30 minutos y se enfría a t.amb., se eliminan los componentes volátiles con vacío y se purifica el residuo directamente por cromatografía de columna (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 9:1), obteniéndose 110 mg (62 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 337,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Pirrolidina VII-B-9

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



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

En atmósfera de argón, en un matraz de dos bocas se depositan el rodio(acac)bisetileno (31 mg, 0,05 eq.), el (R)-BINAP (74 mg, 0,05 eq.) y el ácido 4-cloro-3-fluor-fenilborónico (825 mg, 2,5 eq.). Se añaden 30 ml de MeOH y 3 ml de H_2O y después la 1-(1-bencil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-etanona (480 mg, descrita en páginas anteriores). Se calienta la mezcla reaccionante a 55°C durante 3 horas, se enfría a t. amb. y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash (SiO_2 , EtOAc/heptano = 2/1) se obtienen 261 mg (33 %) del producto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 332,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

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

A una solución de la 1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanona (260 mg, 0,78 mmoles) en THF (10 ml) se le añade en porciones a 0°C el LiAlH_4 (26 mg, 0,68 mmoles). Se continúa la agitación durante una hora, se trata cuidadosamente la mezcla reaccionante por adición de NH_4Cl acuoso, se concentra con vacío y se extrae el producto con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y se concentran con vacío. Se separan los dos diastereoisómeros por cromatografía de columna (SiO_2 , EtOAc/H = 1:1), obteniéndose el (R)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (IV-B-9) (101 mg, 38 %) en forma de sólido blanco, EM-ES m/e = 334,2 ($\text{M}+\text{H}^+$) y el (S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (IV-A-9) (80 mg, 30 %) en forma de sólido blanco, EM-ES m/e = 334,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

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

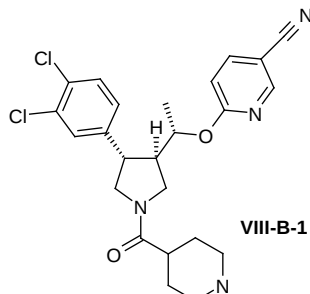
A una suspensión de la PPh_3 (PPh_3 fijada sobre un polímero, 3 mmoles de PPh_3/g de resina) (216 mg, 0,65 mmoles) en THF (10 ml) se le añaden a 0°C el 5-cloro-piridin-2-ol (58 mg, 0,45 mmoles) y después el DBAD (110 mg, 0,48 mmoles). Pasados 5 minutos se añade el (R)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etanol (100 mg, 0,30 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche, se filtra a través de Celite y se concentra con vacío. Por extracción con EtOAc/NaOH acuoso 1M y posterior cromatografía de columna (SiO_2 , EtOAc/H = 1:3) se obtienen 100 mg (75 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM-ES m/e = 445,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

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

A una solución de la 2-[(S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-cloro-piridina (98 mg, 0,22 mmoles) en tolueno (5 ml) se le añaden 0,072 ml (0,66 mmoles) de cloroformiato de 1-cloroetilo y 0,11 ml (0,66 ml) de la base de Hunig. Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante una hora. Se enfría a t.amb., se eliminan los componentes volátiles con vacío y se disuelve el material en bruto en MeOH (5 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 85°C durante 30 minutos y se enfría a t.amb., se eliminan los componentes volátiles con vacío y se purifica el residuo directamente por cromatografía de columna (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 9:1), obteniéndose 75 mg (95 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM-ES m/e = 355,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Pirrolidina compuestos intermedios de la fórmula VIII-BPirrolidina VIII-B-1

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



a) 4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-ciano-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

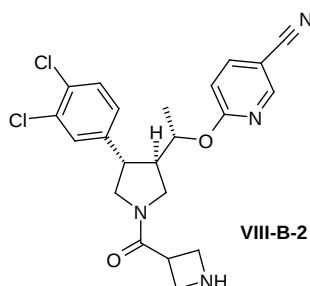
A una solución agitada de piperidina-1,4-dicarboxilato de mono-tert-butilo (0,165 g, 0,72 mmoles) en 20 ml de CH_2Cl_2 se le añaden 0,14 g (0,94 mmoles) de EDC, 0,10 g (0,94 mmoles) de HOBt y Et_3N (0,11 ml, 1,1 mmoles). Después de una hora a t.amb. se añade el 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (VII-B-2, 0,26 g, 0,72 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche, después se vierte sobre agua y se extrae con CH_2Cl_2 . Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y se concentran con vacío. Por cromatografía de columna (SiO_2 , $\text{EtOAc}/\text{H} = 1:1$) se obtienen 0,29 g (91 %) del compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca. EM-ES m/e = 574,8 ($\text{M}+\text{H}^+$).

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

A una solución agitada de 4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-ciano-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,28 g, 0,50 mmoles) en 24 ml de CH_2Cl_2 se le añaden 6 ml de TFA. Después de una hora a t.amb., se trata la mezcla reaccionante con NaOH acuoso 1M (hasta pH = 10) y se extrae el producto con CH_2Cl_2 . Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y se concentran con vacío, obteniéndose 0,237 g (99 %) del compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca. EM-ES m/e = 473,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Pirrolidina VIII-B-2

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



a) 3-[(3R,4S)-3-[(S)-1-(5-ciano-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo

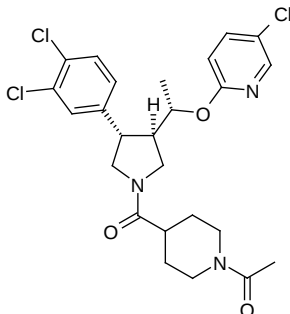
A una solución agitada de azetidina-1,3-dicarboxilato de mono-tert-butilo (0,072 g, 0,36 mmoles) en 15 ml de CH_2Cl_2 se le añaden 0,069 g (0,36 mmoles) de EDC, 0,048 g (0,36 mmoles) de HOBt y Et_3N (0,06 ml, 0,42 mmoles). Después de una hora a t.amb. se le añade el 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (VII-B-2, 0,10 g, 0,27 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche, después se vierte sobre agua y se extrae con CH_2Cl_2 . Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y se concentran con vacío. Por cromatografía de columna (SiO_2 , $\text{EtOAc}/\text{H} = 1:1$) se obtienen 0,14 g (98 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM-ES m/e = 545,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

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

A una solución agitada del 3-[(3R,4S)-3-[(S)-1-(5-ciano-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,14 g, 0,25 mmoles) en 4 ml de CH_2Cl_2 se le añade 1 ml de TFA. Después de una hora a t.amb., se trata la mezcla reaccionante con NaOH acuoso 1M (hasta pH = 10) y se extrae el producto con CH_2Cl_2 . Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y se concentran con vacío, obteniéndose 0,106 g (92 %) del compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca. EM-ES m/e = 445,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 1

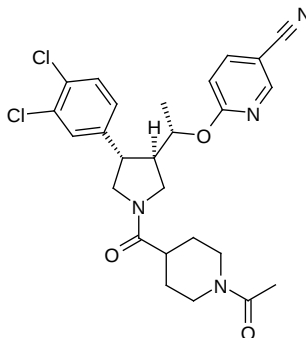
1-{4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-piperidin-1-il}-etanona



- 5 Condensación con arreglo al procedimiento general I:
 - compuesto intermedio de pirrolidina: 5-cloro-2-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (VII-B-1)
 - ácido carboxílico: ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico (producto comercial),
 10 EM-ES m/e = 524,3 (M+H⁺).

