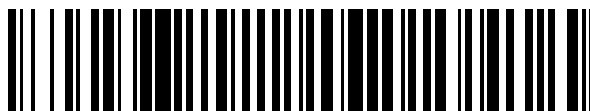


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 129**

51 Int. Cl.:

C07D 205/04	(2006.01)	C07D 417/06	(2006.01)
C07D 207/08	(2006.01)	C07D 417/14	(2006.01)
C07D 211/30	(2006.01)	C07D 451/02	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01)	C07D 487/04	(2006.01)
C07D 401/10	(2006.01)	A61K 31/4523	(2006.01)
C07D 403/06	(2006.01)	A61P 25/24	(2006.01)
C07D 403/14	(2006.01)		
C07D 405/06	(2006.01)		
C07D 409/06	(2006.01)		
C07D 409/14	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2007 E 10190446 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2013 EP 2354124**

54 Título: **Derivados de heteroaril-pirrolidinil- y -piperidinil-cetona**

30 Prioridad:

19.12.2006 US 875969 P
19.10.2007 US 999561 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.04.2013

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

IYER, PRAVIN;
LIN, CLARA JEOU JEN;
LUCAS, MATTHEW C.;
LYNCH, STEPHEN M.;
MADERA, ANN MARIE;
OZBOYA, KEREM EROL;
SCHOENFELD, RYAN CRAIG y
WEIKERT, ROBERT JAMES

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

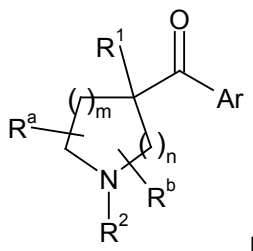
ES 2 401 129 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de heteroaril-pirrolidinil-y-piperidinil-cetona

5 Esta invención se refiere a compuestos de heteroaril-pirrolidinil- y -piperidinil-cetona de la fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

m es 1

10 n es 1;

Ar es: fenilo opcionalmente sustituido,

cuyos sustituyentes opcionales pueden comprender uno, dos o tres grupos cada uno elegido independientemente entre:

halógeno

15 alquilo C₁₋₆;

halo-alquilo C₁₋₆;

halo- alcoxí C₁₋₆;

alcoxí C₁₋₆;

hidroxi;

20 hetero-alquilo C₁₋₆ elegido entre

hidroxi-alquilo C₁₋₆

alquilsulfonilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; y

alcoxí C₁₋₆-alquilo C₁₋₆;

ciano;

25 nitro;

amino;

N-alquilo C₁₋₆-amino.

N,N-di-alquilamino C₁₋₆ o

(alquil C₁₋₆)-sulfonilo, o

30 -C(O)R^o en donde R^o es:

alquilo C₁₋₆;

amino,

(alquil C₁₋₆)-amino, o

N,N-di-alquilamino C₁₋₆,

35 R¹ es:

alquilo C₁₋₆;

alquenilo C₂₋₆;

alquinilo C₂₋₆;

hetero-alquilo C₁₋₆;

40 halo-alquilo C₁₋₆;

halo-alquenilo C₂₋₆;

cicloalquilo C₃₋₇;

(cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆;

(alquil C₁₋₆)-(cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆;

45 alcoxí C₁₋₆;

alquilsulfonilo C₁₋₆;

alquilsulfanilo C₁₋₆;

heteroarilo;

heterociclil-alquilo C₁₋₆;

50 aril-alquilo C₁₋₃,

heteroaril-alquilo C₁₋₃,

ariloxi;

aril-alcoxí C₁₋₆;

heteroariloxi; o

55 heteroaril-alcoxí C₁₋₆;

R² es:

hidrógeno; y

R^a y R^b con independencia entre sí son hidrógeno.

5 La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas, a métodos de uso y a métodos de obtención de los compuestos recién mencionados. En concreto, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas con los inhibidores de reabsorción de monoaminas.

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

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

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

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

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

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

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

“Alquilo” significa un resto hidrocarburo saturado monovalente, lineal o ramificado, formado exclusivamente por átomos de carbono e hidrógeno, y que consta de uno a doce átomos de carbono.

5 “Alquilo inferior” significa un resto alquilo de uno a seis átomos de carbono, es decir alquilo C₁-C₆. Los ejemplos de restos alquilo incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, dodecilo y similares. “Alquilo ramificado” significa isopropilo, isobutilo, tert-butilo.

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

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

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

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

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

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

25 “Alquilsulfonilalquilo” significa un resto de la fórmula R^b-SO₂-R^a-, en la que R^a es alquilo y R^b es alquileo, ya definidos antes. Los ejemplos de restos alquilsulfonilalquilo incluyen a título ilustrativo el 3-metanosulfonilpropilo, 2-metanosulfoniletilo, 2-metanosulfonilpropilo y similares.

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

“Alquilsulfoniloxi” significa un resto de la fórmula R^a-SO₂-O-, en la que R^a es alquilo, ya definido antes.

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

“Alquilcarbonilamino” significa grupo de la fórmula -NR-C(O)-R', en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo ya definido antes.

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

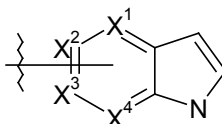
45 “Ariilo” significa un resto hidrocarburo cíclico aromático monovalente que contiene un anillo aromático mono-, bi- o tricíclico. El resto ariilo puede estar opcionalmente sustituido del modo que se define en esta descripción. Los ejemplos de restos ariilo incluyen, pero no se limitan a: fenilo opcionalmente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

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

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

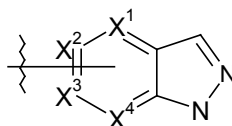
“Aralcoxi” significa un resto de la fórmula -OR, en la que R es un resto aralquilo ya definido antes.

“Azaindolilo” significa un grupo de la fórmula



60

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



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

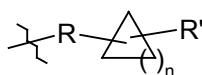
"Cianoalquilo" denota un resto de la fórmula $-R'-R''$, en la que R' es alquileo ya definido y R'' es ciano o nitrilo.

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

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

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

"Alquilocicloalquilalquilo" significa un resto de la fórmula



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

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

"Heteroalquilo" significa un resto alquilo ya definido antes, incluido un alquilo C_4-C_7 ramificado, en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno se han reemplazado por un sustituyente, elegido con independencia entre el grupo formado por $-OR^a$, $-NR^bR^c$ y $-S(O)_nR^d$ (en el que n es un número entero de 0 a 2), dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroalquilo es mediante un átomo de carbono, en el que R^a es hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; R^b y R^c con independencia entre sí son hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; y cuando n es 0, R^d es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo y cuando n es 1 ó 2, R^d es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino, monoalquilamino o dialquilamino. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a: 2-hidroxi-etilo, 3-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-1-hidroxi-metil-etilo, 2,3-dihidroxi-propilo, 1-hidroxi-metil-etilo, 3-hidroxi-butilo, 2,3-dihidroxi-butilo, 2-hidroxi-1-metil-propilo, 2-amino-etilo, 3-amino-propilo, 2-metil-sulfonil-etilo, aminosulfonil-metilo, aminosulfonil-etilo, aminosulfonil-propilo, metilaminosulfonil-metilo, metilaminosulfonil-etilo, metilaminosulfonil-propilo y similares.

"Heteroarilo" significa un resto monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos de anillo que tiene por lo menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo, elegidos entre N, O y S, los demás átomos del

anillo son C, dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroarilo será en un anillo aromático. El anillo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido del modo definido en esta descripción. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a: imidazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, tioenilo, furanilo, piranilo, piridilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopiranilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizínulo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepínulo, diazepínulo, acridínulo y similares.

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

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

15 “Haloalquilo” significa alquilo ya definido antes, en el que uno o varios hidrógenos se han sustituido por halógenos iguales o diferentes. Los ejemplos de haloalquilos incluyen al $-CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$, perfluoralquilo (p.ej. $-CF_3$) y similares.

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

25 “Hidroxiálquilo” denota un subgrupo de heteroaralquilo y significa en particular un resto alquilo ya definido antes que está sustituido por uno o varios, con preferencia uno, dos o tres grupos hidroxilo, con la condición de que el mismo átomo de carbono no lleva más de un grupo hidroxilo. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a: hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo.

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

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

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

“Grupo saliente” significa el grupo que tiene el significado asociado convencionalmente con este término en la química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable en condiciones de reacción de sustitución. Los

ejemplos de grupos salientes incluyen, pero no se limitan a: halógeno, alcano- o arilenosulfoniloxi, por ejemplo metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, tiometilo, bencenosulfoniloxi, tosiloxi y tieniloxi, dihalofosfinoiloxi, benciloxi opcionalmente sustituido, isopropiloxi, aciloxi y similares.

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

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

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

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

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

25 “Sales farmacéuticamente aceptables” de un compuesto significa sales que son farmacéuticamente aceptables, en el sentido recién definido y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales son: las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o las formadas con ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido alcanforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalenosulfónico, propiónico, salicílico, succínico, tartárico, p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético y similares; o las sales formadas cuando un protón ácido, presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, p.ej., un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables incluyen a la dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina y similares. Las bases inorgánicas aceptables son el hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato sódico e hidróxido sódico.

40 Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son las sales formadas con el ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sodio, potasio, calcio, cinc y magnesio. Se da por supuesto que todas las referencias a las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las formas de adición de disolvente (solvatos) y las formas cristalinas (polimorfos) definidas en esta descripción, de la misma sal de adición de ácido.