Ejemplo 2

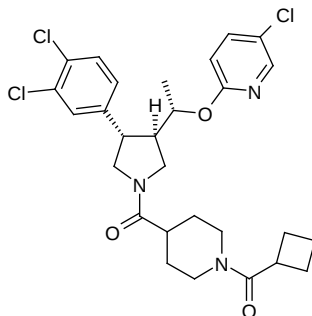
6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo



- 15 Condensación con arreglo al procedimiento general I:
 - compuesto intermedio de pirrolidina: 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (VII-B-2)
 - ácido carboxílico: ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico (producto comercial),
 20 EM-ES m/e = 515,0 (M+H⁺).

Ejemplo 3

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

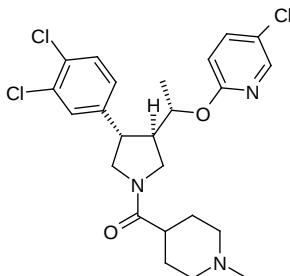


- 25 Condensación con arreglo al procedimiento general I:
 - compuesto intermedio de pirrolidina: 5-cloro-2-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (VII-B-1)

- ácido carboxílico: ácido 1-ciclobutanocarbonil-piperidina-4-carboxílico (producto comercial),
EM-ES m/e = 565,7 ($M+H^+$).

Ejemplo 4

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



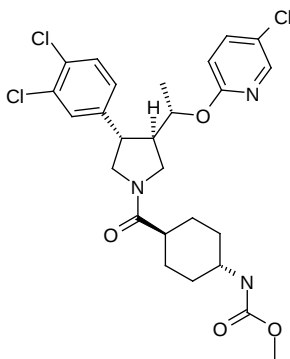
Condensación con arreglo al procedimiento general I:

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

10 - ácido carboxílico: ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico (producto comercial),
EM-ES m/e = 496,04 ($M+H^+$).

Ejemplo 5

15 {4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-ciclohexil}-carbamato de metilo



Condensación con arreglo al procedimiento general I:

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

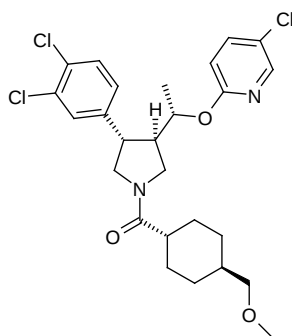
20 - ácido carboxílico: ácido 4-metoxicarbonilamino-ciclohexanocarboxílico,
EM-ES m/e = 555,72 ($M+H^+$).

ácido 4-metoxicarbonilamino-ciclohexanocarboxílico:

25 A una solución agitada del trans-4-amino-ciclohexanocarboxilato de metilo (producto comercial) en CH_2Cl_2 se le añade la Et_3N (2 eq.) y cloroformato de metilo (1,05 eq.). Se continúa la agitación a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con H_2O , se extrae el producto con CH_2Cl_2 y se lava la fase orgánica con HCl acuoso 1M. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y se concentran con vacío. Se disuelve el residuo en MeOH y se le añade una solución acuosa 2M de KOH. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 4 horas, se añade HCl acuoso hasta alcanzar un pH = 6 y entonces se extrae el producto con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y se concentran con vacío, obteniéndose el producto epigrafiado en forma de espuma blanca, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

Ejemplo 6

35 [(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(4-metoximetil-ciclohexil)-metanona



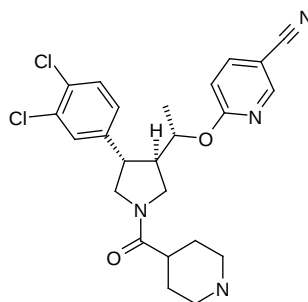
Condensación con arreglo al procedimiento general I:

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

- 5 - ácido carboxílico: ácido 4-metoximetil-ciclohexanocarboxílico (descrito en JP-60258141),
EM-ES m/e = 526,8 (M+H⁺).

Ejemplo 7

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



- 10 a) 4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-ciano-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

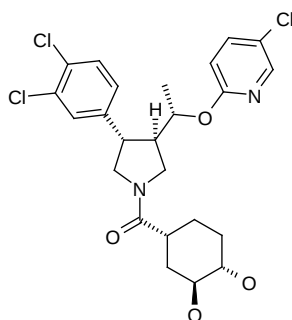
- 15 A una solución agitada de piperidina-1,4-dicarboxilato de mono-tert-butilo (0,165 g, 0,72 mmoles) en 20 ml de CH₂Cl₂ se le añaden 0,14 g (0,94 mmoles) de EDC, 0,10 g (0,94 mmoles) de HOBt y Et₃N (0,11 ml, 1,1 mmoles). Después de una hora a t.amb. se añade el 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (VII-B-2, 0,26 g, 0,72 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche, después se vierte sobre agua y se extrae con CH₂Cl₂. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Por cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H = 1:1) se obtienen 0,29 g (91 %) del compuesto
- 20 epigrafiado en forma de espuma blanca.

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

- 25 A una solución agitada del 4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-ciano-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,28 g, 0,50 mmoles) en 24 ml de CH₂Cl₂ se le añaden 6 ml de TFA. Después de una hora a t.amb. se añade a la mezcla reaccionante el NaOH acuoso 1M (hasta pH = 10) y se extrae el producto con CH₂Cl₂. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío, obteniéndose 0,237 g (99 %) del compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca. EM-ES m/e = 473,0 (M+H⁺).

Ejemplo 8

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



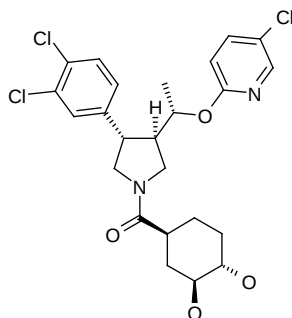
Condensación con arreglo al procedimiento general I:

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

5 - ácido carboxílico: ácido (1R,3S,4S)-3,4-Dihidroxi-ciclohexanocarboxílico (producto comercial), EM-ES m/e = 513,3 (M+H⁺).

Ejemplo 9

10 [(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-((2S,4S,5S)-3,4-dihidroxi-ciclohexil)-metanona



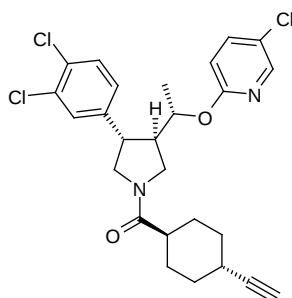
Condensación con arreglo al procedimiento general I:

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

15 - ácido carboxílico: ácido (1S,3S,4S)-3,4-Dihidroxi-ciclohexanocarboxílico (descrito en la patente WO 2006/016167), EM-ES m/e = 513,3 (M+H⁺).

Ejemplo 10

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



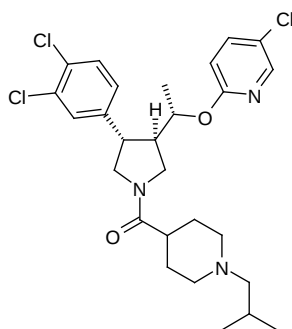
Condensación con arreglo al procedimiento general I:

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

20 - ácido carboxílico: ácido 4-etinil-ciclohexanocarboxílico (producto comercial),
25 EM-ES m/e = 506,9 (M+H⁺).

Ejemplo 11

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



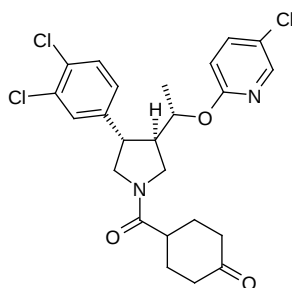
Condensación con arreglo al procedimiento general I:

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

- 5 - ácido carboxílico: ácido 1-isobutil-piperidina-4-carboxílico (producto comercial),
EM-ES m/e = 540,3 (M+H⁺).

Ejemplo 12

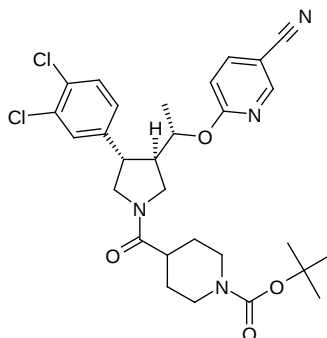
4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-ciclohexanona



- 10 Condensación con arreglo al procedimiento general I:
- compuesto intermedio de pirrolidina: 5-cloro-2-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-piridina (VII-B-1)
- ácido carboxílico: ácido 4-oxo-ciclohexanocarboxílico (producto comercial),
15 EM-ES m/e = 497,0 (M+H⁺).

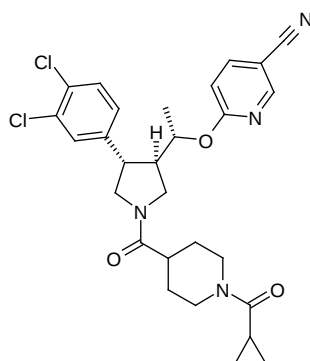
Ejemplo 13

4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-ciano-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo



- 20 Condensación con arreglo al procedimiento general I:
- compuesto intermedio de pirrolidina: 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (VII-B-2)
- ácido carboxílico: piperidina-1,4-dicarboxilato de mono-tert-butilo (producto comercial), EM-ES m/e = 572,7 (M+H⁺).

- 25 Ejemplo 14
6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-(1-ciclopropanocarbonil-piperidina-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo

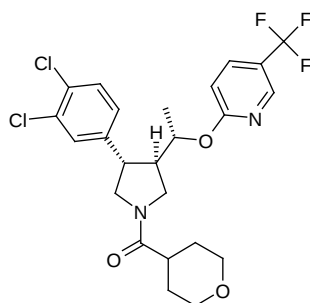


Condensación con arreglo al procedimiento general I:

- compuesto intermedio de pirrolidina: 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(piperidina-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (VIII-B-1)
- ácido carboxílico: ácido ciclopropanocarboxílico (producto comercial),
EM-ES m/e = 540,9 (M+H⁺).

Ejemplo 15

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

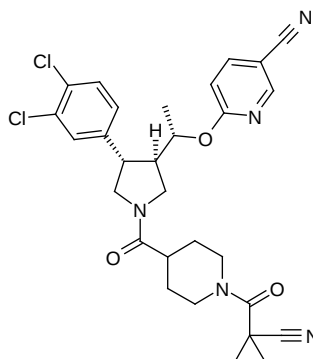


Condensación con arreglo al procedimiento general I:

- compuesto intermedio de pirrolidina: 2-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-trifluorometil-piridina (VII-B-3)
- ácido carboxílico: ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico (producto comercial),
EM-ES m/e = 517,3 (M+H⁺).

Ejemplo 16

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

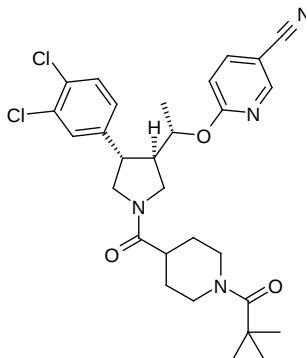


Condensación con arreglo al procedimiento general I:

- compuesto intermedio de pirrolidina: 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(piperidina-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (VIII-B-1)
- ácido carboxílico: 1-ciano-ciclopropanocarboxílico (producto comercial),
EM-ES m/e = 566,4 (M+H⁺).

Ejemplo 17

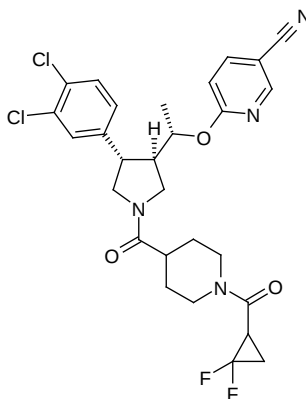
6-((SR)-1-((3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidina-4-carbonil]-pirrolidin-3-il)-etoxi)-nicotinonitrilo



- 5 Condensación con arreglo al procedimiento general I:
 - compuesto intermedio de pirrolidina: 6-((SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(piperidina-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (VIII-B-1)
 - ácido carboxílico: 1-metil-ciclopropanocarboxílico (producto comercial),
 10 EM-ES m/e = 555,2 (M+H⁺).

Ejemplo 18

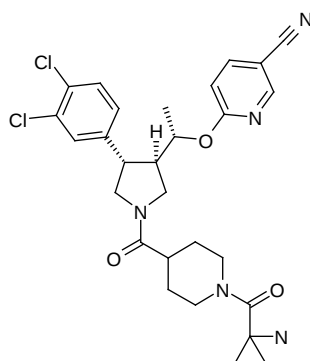
6-((SR)-1-((3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(2,2-difluor-ciclopropanocarbonil)-piperidina-4-carbonil]-pirrolidin-3-il)-etoxi)-nicotinonitrilo



- 15 Condensación con arreglo al procedimiento general I:
 - compuesto intermedio de pirrolidina: 6-((SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(piperidina-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (VIII-B-1)
 - ácido carboxílico: ácido 2,2-difluor-ciclopropanocarboxílico (producto comercial),
 20 EM-ES m/e = 577,3 (M+H⁺).

Ejemplo 19

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



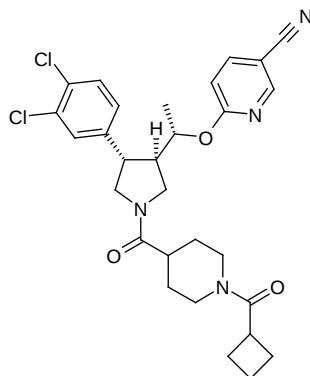
Condensación con arreglo al procedimiento general I:

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

5 - ácido carboxílico: ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (producto comercial),
EM-ES m/e = 556,2 (M+H⁺).

Ejemplo 20

10 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-(1-ciclobutanocarboxil-piperidina-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo



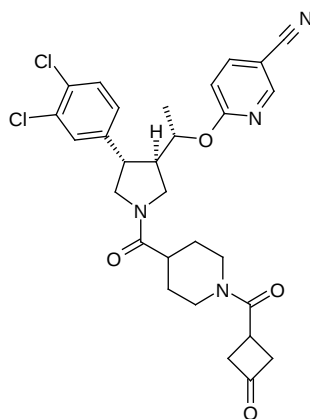
Condensación con arreglo al procedimiento general I:

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

15 - ácido carboxílico: ácido ciclobutanocarboxílico
(producto comercial),
EM-ES m/e = 555,2 (M+H⁺).