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

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

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

“Estados patológicos” asociados con la neurotransmisión de la serotonina y norepinefrina incluyen los trastornos depresivos y ansiolíticos, así como la esquizofrenia y otras psicosis, discinesias, adicción a las drogas, trastornos cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, los trastornos por déficit de atención, tales como el ADHD, la conductiva obsesiva-compulsiva, los ataques de pánico, las fobias sociales, los trastornos de ingestión de comida, tales como la obesidad, anorexia, bulimia y comilonas (“binge-eating”), el estrés, la hiperglucemia, hiperlipidemia, la diabetes no dependiente de insulina, trastornos manifestados en ataques o convulsiones, por ejemplo la epilepsia y el tratamiento de estados patológicos asociados con la lesión neurológica resultante de una apoplejía, traumatismo craneal, isquemia cerebral, lesión craneal, hemorragias, trastornos y estados patológicos del tracto urinario. Los “estados patológicos” asociados con la neurotransmisión de serotonina, la norepinefrina y/o la dopamina incluyen además los estados inflamatorios de un sujeto. Los compuestos de la invención son útiles para tratar la artritis, incluidos, pero sin limitarse a ellos, la artritis reumatoide, la espondiloartropatías, la artritis gotosa, la osteoartritis, el lupus sistémico eritematoso y la artritis juvenil, la osteoartritis, la artritis gotosa y otras condiciones artríticas.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

“Tratar” o “tratamiento” de un estado patológico incluye:

- (i) prevenir el estado patológico, es decir, conseguir que no se desarrollen los síntomas clínicos del mismo en un sujeto que puede estar expuesto o predispuesto a dicho estado patológico, pero que todavía no experimenta ni manifiesta los síntomas de tal estado.
- (ii) inhibir el estado patológico, es decir, interrumpir el desarrollo del estado patológico o de sus síntomas clínicos, o
- (iii) aliviar el estado patológico, es decir, conseguir la regresión temporal o permanente del estado patológico o de sus síntomas clínicos.

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

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

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

Los compuestos de la invención son compuestos de la fórmula I, ya descrita antes.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ar es: fenilo opcionalmente sustituido.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ar es: fenilo opcionalmente sustituido.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ar es: fenilo sustituido.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ar es: fenilo sustituido dos o tres veces.

Cuando Ar es fenilo que está opcionalmente sustituido, tales sustituyentes opcionales contienen uno, dos o tres grupos que se eligen con independencia entre sí entre:

- halógeno;
- alquilo C₁₋₆;
- halo-alquilo C₁₋₆;
- halo-alcoxi C₁₋₆;
- alcoxi C₁₋₆;
- hidroxi;
- hetero-alquilo C₁₋₆ elegido entre:
 - hidroxi-alquilo C₁₋₆;
 - (alquil C₁₋₆)-sulfonil-alquilo C₁₋₆; y
 - alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆;
- ciano;

- nitro;
 amino;
 N-(alquil C₁₋₆)-amino;
 N,N-di(alquil C₁₋₆)-amino;
 5 (alquil C₁₋₆)-sulfonilo; y
 -C(O)R^c, en el que R^c es:
 alquilo C₁₋₆;
 amino;
 10 (alquil C₁₋₆)-amino; o
 N,N-di(alquil C₁₋₆)-amino.

Cuando Ar es fenilo que está opcionalmente sustituido, dichos sustituyentes opcionales pueden contener uno o dos grupos que se eligen con independencia entre:

- 15 halógeno;
 amino;
 alquilo C₁₋₆;
 halo-alquilo C₁₋₆;
 alcoxi C₁₋₆;
 20 hidroxilo; y
 ciano.

Con preferencia, cuando Ar es fenilo que está opcionalmente sustituido, dichos sustituyentes opcionales pueden contener uno o dos grupos que se eligen con independencia entre halógeno, amino, alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆. En algunas formas de ejecución, Ar está sustituido una o dos veces por halógeno, con preferencia por flúor.

- 25 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ar es fenilo sustituido una, dos o tres veces por grupos elegidos con independencia entre:

- halógeno;
 amino;
 30 alquilo C₁₋₆;
 (alquil C₁₋₆)carbonilo;
 alquilsulfonilo C₁₋₆;
 halo-alquilo C₁₋₆;
 alcoxi C₁₋₆;
 35 halo-alcoxi C₁₋₆;
 alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆;
 hidroxilo o
 ciano.

- 40 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ar es fenilo sustituido dos o tres veces por grupos elegidos con independencia entre:

- halógeno;
 amino;
 alquilo C₁₋₆;
 45 halo-alquilo C₁₋₆;
 alcoxi C₁₋₆;
 hidroxilo; y
 ciano.

- 50 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ar es fenilo sustituido dos o tres veces por halógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ar es fenilo sustituido en las posiciones 3 y 4 y opcionalmente sustituido en la posición 2 ó 5, por grupos elegidos con independencia entre:

- 55 halógeno;
 amino;
 alquilo C₁₋₆;
 (alquil C₁₋₆)carbonilo;
 alquilsulfonilo C₁₋₆;
 halo-alquilo C₁₋₆;
 60 alcoxi C₁₋₆;
 halo-alcoxi C₁₋₆;
 alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆;
 hidroxilo;
 ciano.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ar es fenilo sustituido en las posiciones 3 y 4 y opcionalmente sustituido en la posición 2 ó 5, por grupos elegidos con independencia entre:

- 5 halógeno;
amino;
alquilo C₁₋₆;
halo-alquilo C₁₋₆;
10 alcoxi C₁₋₆;
hidroxi; y
ciano.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ar es fenilo sustituido en las posiciones 3 y 4 y opcionalmente sustituido en la posición 2 ó 5, por halógeno.

- 15 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ar es fenilo sustituido en las posiciones 3 y 4 y opcionalmente sustituido en la posición 2 ó 5, con halógeno o amino.

- 20 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ar es: 3,4-dicloro-fenilo; 4-metoxi-fenilo; 4-metil-fenilo; 4-fluor-fenilo; 3-cloro-fenilo; 4-cloro-fenilo; 4-yodo-fenilo; 4-ciano-fenilo; 4-isopropil-fenilo; 4-fenil-fenilo (bifenil-4-ilo); 4-(pirazol-3-il-fenilo); 4-cloro-3-metoxi-fenilo; 4-cloro-3-etil-fenilo; 4-cloro-3-ciano-fenilo; 4-cloro-3-fenil-fenilo (6-cloro-bifenil-3-ilo); 3-cloro-4-metoxi-fenilo; 3-cloro-4-metoximetil-fenilo; 3-cloro-4-hidroxi-fenilo; 3-cloro-4-metilsulfanil-fenilo; 3-cloro-4-metilsulfonil-fenilo; 4-acetil-3-cloro-fenilo; 4-cloro-3-fluor-fenilo; 4-cloro-3-ciclopropil-fenilo; 4-cloro-3-acetil-fenilo; 4-cloro-3-ciano-fenilo; 3-cloro-4-fluor-fenilo; 3-cloro-5-fluor-fenilo; 2,3-dicloro-fenilo; 3,5-dicloro-fenilo; 3,4-difluor-fenilo; 25 3,4-dibromo-fenilo; 3,4-di-ciano-fenilo; 3-cloro-4-metil-fenilo; 3-bromo-4-cloro-fenilo; 4-cloro-3-metil-fenilo; 4-cloro-3-trifluorometil-fenilo; 4-trifluorometil-fenilo; 4-trifluorometoxi-fenilo; 3,4,5-trifluor-fenilo; 3,4,5-tricloro-fenilo; 3,4-dicloro-5-fluor-fenilo; 3,4-dicloro-5-metil-fenilo; 4,5-dicloro-2-fluor-fenilo; 4-bromo-3-cloro-fenilo; 4-cloro-3-isopropoxi-fenilo; 3-(4-fluor-fenoxi)-fenilo; 4-amino-3-cloro-fenilo; 4-amino-3-fluor-fenilo; 4-bromo-3-metil-fenilo; 4-amino-3-cloro-5-fluor-fenilo; 2-amino-3,4-dicloro-fenilo; 4-bromo-3-cloro-5-fluor-fenilo; 3-cloro-5-fluor-4-hidroxi-fenilo; 4-cloro-3-fenoxi-fenilo; o 3-cloro-4-fenoxi-fenilo.

- 35 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ar es: 3,4-dicloro-fenilo; 4-cloro-3-fluor-fenilo; 3-cloro-4-fluor-fenilo; 3,4-difluor-fenilo; 3,4-dibromo-fenilo; 3-bromo-4-cloro-fenilo; 3,4,5-trifluor-fenilo; 3,4,5-tricloro-fenilo; 3,4-dicloro-5-fluor-fenilo; 4,5-dicloro-2-fluor-fenilo; 4-bromo-3-cloro-fenilo; 4-cloro-3-isopropoxi-fenilo; 4-amino-3-cloro-fenilo; 4-amino-3-fluor-fenilo; 4-amino-3-cloro-5-fluor-fenilo; 2-amino-3,4-dicloro-fenilo; o 4-bromo-3-cloro-5-fluor-fenilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ar es: 3,4-dicloro-fenilo; 3,4-dicloro-5-fluor-fenilo; 4-amino-3-cloro-fenilo; o 4-amino-3-cloro-5-fluor-fenilo.

- 40 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ar es 3,4-dicloro-fenilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ar es 3,4-dicloro-5-fluor-fenilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ar es 4-amino-3-cloro-fenilo.

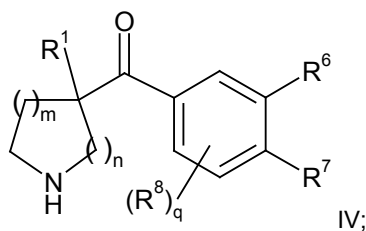
- 45 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ar es 4-amino-3-cloro-5-fluor-fenilo.

- 50 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, en las que Ar es fenilo opcionalmente sustituido, Ar es con preferencia fenilo sustituido una, dos o tres veces, y con mayor preferencia dos o tres veces, por uno cualquiera de halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxi o ciano.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, m es 1, n es 1, Ar es fenilo opcionalmente sustituido, R¹ es alquilo C₃₋₆ y R² es hidrógeno.