Ejemplo 21

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



Condensación con arreglo al procedimiento general I:

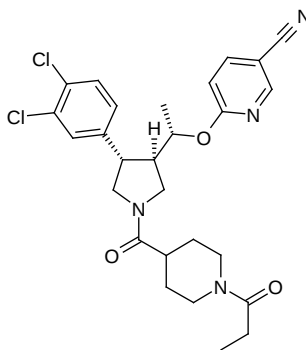
- compuesto intermedio de pirrolidina: 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(piperidina-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (VIII-B-1)

- ácido carboxílico: ácido 3-oxo-ciclobutanocarboxílico (producto comercial),

5 EM-ES m/e = 569,3 (M+H⁺).

Ejemplo 22

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



10 Condensación con arreglo al procedimiento general II:

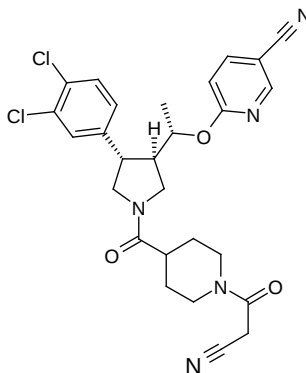
- compuesto intermedio de pirrolidina: 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(piperidina-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (VIII-B-1)

- cloruro de ácido: cloruro de propionilo (producto comercial),

15 EM-ES m/e = 529,2 (M+H⁺).

Ejemplo 23

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



20 Condensación con arreglo al procedimiento general I:

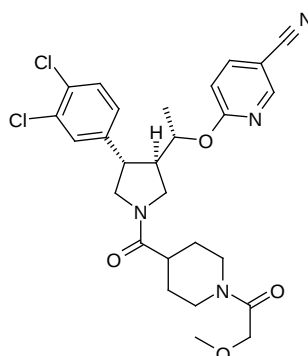
- compuesto intermedio de pirrolidina: 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(piperidina-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (VIII-B-1)

- ácido carboxílico: ácido ciano-acético (producto comercial),

25 EM-ES m/e = 540,3 (M+H⁺).

Ejemplo 24

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



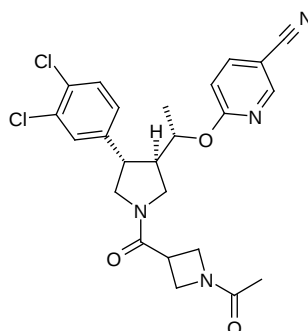
Condensación con arreglo al procedimiento general II:

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

5 - cloruro de ácido: cloruro de metoxi-acetilo (producto comercial),
EM-ES m/e = 545,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 25

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



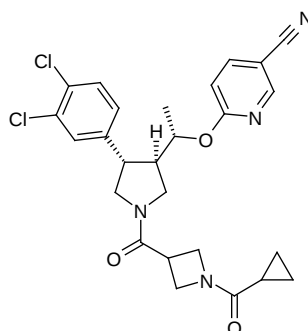
Condensación con arreglo al procedimiento general II:

- compuesto intermedio de pirrolidina: 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-(azetidina-3-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (VIII-B-2)

10 - cloruro de ácido: cloruro de acetilo (producto comercial),
15 EM-ES m/e = 487,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 26

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



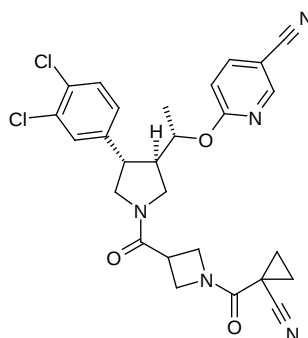
Condensación con arreglo al procedimiento general I:

- compuesto intermedio de pirrolidina: 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-(azetidina-3-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (VIII-B-2)

20 - ácido carboxílico: ácido ciclopropanocarboxílico (producto comercial),
25 EM-ES m/e = 513,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 27

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



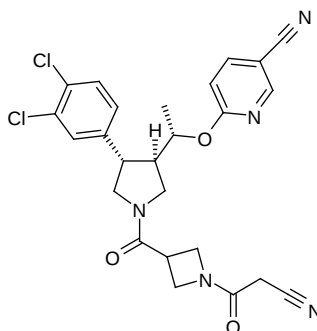
Condensación con arreglo al procedimiento general I:

- compuesto intermedio de pirrolidina: 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-(azetidina-3-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (VIII-B-2)

- ácido carboxílico: ácido 1-ciano-ciclopropanocarboxílico (producto comercial),
EM-ES m/e = 538,3 (M+H⁺).

Ejemplo 28

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



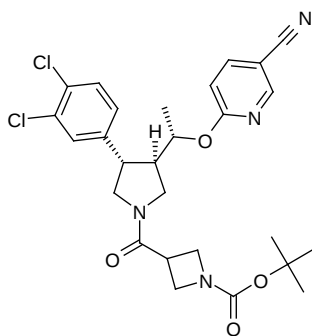
Condensación con arreglo al procedimiento general I:

- compuesto intermedio de pirrolidina: 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-(azetidina-3-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (VIII-B-2)

- ácido carboxílico: ácido ciano-acético (producto comercial),
EM-ES m/e = 512,4 (M+H⁺).

Ejemplo 29

3-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-ciano-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo

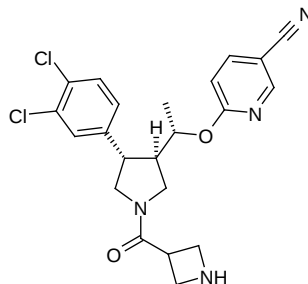


Condensación con arreglo al procedimiento general I:

- compuesto intermedio de pirrolidina: 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (VII-B-2)
- ácido carboxílico: azetidina-1,3-dicarboxilato de mono-tert-butilo (producto comercial), EM-ES m/e = 545,3 (M+H⁺).

Ejemplo 30

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



a) 3-[(3R,4S)-3-[(S)-1-(5-ciano-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo

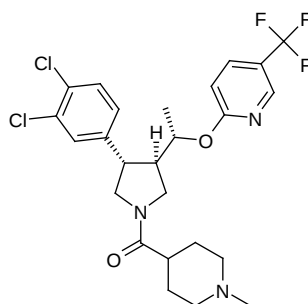
A una solución agitada de azetidina-1,3-dicarboxilato de mono-tert-butilo (0,072 g, 0,36 mmoles) en 15 ml de CH₂Cl₂ se le añaden 0,069 g (0,36 mmoles) de EDC, 0,048 g (0,36 mmoles) de HOBT y Et₃N (0,06 ml, 0,42 mmoles). Después de una hora a t.amb. se añade el 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (VII-B-2, 0,10 g, 0,27 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche, después se vierte sobre agua y se extrae con CH₂Cl₂. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Por cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H = 1:1) se obtienen 0,14 g (98 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

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

A una solución agitada de 3-[(3R,4S)-3-[(S)-1-(5-ciano-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,14 g, 0,25 mmoles) en 4 ml de CH₂Cl₂ se le añade 1 ml de TFA. Después de una hora a t.amb. se añade a la mezcla reaccionante NaOH acuoso 1M (hasta pH = 10) y se extrae el producto con CH₂Cl₂. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío, obteniéndose 0,106 g (92 %) del compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca. EM-ES m/e = 445,1 (M+H⁺).

Ejemplo 31

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

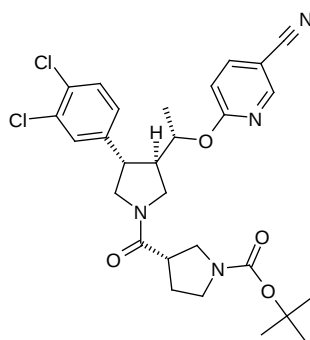


Condensación con arreglo al procedimiento general I:

- compuesto intermedio de pirrolidina: 2-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-5-trifluorometil-piridina (VII-B-3)
- ácido carboxílico: ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico (producto comercial), EM-ES m/e = 529,9 (M+H⁺).

Ejemplo 32

3-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-((S)-5-ciano-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



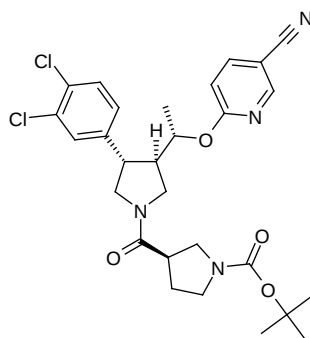
Condensación con arreglo al procedimiento general I:

- compuesto intermedio de pirrolidina: 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (VII-B-2)

5 - ácido carboxílico: (S)-pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo (producto comercial), EM-ES m/e = 558,7 (M+H⁺).

Ejemplo 33

3-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-((R)-5-ciano-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



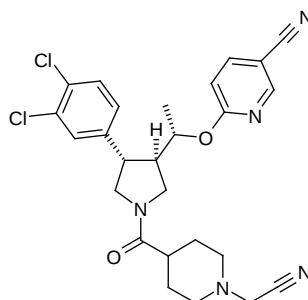
10 Condensación con arreglo al procedimiento general I:

- compuesto intermedio de pirrolidina: 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (VII-B-2)

15 - ácido carboxílico: (R)-pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo (producto comercial), EM-ES m/e = 558,7 (M+H⁺).

Ejemplo 34

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

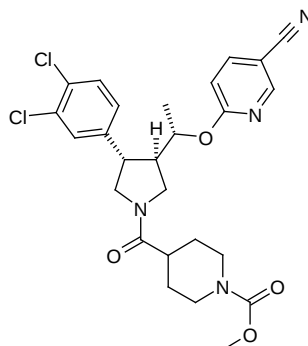


20 A una solución agitada del 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(piperidina-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (VIII-B-1) (25 mg, 0,053 mmoles) en THF (2 ml) se le añade el NaH (2,4 mg, pureza: 55 %, 0,056 mmoles). Después de 10 min se añade el 2-yodo acetónitrilo (13 mg, 0,079 mmoles) y se continúa la agitación a t.amb. durante una noche.

25 Se trata la mezcla reaccionante con H₂O y se extrae el producto con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se concentran con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH = 9/1), obteniéndose 20 mg (74 %) del compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente marrón. EM-ES m/e = 512,0 (M+H⁺).

Ejemplo 35

4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-ciano-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-piperidina-1-carboxilato de metilo



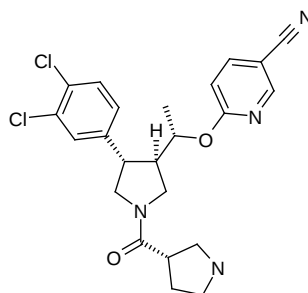
5 Condensación con arreglo al procedimiento general II:

- compuesto intermedio de pirrolidina: 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (VII-B-2)

- cloroformiato: cloroformiato de metilo (producto comercial), EM-ES m/e = 531,6 (M+H⁺).

10 **Ejemplo 36**

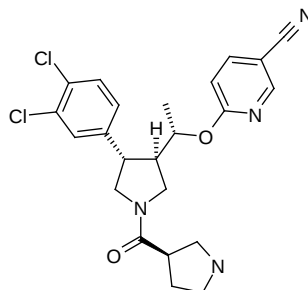
6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(pirrolidina-3-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo



15 A una solución agitada del 3-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-((S)-5-ciano-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (descrito en páginas anteriores) (80 mg, 0,140 mmoles) en CH₂Cl₂ (4 ml) se le añade el TFA (1 ml). Se continúa la agitación a t.amb. durante 1 hora y se le añade una solución acuosa de NaHCO₃ (hasta pH = 8). Se extrae el producto con CH₂Cl₂, se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄. Por concentración con vacío se obtienen 64 mg (97 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM-ES m/e = 459,1 (M+H⁺).

20 **Ejemplo 37**

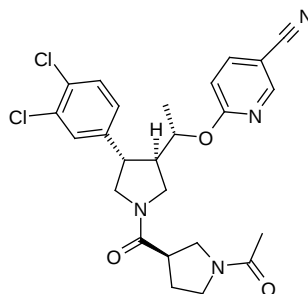
6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(pirrolidina-3-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo



25 A una solución agitada del 3-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-((R)-5-ciano-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (descrito en páginas anteriores) (80 mg, 0,140 mmoles) en CH₂Cl₂ (4 ml) se le añade el TFA (1 ml). Se continúa la agitación a t.amb. durante 1 hora y se añade una solución acuosa de NaHCO₃ (hasta pH = 8). Se extrae el producto con CH₂Cl₂, se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄. Por concentración con vacío se obtienen 62 mg (94 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM-ES m/e = 459,1 (M+H⁺).

Ejemplo 38

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

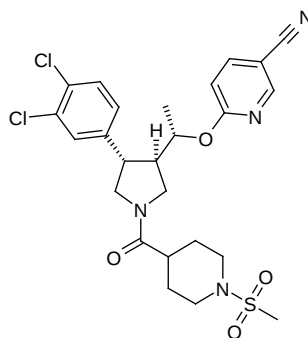


5 Condensación con arreglo al procedimiento general II:

- compuesto intermedio: 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(pirrolidina-3-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (descrito en páginas anteriores)

- cloruro de ácido: cloruro de acetilo (producto comercial), EM-ES m/e = 500,9 (M+H⁺).10 Ejemplo 39

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

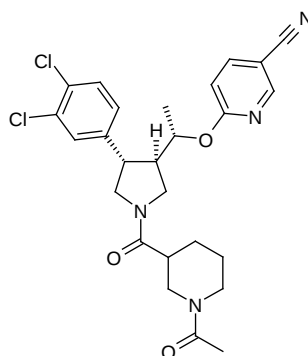


Condensación con arreglo al procedimiento general II:

15 - compuesto intermedio de pirrolidina: 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(piperidina-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (VIII-B-1)

- cloruro de sulfonilo: cloruro de metanosulfonilo (producto comercial), EM-ES m/e = 551,6 (M+H⁺).Ejemplo 40

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



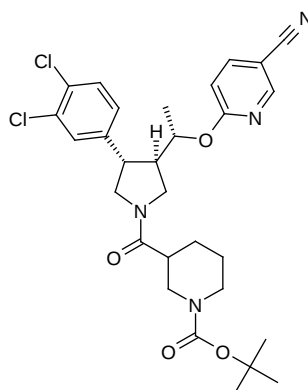
Condensación con arreglo al procedimiento general I:

- compuesto intermedio de pirrolidina: 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (VII-B-2)

25 - ácido carboxílico: ácido 1-acetil-piperidina-3-carboxílico (producto comercial), EM-ES m/e = 515,2 (M+H⁺).

Ejemplo 41

3-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-ciano-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo



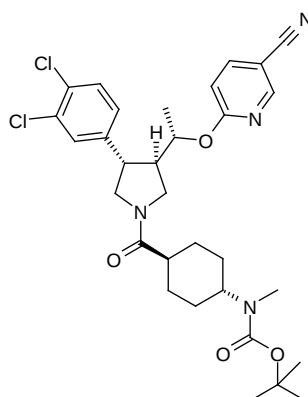
Condensación con arreglo al procedimiento general I:

- compuesto intermedio de pirrolidina: 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (VII-B-2)

- ácido carboxílico: piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo (producto comercial), EM-ES m/e = 573,2 (M+H⁺).