- 55 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R^a y R^b son hidrógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, los compuestos de interés pueden ser de la fórmula IV:



en la que:

q es el número 0 ó 1;

5 R^6 , R^7 y R^8 con independencia entre sí son:

- halógeno;
- amino;
- alquilo C_{1-6} ;
- (alquil C_{1-6})carbonilo;
- 10 alquilsulfonilo C_{1-6} ;
- halo-alquilo C_{1-6} ;
- alcoxi C_{1-6} ;
- halo-alcoxi C_{1-6} ;
- alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ;
- 15 hidroxilo o
- ciano;

y en la que m, n y R^1 tienen los significados definidos en la fórmula I.

20 En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV, R^6 , R^7 y R^8 con independencia entre sí son: halógeno; amino; alquilo C_{1-6} ; (alquil C_{1-6})carbonilo; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; halo-alcoxi C_{1-6} ; hidroxilo; o ciano.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV, uno de R^6 , R^7 y R^8 es amino y los demás son halógeno.

25 En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV, q es 1, uno de R^6 , R^7 y R^8 es amino y los demás son halógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV, q es 1 y R^6 , R^7 y R^8 son halógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV, q es 0, uno de R^6 y R^7 es amino y el otro es halógeno.

30 En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV, q es 0 y R^6 y R^7 son halógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV, uno de R^6 , R^7 y R^8 es flúor y los demás son cloro.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV, q es 1, uno de R^6 , R^7 y R^8 es amino y los demás son cloro o flúor.

35 En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV, q es 0.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV, q es 1.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV, R^6 , R^7 y R^8 son halógeno.

40 En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV, q es 1, R^7 es amino y R^6 y R^8 son con independencia flúor o cloro.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV, q es 0, R^7 es amino y R^6 es flúor o cloro.

45 En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, m es 1.

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, n es 1.

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, m es 1 y n es 1.

50 En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R^1 es:

- alquilo C_{1-6} ;
- alquenilo C_{1-6} ;
- 55 alquinilo C_{1-6} ;
- alcoxi C_{1-6} ;
- (cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-6} ;

hetero-alquilo C₁₋₆;
halo-alquilo C₁₋₆;
aril-alquilo C₁₋₃,
heteroaril-alquilo C₁₋₃,

5 En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es:

alquilo C₁₋₆;
alqueno C₁₋₆;
aril-alquilo C₁₋₃.

10 En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es:

alquilo C₃₋₆;
haloalquilo C₃₋₆;
(cicloalquilo C₃₋₆)-alquilo C₁₋₃;
(alcoxi C₁₋₂)-alquilo C₁₋₃;
(alquil C₁₋₂)-(cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₃;
bencilo.

20 En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las I o IV, R¹ es: n-propilo; isopropilo; tert-butilo; n-butilo; isobutilo; n-pentilo; isopentilo; 2,2-dimetil-propilo; 3,3-dimetil-butilo; ciclopentilo; ciclopropil-metilo; ciclobutil-metilo; ciclopentil-metilo; ciclohexil-metilo; ciclopropil-etilo; ciclohexil-etilo; 2-(1-metil-ciclopropil)-etilo; 3-(1-metil-ciclopropil)-etilo; 3,3,3-trifluor-propilo; 4,4,4-trifluor-butilo; 3,3-difluor-alilo; bencilo; pirazin-2-il-metilo; tiazol-4-il-metilo; pirazol-1-il-metilo; metoxi-metilo; etoxi-metilo; isopropoxi-metilo; 2-metoxi-etilo; 2-etoxi-etilo; 3-metoxi-3-metil-butilo; 3-etanosulfonil-metilo; o tetrahidropiran-4-ilmetilo.

30 En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es: n-propilo; isopropilo; tert-butilo; n-butilo; isobutilo; n-pentilo; isopentilo; 2,2-dimetil-propilo; 3,3-dimetil-butilo; ciclopentilo; ciclopropil-metilo; ciclobutil-metilo; ciclopentil-metilo; ciclohexil-metilo; ciclopropil-etilo; ciclohexil-etilo; 2-(1-metil-ciclopropil)-etilo; 3-(1-metil-ciclopropil)-etilo; 3,3,3-trifluor-propilo; o 4,4,4-trifluor-butilo.

35 En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es: n-propilo; isopropilo; tert-butilo; n-butilo; isobutilo; isopentilo; 2,2-dimetil-propilo; 3,3-dimetil-butilo; ciclopentilo; ciclopropil-metilo; ciclobutil-metilo; ciclopentil-metilo; ciclohexil-metilo; ciclopropil-etilo; ciclohexil-etilo; 2-(1-metil-ciclopropil)-etilo; o 3-(1-metil-ciclopropil)-etilo.

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, en las que R¹ es heteroaril-alquilo C₁₋₃, heteroariloxi, heteroaril-alcoxi C₁₋₆, la porción heteroarilo puede ser piridinilo, pirazinilo, tiazolilo o pirazolilo.

40 En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es: alquilo C₁₋₆; aril-alquilo C₁₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆; hetero-alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; o (alquil C₁₋₆)-(cicloalquil C₁₋₃)-alquilo C₁₋₆.

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es: alquilo C₁₋₆; aril-alquilo C₁₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆; o (alquil C₁₋₆)-(cicloalquilo C₁₋₃)-alquilo C₁₋₆.

45 En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es alquilo C₃₋₆.

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es alqueno C₃₋₆.

50 En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es alquino C₃₋₆.

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es alcoxi C₂₋₆.

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆.

55 En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es cicloalquilo C₃₋₇.

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es (alquil C₁₋₆)-(cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆.

60 En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es hetero-alquilo C₁₋₆.

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es heterocicil-alquilo C₁₋₆.

ES 2 401 129 T3

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es heterociclil-alquilo C₁₋₆ elegido entre tetrahidropiranilmetilo, tetrahydrofuranilmetilo y piperidinilmetilo.

5 En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es tetrahidropiranilmetilo.

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es hetero-alquilo C₁₋₆ elegido entre:
 hidroxil-alquilo C₁₋₆;
 (alquil C₁₋₆)-sulfonil-alquilo C₁₋₆;
 10 (alquil C₁₋₆)-sulfanil-alquilo C₁₋₆; y
 alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es hidroxil-alquilo C₁₋₆.

15 En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es (alquil C₁₋₆)-sulfonil-alquilo C₁₋₆.

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es (alquil C₁₋₆)-sulfanil-alquilo C₁₋₆.

20 En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es halo-alquilo C₁₋₆.

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es heteroalquilo C₁₋₆.
 xxx

25 En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es aril-alquilo C₁₋₃.

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es heteroaril-alquilo C₁₋₃.

30 En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es heteroaril-alquilo C₁₋₃ elegido entre
 piridinil-alquilo C₁₋₃, pirazinil-alquilo C₁₋₃,
 tiazolil-alquilo C₁₋₃ y pirazolil-alquilo C₁₋₃.

35 En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo o isopentilo.

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es n-propilo.

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es isopropilo.

40 En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es n-butilo.

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es isobutilo.

45 En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es tert-butilo.

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es n-pentilo.

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es isopentilo.

50 En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es 2,2-dimetil-propilo.

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es 3,3-dimetil-butilo.

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es ciclopropil-metilo.

55 En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es 2-(1-metil-ciclopropil)-etilo.

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es 3-(1-metil-ciclopropil)metilo.

60 En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es:

B
 encilo;
 tiazolilmetilo;
 pirazinilmetilo;

fenilo opcionalmente sustituido; o alquilo C₁₋₆.

- 5 En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es:
Bencilo o alquilo C₃₋₆.

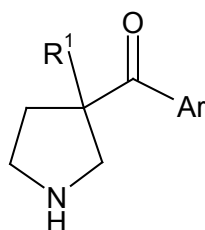
En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es bencilo.

- 10 En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es alquilo C₃₋₆.

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es feniletilo.

- 15 En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas I o IV, R¹ es heteroaril-alquilo C₁₋₆, elegido entre tiazolilmetilo y pirazolilmetilo.

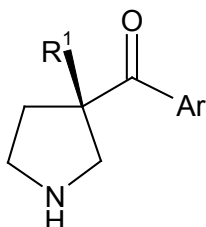
En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, los compuestos de interés pueden ser más en concreto de la fórmula VI:



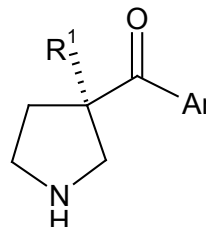
VI;

- 20 en la que Ar y R¹ tienen los significados definidos en la fórmula I.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VI, los compuestos de interés pueden ser más en concreto de la fórmula VIa o fórmula VIb:



VIa;



VIb;

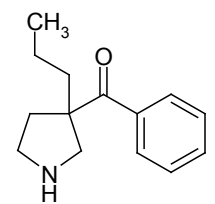
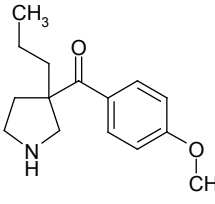
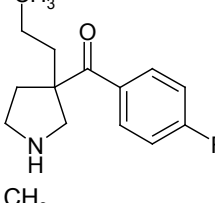
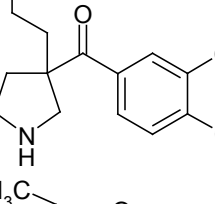
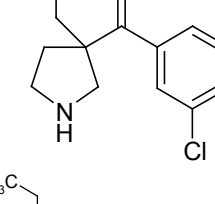
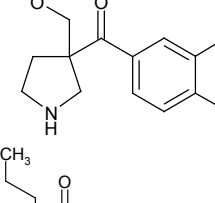
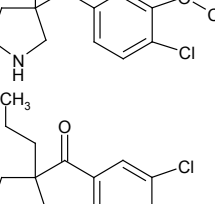
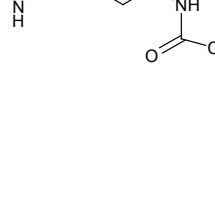
- 25 en las que Ar y R¹ tienen los significados definidos en la fórmula I.