Ejemplo 42

{4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-ciano-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-ciclohexil}-metil-carbamato de tert-butilo



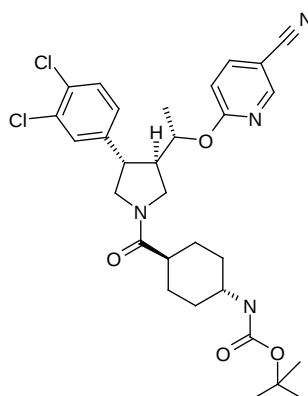
Condensación con arreglo al procedimiento general I:

- compuesto intermedio de pirrolidina: 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (VII-B-2)

- ácido carboxílico: ácido trans-4-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-ciclohexanocarboxílico (descrito en US-2005/0065210), EM-ES m/e = 601,3 (M+H⁺).

Ejemplo 43

{4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-ciano-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-ciclohexil}-carbamato de tert-butilo



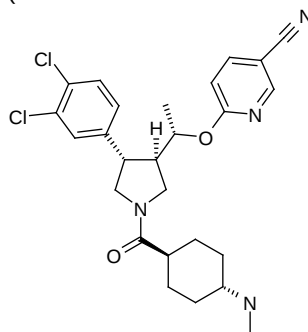
Condensación con arreglo al procedimiento general I:

- compuesto intermedio de pirrolidina: 6-((SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi}-nicotinonitrilo (VII-B-2)

- 5 - ácido carboxílico: ácido trans-4-tert-butoxycarbonilamino-ciclohexanocarboxílico (producto comercial), EM-ES m/e = 587,2 (M+H⁺).

Ejemplo 44

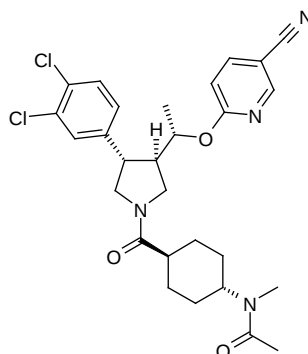
6-((SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metilamino-ciclohexanocarboxil)-pirrolidin-3-il]-etoxi}-nicotinonitrilo



- 10 A una solución agitada de {4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-ciano-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carboxil]-ciclohexil}-metil-carbamato de tert-butilo descrito en páginas anteriores (30 mg, 0,050 mmoles) en CH₂Cl₂ (4 ml) se le añade el TFA (1 ml). Pasada 1 hora se añade NaHCO₃ acuoso hasta pH = 8 y se extrae el producto con CH₂Cl₂. Se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄, obteniéndose el producto epigrafiado en forma de
- 15 aceite incoloro (25 mg, 98 %). EM-ES m/e = 500,9 (M+H⁺).

Ejemplo 45

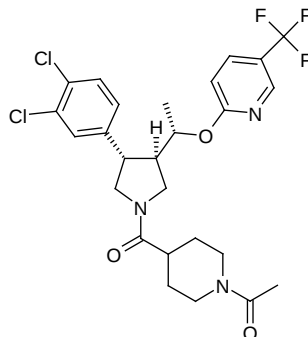
N-{4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-ciano-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carboxil]-ciclohexil}-N-metil-acetamida



- 20 Condensación con arreglo al procedimiento general I:
- compuesto intermedio de pirrolidina: 6-((SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi}-nicotinonitrilo (VII-B-2)
- 25 - ácido carboxílico: ácido 4-(acetil-metil-amino)-ciclohexanocarboxílico (descrito en JP-2006/298909), EM-ES m/e = 542,9 (M+H⁺).

Ejemplo 46

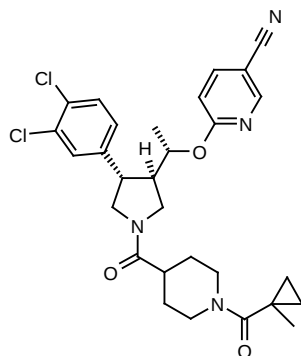
1-(4-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-trifluormetil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidina-1-carbonil)-piperidin-1-il)-etanona



- 5 Condensación con arreglo al procedimiento general I:
 - compuesto intermedio de pirrolidina: 2-((SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-5-trifluormetil-piridina (VII-B-3)
 - ácido carboxílico: ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico (producto comercial),
 10 EM-ES m/e = 558,1 (M+H⁺).

Ejemplo 47

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



- 15 Condensación con arreglo al procedimiento general I:
 - compuesto intermedio de pirrolidina: 6-((SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi)-nicotinonitrilo (VII-B-2)
 - ácido carboxílico: ácido 1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidina-4-carboxílico (descrito a continuación), EM-ES
 20 m/e = 592,0 (M+H⁺).

ácido 1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidina-4-carboxílico:

a) 1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo

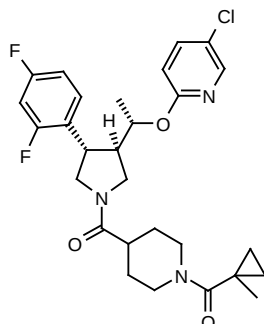
- A una solución agitada de ácido 1-metil-ciclopropanocarboxílico (14,4 g, 0,144 moles) en 200 ml de CH₂Cl₂ se le añaden 27,10 g (0,141 moles) de EDC, 19,10 g (0,141 g) de HOBT y Et₃N (35,93 ml, 0,259 moles). Después de una hora a t.amb. se añade el piperidina-4-carboxilato de etilo (18,90 g, 0,120 moles). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche, después se vierte sobre agua y se extrae con CH₂Cl₂. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Por cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H = 1:1) se obtienen 26,1 g (92 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo.

30 b) ácido 1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidina-4-carboxílico

- A una solución agitada de 1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo (26,09 g, 0,109 moles) en 500 ml de una mezcla de THF, EtOH y H₂O (1/1/1) se le añade el LiOH.H₂O (6,86 g, 0,163 moles). Después de una hora a t.amb. se evapora el disolvente y se recoge el residuo en CH₂Cl₂ y se lava la fase orgánica con HCl acuoso 1M. Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄ y se concentran con vacío, obteniéndose 19,8 g (86%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM-ES m/e = 212,1 (M+H⁺).

Ejemplo 48

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



5 Condensación con arreglo al procedimiento general I:

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

- ácido carboxílico: ácido 1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidina-4-carboxílico (descrito a continuación), EM-ES m/e = 532,2(M+H⁺).

10

ácido 1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidina-4-carboxílico:

a) 1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo

A una solución agitada del ácido 1-metil-ciclopropanocarboxílico (14,4 g, 0,144 moles) en 200 ml de CH₂Cl₂ se le añaden 27,10 g (0,141 moles) de EDC, 19,10 g (0,141 g) de HOBT y Et₃N (35,93 ml, 0,259 moles). Después de una hora a t.amb. se añade el piperidina-4-carboxilato de etilo (18,90 g, 0,120 moles). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche, después se vierte sobre agua y se extrae con CH₂Cl₂. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Por cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H = 1:1) se obtienen 26,1 g (92 %) del compuesto

15

epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo.

20

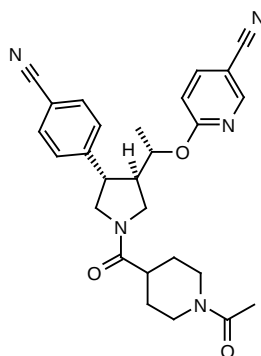
b) ácido 1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidina-4-carboxílico

A una solución agitada de 1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo (26,09 g, 0,109 moles) en 500 ml de una mezcla de THF, EtOH y H₂O (1/1/1) se le añade el LiOH.H₂O (6,86 g, 0,163 moles). Después de una hora a t.amb. se evapora el disolvente, se recoge el residuo en CH₂Cl₂ y se lava la fase orgánica con HCl acuoso 1M. Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄ y se concentran con vacío, obteniéndose 19,8 g (86%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM-ES m/e = 212,1 (M+H⁺).

25

Ejemplo 49

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



30

Condensación con arreglo al procedimiento general I:

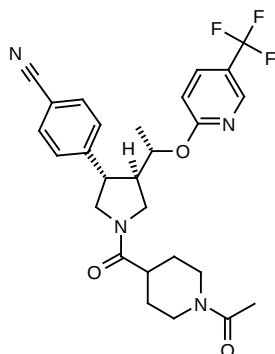
- compuesto intermedio de pirrolidina: 6-[(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(4-ciano-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi]-nicotinonitrilo (VII-B-5)

- ácido carboxílico: ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico (producto comercial), EM-ES m/e = 472,3 (M+H⁺).

35

Ejemplo 50

4-{{(3SR,4RS)-1-(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-4-[(SR)-1-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-3-il}-benzonitrilo

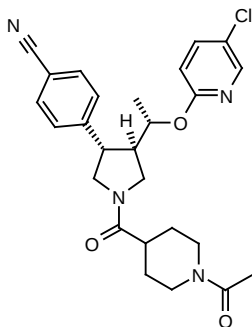


Condensación con arreglo al procedimiento general I:

- 5 - compuesto intermedio de pirrolidina: 4-{{(3SR,4RS)-4-[1-((SR)-5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-3-il}-benzonitrilo (VII-B-6)
 - ácido carboxílico: ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico (producto comercial),
 EM-ES m/e = 515,3 (M+H⁺).

Ejemplo 51

4-{{(3SR,4RS)-1-(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-4-[(SR)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-3-il}-benzonitrilo

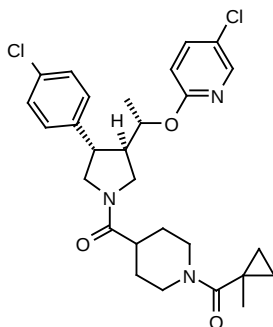


Condensación con arreglo al procedimiento general I:

- 15 - compuesto intermedio de pirrolidina: 4-{{(3SR,4RS)-4-[1-((SR)-5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-3-il}-benzonitrilo (VII-B-7)
 - ácido carboxílico: ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico (producto comercial),
 EM-ES m/e = 481,2 (M+H⁺).

Ejemplo 52

- 20 {{(3S,4R)-3-(4-cloro-fenil)-4-[(S)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidin-4-il]-metanona



Condensación con arreglo al procedimiento general I:

- compuesto intermedio de pirrolidina: 5-cloro-2-{{(S)-1-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi}-piridina (VII-B-8)

- ácido carboxílico: ácido 1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidina-4-carboxílico (descrito a continuación), EM-ES m/e = 530,1 (M+H⁺).

ácido 1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidina-4-carboxílico:

a) 1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo

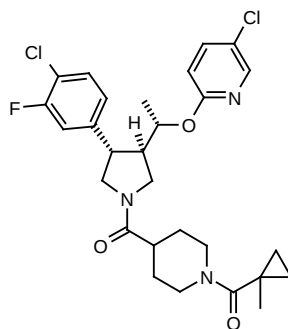
A una solución agitada del ácido 1-metil-ciclopropanocarboxílico (14,4 g, 0,144 moles) en 200 ml de CH₂Cl₂ se le añaden 27,10 g (0,141 moles) de EDC, 19,10 g (0,141 moles) de HOBt y Et₃N (35,93 ml, 0,259 moles). Después de una hora a t.amb. se añade el piperidina-4-carboxilato de etilo (18,90 g, 0,120 moles). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche, después se vierte sobre agua y se extrae con CH₂Cl₂. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Por cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H = 1:1) se obtienen 26,1 g (92 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo.

b) ácido 1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidina-4-carboxílico

A una solución agitada de 1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo (26,09 g, 0,109 moles) en 500 ml de una mezcla de THF, EtOH y H₂O (1/1/1) se le añade el LiOH.H₂O (6,86 g, 0,163 moles). Después de una hora a t.amb. se evapora el disolvente, se recoge el residuo en CH₂Cl₂ y se lava la fase orgánica con HCl acuoso 1M. Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄ y se concentran con vacío, obteniéndose 19,8 g (86%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM-ES m/e = 212,1 (M+H⁺).

Ejemplo 53

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



Condensación con arreglo al procedimiento general I:

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

- ácido carboxílico: ácido 1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidina-4-carboxílico (descrito a continuación), EM-ES m/e = 548,2 (M+H⁺).

ácido 1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidina-4-carboxílico:

a) 1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo

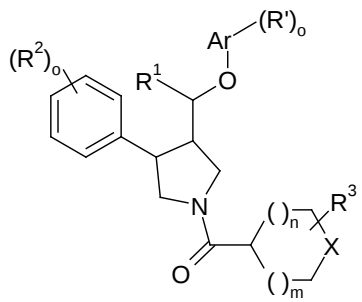
A una solución agitada del ácido 1-metil-ciclopropanocarboxílico (14,4 g, 0,144 moles) en 200 ml de CH₂Cl₂ se le añaden 27,10 g (0,141 moles) de EDC, 19,10 g (0,141 moles) de HOBt y Et₃N (35,93 ml, 0,259 moles). Después de una hora a t.amb. se añade el piperidina-4-carboxilato de etilo (18,90 g, 0,120 moles). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche, después se vierte sobre agua y se extrae con CH₂Cl₂. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Por cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H = 1:1) se obtienen 26,1 g (92 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo.

b) ácido 1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidina-4-carboxílico

A una solución agitada de 1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidina-4-carboxilato de etilo (26,09 g, 0,109 moles) en 500 ml de una mezcla de THF, EtOH y H₂O (1/1/1) se le añade el LiOH.H₂O (6,86 g, 0,163 moles). Después de una hora a t.amb. se evapora el disolvente, se recoge el residuo en CH₂Cl₂ y se lava la fase orgánica con HCl acuoso 1M. Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄ y se concentran con vacío, obteniéndose 19,8 g (86%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM-ES m/e = 212,1 (M+H⁺).

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general I



en la que

R¹ es hidrógeno o alquilo inferior;

R² es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o es halógeno o CN, y puede ser independiente de su aparición si o es el número 2;

Ar es arilo o heteroarilo;

R' es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, halógeno, ciano o alquilo C₁-C₈ sustituido por halógeno;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈ o hidroxilo;

X es -CH(R⁴)-, -N(R⁴)- u -O-;

R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, =O, alquilo C₁-C₈, alquino C₂-C₄, -S(O)₂-alquilo C₁-C₈, -C(O)-alquilo C₁-C₈, -C(O)CH₂O-alquilo C₁-C₈, -CH₂CN, -C(O)CH₂CN, -C(O)-cicloalquilo C₃-C₇, dicho grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido por ciano, alquilo C₁-C₈, uno o dos átomos de halógeno, =O o por amino, o es -C(O)O-alquilo C₁-C₈, -NH-alquilo C₁-C₈, -NRC(O)O-alquilo C₁-C₈, -NRC(O)-alquilo C₁-C₈ o -CH₂O-alquilo C₁-C₈; y