Los compuestos representativos con arreglo a los métodos de la invención se recogen en la tabla 1. Los puntos de fusión (°C) de la tabla 1 son los de las sales clorhidrato, a menos que se indique otra cosa.

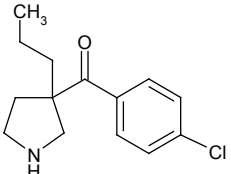
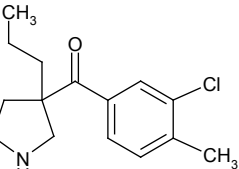
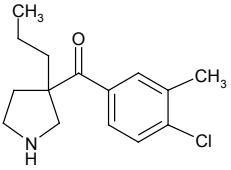
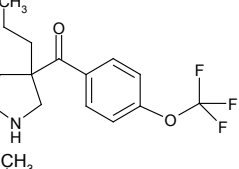
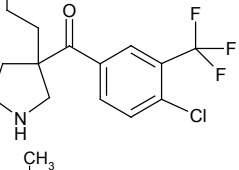
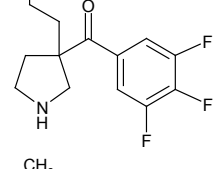
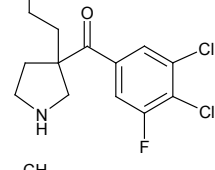
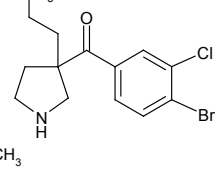
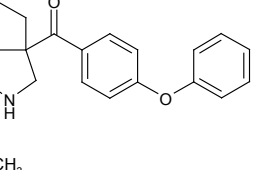
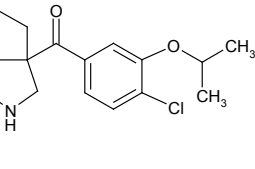
30

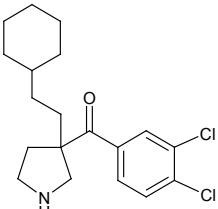
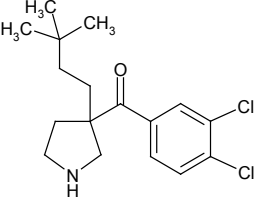
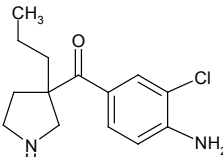
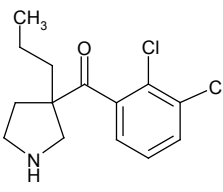
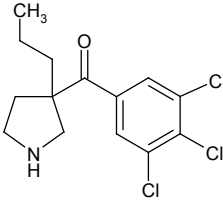
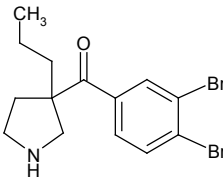
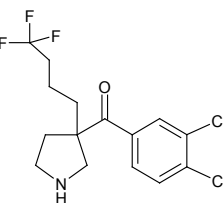
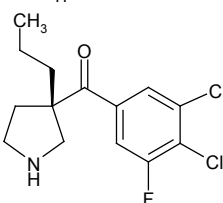
Tabla 1

Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
13		(3-bencil-pirrolidin-3-il)-(3,4-dicloro-fenil)-metanona	334	8,42	8,04	7,69

33		fenil-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	218	7,33	5,77	5,73
36		(4-metoxi-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	248	8,34	5,99	
37		(4-fluor-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	236	7,36	5,93	5,73
43		(3,4-dicloro-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	286	9,03	7,95	7,06
45		(3-cloro-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	252	7,85	7	6,52
100		(3,4-dicloro-fenil)-(3-etoximetil-pirrolidin-3-il)-metanona	303	8,96	7,49	7,27
103		(4-cloro-3-metoxi-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	282	9,32	7	6,02
104		N-[2-cloro-4-(3-propil-pirrolidina-3-carbonil)-fenil]-acetamida	309	7,64	5,76	5,92

106		(3-cloro-4-metoxi-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	282	9,04	6,32	5,73
107		(3,4-dicloro-fenil)-((S)-3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	136,6- 138,2	9,41	7,73	7,54
108		(3,4-dicloro-fenil)-((R)-3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	287	7,25	6,28	6,32
109		(4-cloro-3-fluor-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	270	8,62	7,14	6,56
110		(3-cloro-4-fluor-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	270	8,14	6,64	6,47
111		(3,5-dicloro-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	287	7,74	7,6	
112		(3,4-difluor-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	254	7,88	6	
113		(3,4-dicloro-fenil)-(3-isopropoximetil-pirrolidin-3-il)-metanona	317	9,26	8,11	7,51
114		(3-butil-pirrolidin-3-il)-(3,4-dicloro-fenil)-metanona	301	8,96	8,1	7,76

115		(4-cloro-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	252	8,16	6,82	6,31
116		(3-cloro-4-metil-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	266	9	7,24	6,96
118		(4-cloro-3-metil-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	266	8,96	7,44	6,9
119		(3-propil-pirrolidin-3-il)-(4-trifluorometoxi-fenil)-metanona	302	8,43		5,27
120		(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	320	9,03	6,25	5,91
121		(3-propil-pirrolidin-3-il)-(3,4,5-trifluor-fenil)-metanona	172,0-173,5	7,2	6,18	
122		(3,4-dicloro-5-fluor-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	305	8,79	7,13	7,46
124		(4-bromo-3-cloro-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	331	9,4	7,71	7,83
125		(4-fenoxi-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	310	7,5	6,08	6,1
126		(4-cloro-3-isopropoxi-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	310	8,84	6,28	5,32

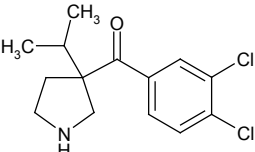
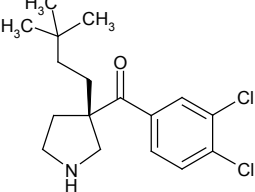
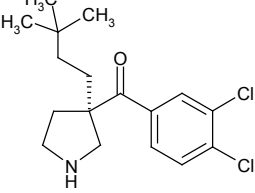
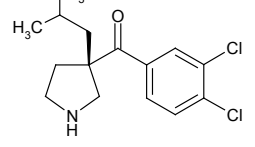
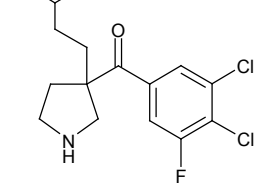
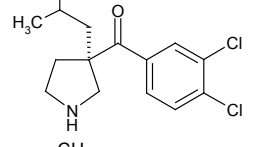
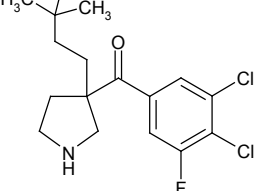
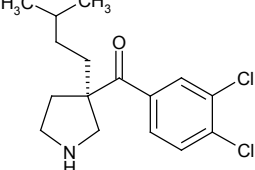
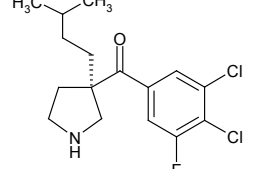
128		[3-(2-ciclohexil-etil)-pirrolidin-3-il]-[3,4-dicloro-fenil]-metanona	355	8,42	7,24	7,66
130		(3,4-dicloro-fenil)-[3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	152,5-154,0	8,58	8,17	8,16
131		(4-amino-3-cloro-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	81,0-82,0	8,4	7,24	6,86
132		(2,3-dicloro-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	287	8,78	7,74	6,83
133		(3-propil-pirrolidin-3-il)-(3,4,5-tricloro-fenil)-metanona	174,0-175,0	8,97	7,48	6,4
134		(3,4-dibromo-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	82,5-83,0	9,18	7,82	7,64
135		(3,4-dicloro-fenil)-[3-(4,4,4-trifluor-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	355	8,91	8,14	7,1
136		(3,4-dicloro-5-fluor-fenil)-((S)-3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	149,5-150,5	8,96	7,7	7,37

137		(3,4-dicloro-5-fluor-fenil)- ((R)-3-propil-pirrolidin-3-il)- metanona	305	7,58	6,27	6,36
138		(4-cloro-3-etil-fenil)-(3- propil-pirrolidin-3-il)-me- tanona	280	8,77	6,95	
139		(3-bromo-4-cloro-fenil)-(3- propil-pirrolidin-3-il)-meta- nona	331	9,21	7,52	7,32
140		(3-ciclopropilmetil-pirrolidin- 3-il)-(3,4-dicloro-fenil)- metanona	299	8,98	7,59	7,12
141		(3,4-dicloro-fenil)-[3- (tetrahidro-piran-4-ilmetil)- pirrolidin-3-il]-metanona	186,0- 187,0	8,96	8,04	7,56
142		(4-bromo-3-metil-fenil)-(3- propil-pirrolidin-3-il)-meta- nona	311	9,06	7,47	6,72
144		(4-amino-3-cloro-5-fluor- fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)- metanona	65,0-67,0	7,6	8,07	7,62
146		(4-bromo-3-cloro-5-fluor- fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)- metanona	349	9,08	7,55	7,38
147		(3-butil-pirrolidin-3-il)-(3,4- dicloro-5-fluor-fenil)- metanona	319	8,86	7,87	7,58

ES 2 401 129 T3

148		((R)-3-butil-pirrolidin-3-il)- (3,4-dicloro-5-fluor-fenil)- metanona	129,0- 130,0	7,5	6,76	6,85
149		((S)-3-butil-pirrolidin-3-il)- (3,4-dicloro-5-fluor-fenil)- metanona	319	9,1	8,16	7,82
150		((S)-3-butil-pirrolidin-3-il)- (3,4-dicloro-fenil)-metanona	154,7- 155,5	9,41	8,58	8,02
151		((R)-3-butil-pirrolidin-3-il)- (3,4-dicloro-fenil)-metanona	153,8- 154,8	7,5	7	6,61
152		(3,4-dicloro-2-hidroxi-fenil)- (3-propil-pirrolidin-3-il)- metanona	180,0- 181,0	7,79	6,97	5,77
155		(3-butil-pirrolidin-3-il)-(3- cloro-5-fluor-4-hidroxi-fenil)- metanona	300	6,6	5,36	5,32
159		(3,4-dicloro-fenil)-(3-iso- butil-pirrolidin-3-il)-me- tanona	301	9,27	8,09	7,46
160		(3,4-dicloro-5-fluor-fenil)-(3- isobutil-pirrolidin-3-il)- metanona	319	9,1	7,59	7,58
165		(3,4-dicloro-fenil)-[(S)-3-(3- metil-butil)-pirrolidin-3-il]- metanona	315	8,92	8,38	8,21

ES 2 401 129 T3

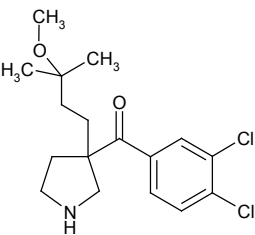
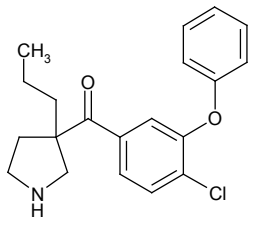
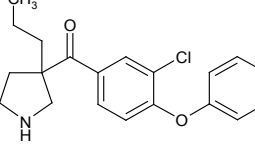
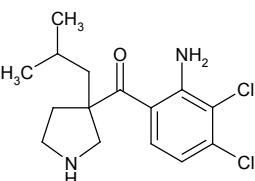
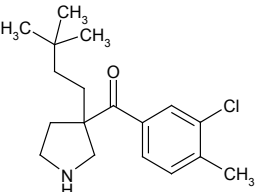
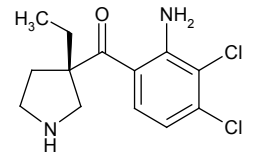
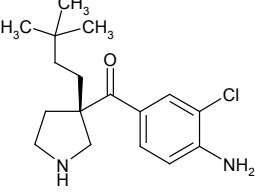
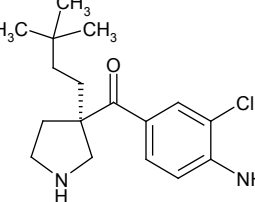
166		(3,4-dicloro-fenil)-(3-isopropil-pirrolidin-3-il)-metanona	287	8,78	6,68	6,38
172		(3,4-dicloro-fenil)-[(S)-3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	190,0- 191,0	8,96	8,39	8,44
173		(3,4-dicloro-fenil)-[(R)-3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	188,0- 189,0	7,37	7,42	6,99
174		(3,4-dicloro-fenil)-((S)-3-isobutil-pirrolidin-3-il)-metanona	167,5- 168,5	9,52	8,17	7,85
175		(3,4-dicloro-5-fluor-fenil)-[3-(3-metil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	333	8,58	8,08	7,84
176		(3,4-dicloro-fenil)-((R)-3-isobutil-pirrolidin-3-il)-metanona	166,5- 167,5	7,58	6,99	6,78
177		(3,4-dicloro-5-fluor-fenil)-[3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	347	8,4	7,98	7,98
178		(3,4-dicloro-fenil)-[(R)-3-(3-metil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	154,0- 155,0	7,09	7,01	6,28
179		(3,4-dicloro-5-fluor-fenil)-[(R)-3-(3-metil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	119,0- 120,0	6,86	6,6	6,31

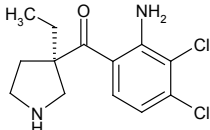
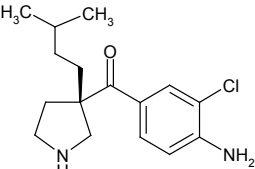
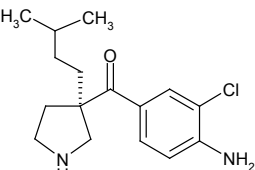
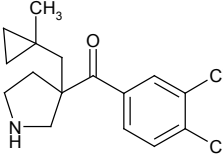
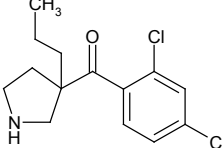
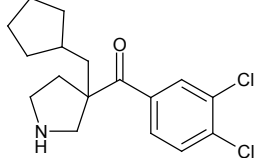
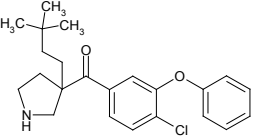
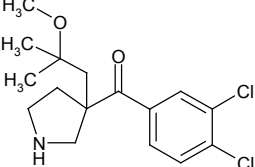
ES 2 401 129 T3

180		(3,4-dicloro-5-fluor-fenil)- [(S)-3-(3-metil-butil)-pirro- lidin-3-il]-metanona	119,0- 120,0	8,96	8,32	8,21
182		(3,4-dicloro-fenil)-[3-(2-etoxi- etil)-pirrolidin-3-il]-metanona	317	8,08	7,24	6,43
184		(3,4-dicloro-fenil)-{3-[2-(1- metil-ciclopropil)-etil]- pirrolidin-3-il]-metanona	188,0- 189,0	8,78	8,22	8,1
185		(3,4-dicloro-5-fluor-fenil)- [(R)-3-(3,3-dimetil-butil)- pirrolidin-3-il]-metanona	171,0- 172,0	7,16	6,82	6,66
186		(3,4-dicloro-5-fluor-fenil)- [(S)-3-(3,3-dimetil-butil)- pirrolidin-3-il]-metanona	347	8,78	8,32	8,36
188		(4-amino-3-cloro-5-fluor- fenil)-[3-(3,3-dimetil-butil)- pirrolidin-3-il]-metanona	327	8,46	8,74	8,66
189		(4-amino-3-cloro-5-fluor- fenil)-(3-isobutil-pirrolidin-3- il)-metanona	299	8,03	8,29	7,92
190		(3,4-dicloro-5-fluor-fenil)-[3- (tetrahidro-piran-4-ilmetil)- pirrolidin-3-il]-metanona	153,0- 154,0	8,47	7,44	7,17

ES 2 401 129 T3

191		(4-amino-3-cloro-fenil)-[3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	309	9	8,28	8,47
192		(4-amino-3-cloro-fenil)-(3-isobutil-pirrolidin-3-il)-metanona	281	8,88	7,68	7,37
193		(3,4-dicloro-fenil)-(3-pirazol-1-ilmetil-pirrolidin-3-il)-metanona	325	8,19	7,03	6,49
194		(3-ciclopentil-pirrolidin-3-il)-(3,4-dicloro-fenil)-metanona	313	9,07	7,54	7,28
195		(4-amino-3-cloro-fenil)-[3-(3-metil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	100,0-101,0	8,94	8,36	8,25
196		(3,4-dicloro-5-fluor-fenil)-((S)-3-isobutil-pirrolidin-3-il)-metanona	153,0-154,0	9,33	8,1	8
197		(4-amino-3-cloro-5-fluor-fenil)-[3-(3-metil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	92,0-93,0	8,32	8,62	8,42
198		(3-cloro-2-fenoxi-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	344	6,82	6,77	
199		(3,4-dicloro-fenil)-[3-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-3-il]-metanona	199,0-202,0			

200		(3,4-dicloro-fenil)-[3-(3-metoxi-3-metil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	145,0- 146,8
201		(4-cloro-3-fenoxi-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	344
202		(3-cloro-4-fenoxi-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	344
203		(2-amino-3,4-dicloro-fenil)-(3-isobutil-pirrolidin-3-il)-metanona	316
204		(3-cloro-4-metil-fenil)-[3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	176,7- 178,6
463		(2-amino-3,4-dicloro-fenil)-((S)-3-etil-pirrolidin-3-il)-metanona	288
464		(4-amino-3-cloro-fenil)-[(S)-3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	226,2- 232,5
465		(4-amino-3-cloro-fenil)-[(R)-3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	223,3- 231,0

466		(2-amino-3,4-dicloro-fenil)- ((R)-3-etil-pirrolidin-3-il)- metanona	288
467		(4-amino-3-cloro-fenil)-[(S)- 3-(3-metil-butil)-pirrolidin-3- il]-metanona	193,1- 199,2
468		(4-amino-3-cloro-fenil)-[(R)- 3-(3-metil-butil)-pirrolidin-3- il]-metanona	295
476		(3,4-dicloro-fenil)-[3-(1-metil- ciclopropilmetil)-pirrolidin-3- il]-metanona	313
477		(2,4-dicloro-fenil)-(3-propil- pirrolidin-3-il)-metanona	287
478		(3-ciclopentilmetil-pirrolidin- 3-il)-(3,4-dicloro-fenil)- metanona	327
479		(4-cloro-3-fenoxi-fenil)-[3- (3,3-dimetil-butil)-pirrolidin- 3-il]-metanona	386
480		(3,4-dicloro-fenil)-[3-(2- metoxi-2-metil-propil)- pirrolidin-3-il]-metanona	331

Síntesis

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

5

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

10

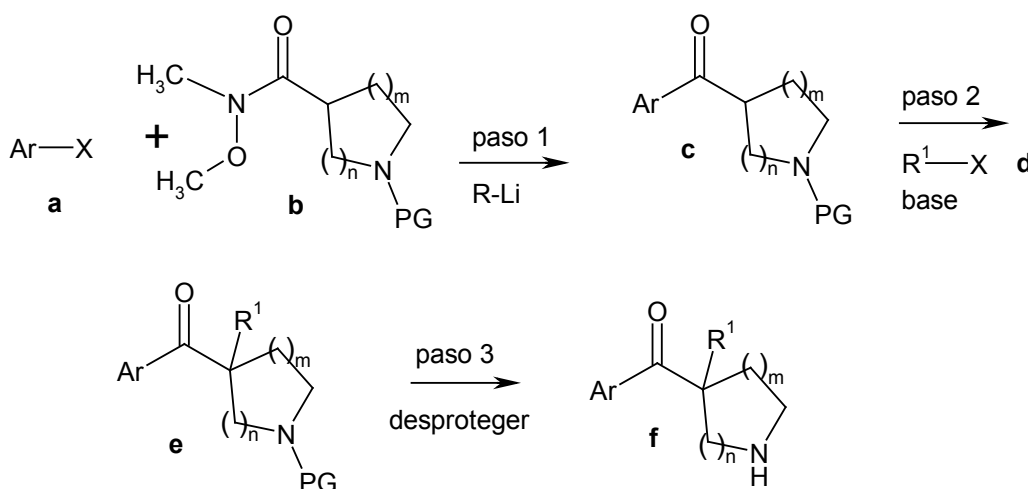
15

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

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

En el siguiente esquema A se ilustra un procedimiento de síntesis aplicable a la obtención de compuestos de la invención, en los que X es halógeno u otro grupo saliente que puede ser igual o diferente según su aparición, PG es un grupo protector y m, n, Ar y R^1 tienen los significados definidos antes.