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, -S(O)₂-alquilo C₁-C₈, -C(O)-alquilo C₁-C₈, -C(O)CH₂-O-alquilo C₁-C₈, -CH₂CN, -C(O)CN, -C(O)CH₂CN, -C(O)-cicloalquilo C₃-C₇, dicho grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido por ciano, alquilo C₁-C₈, uno o dos átomos de halógeno, =O o por amino, o es -C(O)O-alquilo C₁-C₈ o -CH₂O-alquilo C₁-C₈;

R es hidrógeno o alquilo C₁-C₈; o

R³ y R⁴ junto con los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un anillo no aromático de cinco o seis eslabones o

R³ y R⁴ junto con el nitrógeno y los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un anillo no aromático de cinco o seis eslabones;

m es el número 0, 1 ó 2 si n es el número 0; o

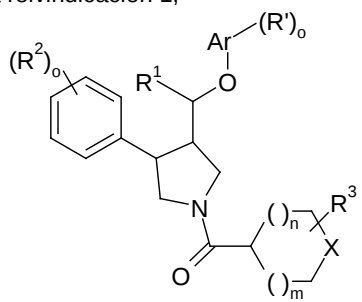
m es el número 0 ó 1 si n es el número 1;

n es el número 0 ó 1;

o es el número 0, 1, 2 ó 3;

o sus sales farmacéuticamente activas, mezclas racémicas, enantiómeros, isómeros ópticos o formas tautómeras.

2. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1,



en la que

R¹ es alquilo C₁-C₈;

R² es halógeno o CN, y puede ser independiente de su aparición si o es el número 2;

Ar es heteroarilo;

R' es halógeno, ciano o alquilo C₁-C₈ sustituido por halógeno;

R³ es hidrógeno o hidroxilo;

X es -CH(R⁴)-, -N(R⁴)- u -O-;

R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, =O, alquilo C₂-C₄, -S(O)₂-alquilo C₁-C₈, o es -NH-alquilo C₁-C₈, -NRC(O)O-alquilo C₁-C₈, -NRC(O)-alquilo C₁-C₈ o -CH₂O-alquilo C₁-C₈; y

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, -S(O)₂-alquilo C₁-C₈, -C(O)-alquilo C₁-C₈, -C(O)CH₂-O-alquilo C₁-C₈, -CH₂CN, -C(O)CH₂CN, -C(O)-cicloalquilo C₃-C₇, dicho grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido por ciano, alquilo C₁-C₈, uno o dos átomos de halógeno, =O o por amino, o es -C(O)O-alquilo C₁-C₈;

R es hidrógeno o alquilo C₁-C₈; o

m es el número 0, 1 ó 2 si n es el número 0; o

m es el número 0 ó 1 si n es el número 1;

n es el número 0 ó 1;

o es el número 1 ó 2;

o sus sales farmacéuticamente activas, mezclas racémicas, enantiómeros, isómeros ópticos o formas tautómeras.

3. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 2, en la que Ar es piridinilo.

4. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 3, en la que X es -CH(R⁴)-.

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

{4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-ciclohexil}-
carbamato de metilo

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

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

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

{4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-ciano-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-ciclohexil}-metil-
carbamato de tert-butilo

{4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-ciano-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-ciclohexil}-carbamato
de tert-butilo o

N-{4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-ciano-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-ciclohexil}-N-metil-
acetamida.

6. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 3, en la que X es -N(R⁴)-.

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

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

6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi}-nicotinonitrilo

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

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

4-[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-ciano-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina-1-carbonil]-piperidina-1-
carboxilato de tert-butilo

6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-(1-ciclopropanocarbonil-piperidina-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi}-
nicotinonitrilo

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

6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-[1-(1-amino-ciclopropanocarbonil)-piperidina-4-carbonil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-
etoxi}-nicotinonitrilo

6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidina-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi}-
nicotinonitrilo

6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(3-oxo-
ciclobutanocarbonil)-piperidina-4-carbonil]-pirrolidin-3-il]-etoxi}-nicotinonitrilo

6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(1-propionil-piperidina-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-etoxi}-nicotinonitrilo

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

6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidina-4-carbonil]-pirrolidin-3-il]-etoxi}-
nicotinonitrilo

1-{4-[(3RS,4SR)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidina-1-carbonil]-
piperidin-1-il}-etanona

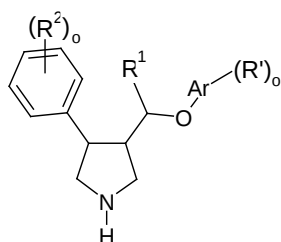
6-{(SR)-1-[(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidina-4-carbonil]-pirrolidin-3-il]-
etoxi}-nicotinonitrilo

[(3RS,4SR)-3-[(SR)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-4-(2,4-difluor-fenil)-pirrolidin-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidin-4-il]-metanona
 {(3S,4R)-3-(4-cloro-fenil)-4-[(S)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidin-4-il]-metanona o
 {(3S,4R)-3-(4-cloro-3-fluor-fenil)-4-[(S)-1-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidin-4-il]-metanona.

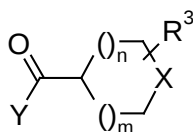
8. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 3, en el que X es -O-.

9. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 8, dicho compuesto es la {(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(SR)-1-(5-trifluormetil-piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il}-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidin-4-il]-metanona.

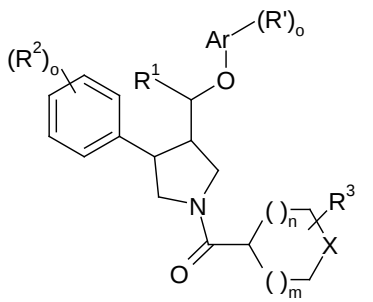
10. Un proceso para obtener un compuesto de la fórmula I definida en la reivindicación 1, dicho proceso consiste en:
 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un cloruro de ácido o con un ácido carboxílico idóneos de la fórmula

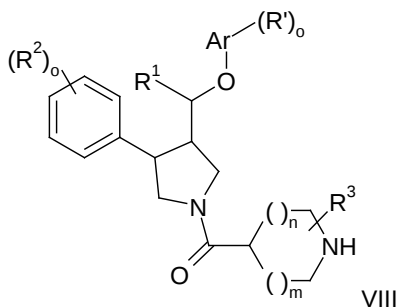


en la que Y es halógeno o hidroxilo, para obtener un compuesto de la fórmula



en la que los sustituyentes R¹, R², R', R³, X y Ar y los subíndices o, n y m tienen los significados definidos en la reivindicación 1,

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

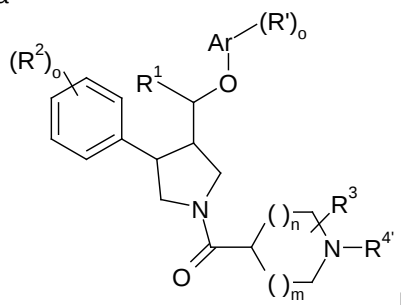


con un compuesto de la fórmula

$R^{4'}-Z$

en la que Z es halógeno,

para formar un compuesto de la fórmula



en la que los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , $R^{4'}$, R^1 , Ar y los subíndices o, n y m tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

11. Un medicamento que contiene uno mas compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, y excipientes farmacéuticamente aceptables.

12. Un medicamento según la reivindicación 11 para uso en el tratamiento de la depresión, del dolor, de la psicosis, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, ansiedad y trastorno de hiperactividad con deficiencia de atención (ADHD).

13. El uso de un compuesto reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de depresión, dolor, psicosis, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, ansiedad y trastorno de hiperactividad con deficiencia de atención (ADHD).