ESQUEMA A

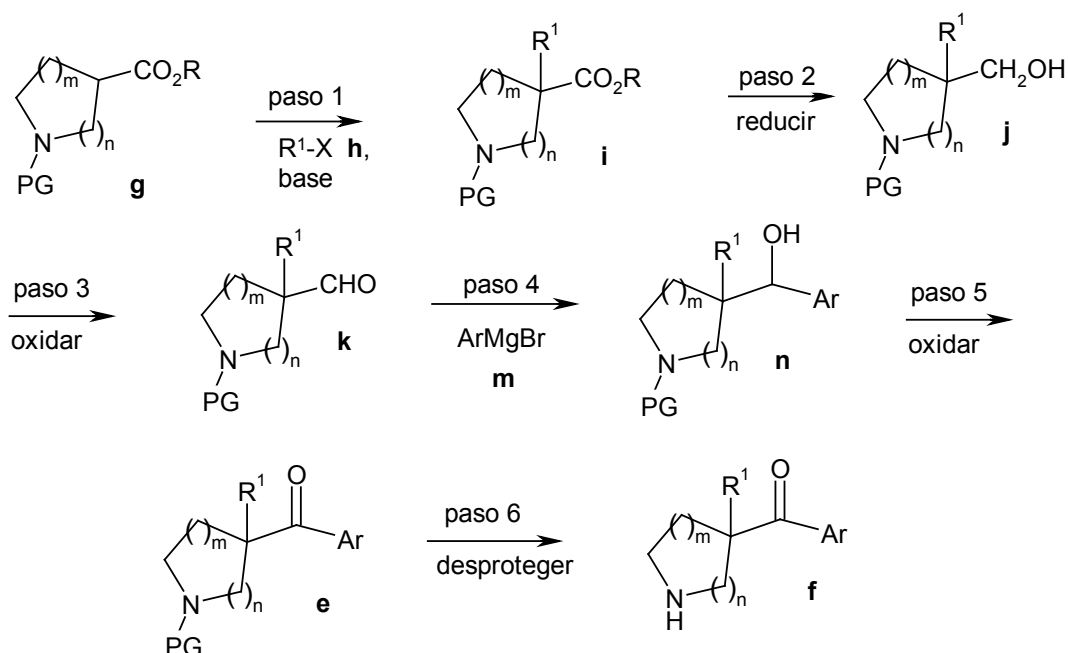


En el paso 1 del esquema A se hace reaccionar un compuesto arilo a, por ejemplo un haluro de arilo, con un compuesto b que es una amida heterocíclica protegida sobre N, en presencia de una base fuerte, por ejemplo un reactivo de alquil-litio, obteniéndose una aril-heterociclicetona c. Los valores de m y n en el compuesto b pueden elegirse de tal manera que resulte un resto heterocíclico del tipo pirrolidinilo, piperidinilo, azetidino, azepinilo o similar. En el paso 2 se efectúa una alquilación por reacción de una aril-heterociclicetona c con un agente alquilante d, obteniéndose el compuesto e. El agente alquilante d puede ser, por ejemplo, un haluro de bencilo, un haluro de alqueno u otro reactivo alquilante. A continuación puede desprotegerse el compuesto e en el paso 3 para obtener el compuesto f, que es un compuesto de la fórmula I según la invención.

Son posibles numerosas variaciones de los procedimientos del esquema A y los expertos en química orgánica las comprenderán fácilmente. Por ejemplo, por N-alquilación del compuesto f pueden obtenerse compuestos, en los que R^2 es alquilo. Cuando el grupo R^1 que se introduce en el paso 2 es alqueno o alquino, entonces puede efectuarse una reacción de hidrogenación para cambiar el R^1 por alquilo.

En el esquema B se representa otra vía de síntesis para obtener los compuestos de la invención, en los que R es alquilo inferior, PG es un grupo protector, X es un grupo saliente y m, n, Ar y R^1 tienen los significados definidos antes.

ESQUEMA B



- 5 En el paso 1 del esquema B se trata un éster de ácido carboxílico de amina cíclica **g** es con un agente alquilante **h** en presencia de una base fuerte, por ejemplo un reactivo de alquil-litio, obteniéndose la amina cíclica alquilada **i**. La amina cíclica **g** puede ser un resto pirrolidinilo, piperidinilo, azetidínulo, azepínulo o similar, en función de los valores de **m** y **n**, tal como se ha indicado antes. En el paso 2 se reduce el grupo éster del compuesto **i** para obtener el compuesto alcohol primario **j**. Este paso de reducción 2 puede efectuarse, por ejemplo, empleando el LiAlH₄. A
- 10 continuación se somete al compuesto alcohol **j** a una oxidación parcial en el paso 4, obteniéndose el compuesto aldehído **k**. La oxidación del paso 3 puede realizarse, por ejemplo, empleando un peryodinano de Dess Martin o un reactivo cromato. En el paso 4 se efectúa una alquilación por reacción del compuesto aldehído **k** con un bromuro de aril-magnesio **m**, obteniéndose un compuesto aril-alcohol **n**. En el paso 5 se oxida el alcohol **n** para formar el correspondiente compuesto aril-cetona **e**. Puede efectuarse la oxidación, por ejemplo, empleando el MnO₂, un
- 15 reactivo de Swern o otro agente oxidante similar. En el paso 6 se desprotege el compuesto aril-cetona **e** para obtener el compuesto **f**, que es un compuesto de la fórmula I según la invención.

20 Son posibles muchas variaciones del procedimiento del esquema B, que se consideran incluidas dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, en el paso 4 puede utilizarse un reactivo de aril-litio. Los detalles específicos para obtener los compuestos de la invención se describen en la siguiente sección de los ejemplos.

Utilidad

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

30 ataques, por ejemplo la epilepsia y el tratamiento de estados asociados con lesiones neurológicas resultantes de la apoplejía, traumatismo cerebral, isquemia cerebral, lesión craneal y hemorragias. Los compuestos de la invención pueden utilizarse también para el tratamiento de trastornos y estados patológicos del tracto urinario, por ejemplo incontinencia por estrés, incontinencia por urgencia, hipertrofia benigna de la próstata (BPH), prostatitis, hiperreflexia del detrusor, obstrucción de la salida, frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, uretritis, prostatodinia, cistitis e hipersensibilidad idiopática de la vejiga.

35

40 Los compuestos de la invención poseen además propiedades antiinflamatorias y/o analgésicas "in vivo" y, por consiguiente, se espera que puedan utilizarse en el tratamiento de estados patológicos asociados con estados de dolor, debidos a una gran variedad de causas, incluidos, pero sin limitarse a ellos: el dolor inflamatorio, dolor quirúr-

gico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migraña o dolores de cabeza en racimo, lesiones nerviosas, neuritis, neuralgias, intoxicaciones, lesión isquémica, cistitis intersticial, dolor por cáncer, infección vírica, parasitaria o bacteriana, lesiones post-traumáticas (incluidas las fracturas y lesiones ocurridas en la práctica del deporte) y dolor asociado con los trastornos intestinales funcionales, por ejemplo el síndrome del intestino irritable.

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

Administración y composición farmacéutica

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

En general, los compuestos de la presente invención se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz por cualquiera de los modos de administración aceptables para los agentes destinados a finalidades similares. Los intervalos idóneos de dosificación se sitúan por ejemplo en 1-500 mg al día, con preferencia 1-100 mg al día y con preferencia especial 1-30 mg al día, en función de muchos factores, por ejemplo la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la vía y la forma de administración, la indicación a la que va dirigida la administración y las preferencias y la experiencia del facultativo que atiende al paciente. Una persona experta en tratar estas enfermedades será capaz de evaluar la cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad determinada, sin experimentar de modo innecesario, y en base a sus conocimientos personales y a la descripción de esta solicitud. Los compuestos de la presente invención se administrarán en forma de formulaciones farmacéuticas que los contienen y son idóneas para la administración oral (incluida la bucal y la sublingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal o parenteral (incluidas la intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutánea e intravenosa) o en una forma idónea para la administración por inhalación o insuflación. El modo preferido de administración es en general el oral utilizando un régimen conveniente de dosis diarias que se puede ajustar a la gravedad de la dolencia.

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

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

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

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

Los compuestos de la presente invención pueden formularse también para la administración tópica sobre la epidermis en forma de ungüentos, cremas o lociones o en forma de emplastro (parche) transdérmico. Los ungüentos y las cremas pueden formularse por ejemplo con una base acuosa o aceitosa añadiendo agentes espesantes y/o gelificantes idóneos. Las lociones pueden formularse sobre una base acuosa o aceitosa y llevarán en general uno o más agentes emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes o colorantes. Las formulaciones idóneas para la administración tópica en la boca incluyen las pastillas en forma de rombos que contienen un principio activo en una base aromatizada, normalmente sucrosa y acacia o tragacanto; las pastillas que contienen el ingrediente activo en una base inerte, por ejemplo gelatina y glicerina o sucrosa y acacia; y las lociones bucales que contiene el principio activo en un excipiente líquido idóneo.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración en forma de supositorios. En primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión, por ejemplo una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y después se dispersa en ella de modo homogéneo el principio activo, por ejemplo, por agitación. A continuación se vierte la mezcla homogénea fundida en moldes del volumen adecuado, se deja enfriar y solidificar.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración vaginal. Se conocen como adecuados en la técnica los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que, además del principio activo, contienen excipientes idóneos. Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, una pipeta o un nebulizador. Las formulaciones pueden suministrar en forma de dosis individual o multidosis. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, el uso puede efectuarse por parte del mismo paciente que se administra un volumen predeterminado adecuado de la solución o suspensión. En el caso del nebulizador, el uso puede realizarse por ejemplo mediante una bomba pulverizadora que atomice una cantidad fija, calibrada.

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

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

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

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

Ejemplos

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

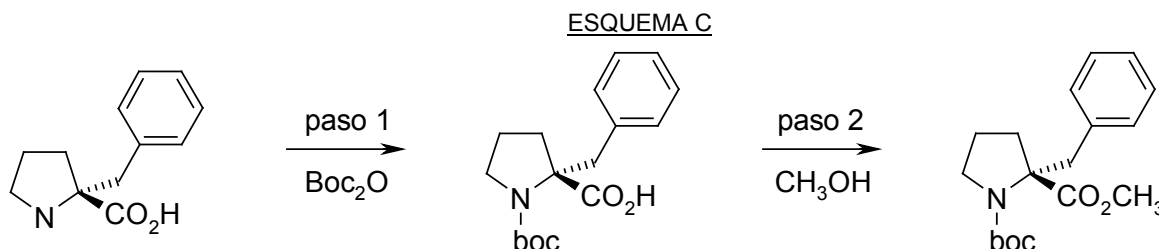
Abreviaturas

AcOH	ácido acético
Bn	bencilo
(BOC) ₂ O	dicarbonato de di-tert-butilo
t-BuLi	tert-butil-litio
t-BuOH	alcohol tert-butílico
m-CPBA	ácido 3-cloroperoxibenzoico
DCM	diclorometano/cloruro de metileno
DEA	dietilamina
DIPEA	diisopropilamina
DIBALH	hidruro de diisobutil-aluminio
DMF	N,N-dimetilformamida
DMP	peryodiano de Dess Martin (acetato de 1,1-diacetoxi-3-oxo-lambda*5*yodo-2-oxa-indan-1-ilo)
Dppf	1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno
EDC	clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EtOAc	acetato de etilo
HPLC	cromatografía de líquidos de alta eficacia
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
LAH	hidruro de litio y aluminio
LHMDS	tris(trimetilsilil)amida de litio
NBS	N-bromosuccinimida
PFBSF	fluoruro de perfluorbutanosulfonilo
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBAHS	hidrogenosulfato de tetrabutilamonio
TBDMS	tert-butildimetilsililo
TMSI	yodotrimetilsilano
TEA	triethylamina
TIPS	triisopropilsililo
TFA	ácido trifluoracético
THF	tetrahidrofurano
TMAF	fluoruro de tetrametilamonio
TMS	trimetilsililo

Obtención 2

(R)-2-bencil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo

- 5 Se lleva a cabo la síntesis del (R)-2-bencil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo con arreglo al proceso representado en el esquema C.



- 10 Paso 1: (R)-2-bencil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo

Se agita en atmósfera de nitrógeno durante 90 minutos una mezcla del ácido (R)-2-bencil-pirrolidina-2-carboxílico (2,07 g, 10,1 mmoles) y hidróxido de tetrametilamonio pentahidratado (1,83 g, 10,1 mmoles) en acetonitrilo (100 ml), después se le añade el (Boc)₂O (3,31 g, 15,2 mmoles). Pasadas 48 horas se añade una segunda porción de (Boc)₂O (1,10 g, 5,0 mmoles). Después de 24 horas se concentra la mezcla reaccionante con vacío, se reparte entre éter (100 ml) y agua (50 ml). Se lava la fase acuosa con éter (50 ml) después se acidifica a pH 4 con ácido cítrico acuoso del 10 % (20 ml). Se extrae la solución resultante con EtOAc, se reúnen los extractos, se lavan con salmuera (30 ml), se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el (R)-2-bencil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo (1,26 g, 4,13 mmoles, 41 %) en forma de espuma.

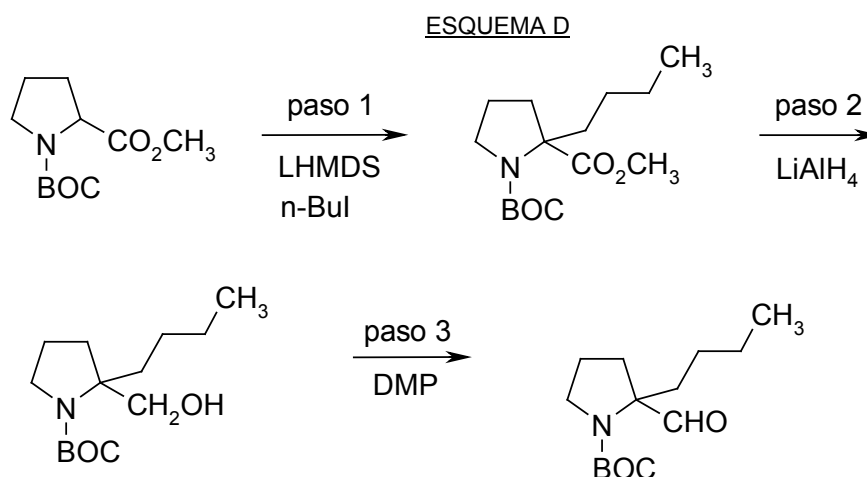
- 20 Paso 2: (R)-2-bencil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo

A una solución agitada de (R)-2-bencil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo (1,23 g, 4,0 mmoles) en THF (10 ml) y metanol (10 ml) se le añade por goteo a 0°C en atmósfera de nitrógeno el TMS-diazometano (5,0 ml de una solución 2,0 M en hexanos, 5,0 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente después se concentra con vacío, obteniéndose un aceite (1,36 g). Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc del 5 al 15 % en hexanos) se obtiene el (R)-2-bencil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo (1,03 g, 3,23 mmoles, 81 %) en forma de aceite.

Obtención 3

- 30 2-n-butil-2-formil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se efectúa la síntesis del 2-n-butil-2-formil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo con arreglo al proceso representado en el esquema D.



35

Paso 1: 2-n-butil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo

A una solución agitada de pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo (3,00 g, 13,1 mmoles) en THF (50 ml) se le añade por goteo a -78°C y en atmósfera de nitrógeno el LHMDS (14,4 ml de una solución 1,0 M en THF, 14,4 mmoles). Pasados 30 minutos se añade por goteo una solución de 1-yodobutano (2,23 ml, 19,7 mmoles) en THF (1 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 30 minutos a -78°C, se calienta a temperatura ambiente durante

40

90 minutos, después se interrumpe la reacción por adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un aceite amarillo (4,5 g). Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 10 % en hexanos) se obtiene el 2-butil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo (2,57 g, 9,01 mmoles, 69 %) en forma de aceite incoloro transparente.

Aplicando el procedimiento anterior y utilizando los materiales de partida apropiados se obtienen los compuestos siguientes:

2-propil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo (aceite incoloro, 85 %) empleando 1-yodopropano; 2-etoximetil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo (aceite incoloro, 76 %) empleando clorometoxietano;

2-(3,3-difluor-alil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo (aceite incoloro, 11 %) empleando 1,1,1-trifluor-3-yodopropano;

2-isopropoximetil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo (aceite incoloro, 49 %) a partir del éter de clorometoxiisopropilo y pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo;

2-isobutil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo (aceite incoloro, 67 %) a partir del 1-yodo-2-metilpropano y pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo;

2-ciclopropilmetil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo (aceite incoloro, 50 %) a partir del bromuro de ciclopropilmetilo y pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo;

5,5-dimetil-2-propil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo, (aceite incoloro, 76 %) a partir del 1-yodopropano y 5,5-dimetil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo;

(2R,4R)-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2-propil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo (aceite incoloro, 26 %) y (2S,4R)-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2-propil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo (aceite incoloro, 30 %) a partir del 1-yodopropano y (2S,4R)-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo;

2-propil-azetidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo (aceite incoloro, 80 %) a partir del 1-yodopropano y azetidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo;

2-propil-piperidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo, (aceite incoloro, 38 %) a partir del 1-yodopropano y piperidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo; y

2-(tetrahydro-piran-4-ilmetil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo.

Paso 2: 2-n-butil-2-hidroxiometil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución agitada del 2-butil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo (0,842 g, 2,95 mmoles) en THF (30 ml) se le añade por goteo a 0°C en atmósfera de nitrógeno se le añade el LiAlH_4 (2,95 ml de una solución 1,0 M en THF, 2,95 mmoles). Pasados 15 min se interrumpe la reacción por adición de sulfato sódico decahidratado (2,5 g) y después se filtra la mezcla. Se lava la torta del filtro con DCM (50 ml), después se reúnen los líquidos filtrados y se concentran con vacío, obteniéndose el 2-butil-2-hidroxiometil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,763 g) en forma de aceite incoloro transparente, que se emplea directamente sin más purificación.

Aplicando el procedimiento anterior y usando materiales de partida apropiados se obtienen los compuestos siguientes:

2-hidroxiometil-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (aceite amarillo, 94 %);

2-hidroxiometil-2-isopropoximetil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (aceite incoloro, 89 %);

2-hidroxiometil-2-isobutil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo, (aceite incoloro, 100 %);

2-ciclopropilmetil-2-hidroxiometil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo, (aceite incoloro, 100 %);

2-hidroxiometil-5,5-dimetil-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo, (aceite incoloro, 100 %);

(2S,4R)-2-hidroxiometil-2-propil-4-(1,1,2,2-tetrametil-propoxi)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo, (aceite incoloro, 100 %) y

2-hidroxiometil-2-(tetrahydro-piran-4-ilmetil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo.

Paso 3: 2-n-butil-2-formil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución agitada del 2-butil-2-hidroxiometil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,763 g, aprox. 2,95 mmoles) en DCM (30 ml) se le añade en una sola porción a 0°C y en atmósfera de nitrógeno el DMP (2,50 g, 5,90 mmoles), después se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Pasadas 14 h se diluye la mezcla reaccionante con DCM (70 ml), se lava con NaOH 1 N (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml), después se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc del 10 al 20 % en hexanos) se obtiene el 2-butil-2-formil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,359 g, 1,41 mmoles, 48 %) en forma de aceite amarillo pálido.

Aplicando el procedimiento anterior y usando materiales de partida apropiados se obtienen los compuestos siguientes:

2-formil-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (aceite incoloro, 92 %);

2-formil-2-isopropoximetil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (aceite incoloro, 77 %);

2-formil-2-isobutil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo, (aceite incoloro, 79 %);

2-ciclopropilmetil-2-formil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo, (aceite amarillo, 85 %);
 2-formil-5,5-dimetil-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo, (aceite incoloro, 85 %);
 (2S,4R)-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2-formil-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo, (aceite incoloro, 63 %);
 y

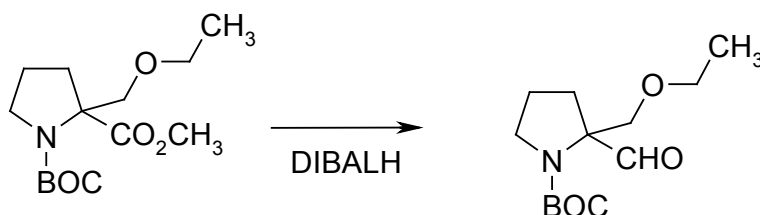
5 2-formil-2-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

Obtención 4

2-etoximetil-2-formil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

10 El procedimiento de síntesis de esta obtención se representa en el siguiente esquema E.

ESQUEMA E



15 A una solución agitada de 2-etoximetil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo (1,00 g, 3,48 mmoles, obtenida aplicando el procedimiento de obtención 3, paso 1) en THF (40 ml) se le añade por goteo a -78°C en atmósfera de nitrógeno el DIBALH (4,09 ml de una solución 1,7 M en PhCH₃, 6,96 mmoles) durante 15 minutos, de modo que la temperatura interna no supere los -75°C. Después de 4,5 horas se interrumpe la reacción por adición de sulfato sódico decahidratado (4 g) y MeOH (0,5 ml) y después se calienta la mezcla a temperatura ambiente. Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc (50 ml) y se filtra. Se lava la torta del filtro con EtOAc (200 ml), se reúnen los líquidos filtrados, se concentran con vacío, obteniéndose un aceite incoloro. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc del 10 al 30 % en hexanos) se obtiene el 2-etoximetil-2-formil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,528 g, 2,05 mmoles, 59 %) en forma de aceite incoloro transparente.

25 Aplicando el procedimiento anterior y usando materiales de partida apropiados se obtienen los compuestos siguientes:

2-(3,3-difluor-alil)-2-formil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (aceite incoloro, 100 %);
 (2R,4R)-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2-formil-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (aceite incoloro, 36 %);
 2-formil-2-propil-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo (aceite incoloro, 53 %); y
 2-hidroximetil-2-propil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (aceite incoloro, 72 %).

30

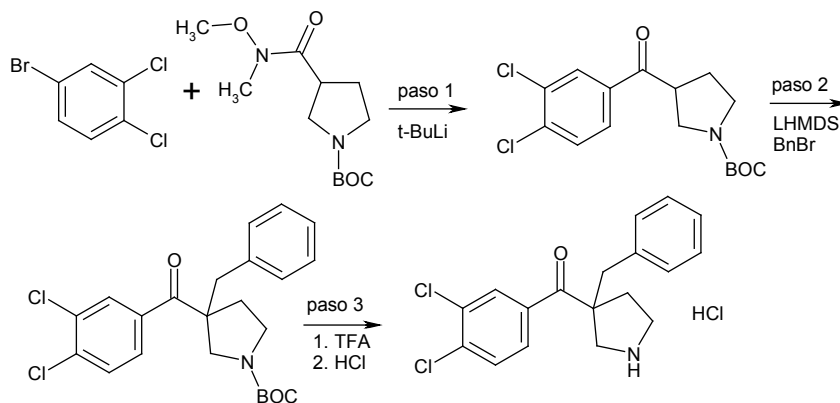
Ejemplo 6

(3-bencil-pirrolidin-3-il)-(3,4-dicloro-fenil)-metanona

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

35

ESQUEMA L



40 Paso 1: 3-(3,4-dicloro-benzoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

En atmósfera de nitrógeno se añade a -78°C el tert-butil-litio (1,7 M en pentano, 2,5 ml, 4,25 mmoles) a una solución de 4-bromo-1,2-diclorobenceno (435 mg, 1,93 mmoles) en THF (10 ml). Se agita la solución resultante a -78°C

durante 15 minutos y después se le añade lentamente una solución de 3-(metoxi-metil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (500 mg, 1,93 mmoles) en THF (2 ml). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 20 minutos y después se calienta a temperatura ambiente durante un período de 30 minutos. Se interrumpe la reacción por adición de una solución acuosa saturada de NH₄Cl, después se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose un aceite, que se purifica por cromatografía flash (EtOAc del 10% al 30 % en hexano), obteniéndose 143 mg (rendimiento = 22 %) del 3-(3,4-dicloro-benzoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de aceite incoloro.

Paso 2: 3-bencil-3-(3,4-dicloro-benzoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se añade el bromuro de bencilo (0,19 ml, 1,60 mmoles) a una solución de 3-(3,4-dicloro-benzoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (138 mg, 0,40 mmoles) en THF (5 ml) y después se añade lentamente a temperatura ambiente la bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M, en THF, 1,2 ml, 1,20 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1,5 horas, después se interrumpe la reacción por adición de una solución acuosa saturada de NH₄Cl, se diluye la mezcla con agua y se extrae con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash (EtOAc del 10 % al 20 % en hexano), obteniéndose 40 mg (rendimiento = 23 %) del 3-bencil-3-(3,4-dicloro-benzoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de aceite incoloro.

Paso 3: 3-bencil-pirrolidin-3-il)-(3,4-dicloro-fenil)-metanona

Se añade a temperatura ambiente el ácido trifluoroacético (0,3 ml) a una solución de 3-bencil-3-(3,4-dicloro-benzoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (40 mg, 0,092 mmoles) en DCM (3 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 hora, después se vierte sobre una solución acuosa de NaOH (1,0 M), se diluye con agua y se extrae con DCM. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash (MeOH del 3 % al 10 % en DCM + 0,5 % de NH₄OH), obteniéndose 15 mg (rendimiento = 48 %) de la 3-bencil-pirrolidin-3-il)-(3,4-dicloro-fenil)-metanona en forma de aceite amarillo. Se disuelve este material en DCM y se le añade una solución de HCl (1,0 M en Et₂O, 1,1 equivalentes), se concentra la mezcla resultante a presión reducida y se tritura el residuo con Et₂O, obteniéndose 17 mg del clorhidrato de la 3-bencil-pirrolidin-3-il)-(3,4-dicloro-fenil)-metanona en forma de sólido blanco; EM = 334 [M+H]⁺.

Los compuestos adicionales obtenidos con arreglo al procedimiento anterior se recogen en la tabla 1.

Ejemplo 22

Formulaciones

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

Composición para la administración oral

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

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

Composición para la administración oral

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

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

ES 2 401 129 T3

Composición para la administración oral

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

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

Formulación parenteral

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

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

10 Formulación de supositorio

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

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

Formulación tópica

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

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

Formulaciones de nebulizador nasal

- 20 Se preparan diversas suspensiones acuosas que contengan aproximadamente del 0,025 al 0,5 por ciento de principio activo como formulaciones de nebulizador nasal. Las formulaciones contienen opcionalmente ingredientes inactivos, por ejemplo celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa y similares. Puede añadirse ácido clorhídrico para ajustar el pH. Las formulaciones de nebulización nasal pueden administrarse mediante una bomba calibrada de nebulización nasal, que entrega de 50 a 100 microlitros de formulación por actuación. Un programa típico de dosificación consiste en 2-4 nebulizaciones cada 4-12 horas.

Ejemplo 23

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

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

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

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

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

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

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

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

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

55 Utilizando el procedimiento anterior se constata que los compuestos de la invención tienen afinidad con el transportador de serotonina humano. Por ejemplo, la naftalen-2-il-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona posee una pK_i de aproximadamente 9,82 cuando se realiza el ensayo recién descrito.

Ejemplo 24

Exploración de compuestos activos sobre el transportador de norepinefrina humano (hNET) utilizando un ensayo de

proximidad de centelleo (SPA)

Se utiliza este ensayo para determinar la afinidad de los ligandos con el transportador hNET por competición con la nisoxetina-[H³]. Al igual que en el ensayo de los hSERT del ejemplo anterior, se fijan previamente las membranas que contienen receptores sobre esferillas SPA y se mide la fijación del radioligando apropiado sobre el transportador. La emisión de luz es proporcional a la cantidad de radioligando fijado, mientras que el radioligando sin fijar no produce señal.

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

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

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

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

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

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

Utilizando el procedimiento anterior se constata que los compuestos de la invención tienen afinidad con el transportador de norepinefrina humano. Por ejemplo, la (7-fluor-1H-indol-5-il)-[(S)-3-(3-metil-butyl)-pirrolidin-3-il]-metanona posee una pK_i de aproximadamente 9,2 cuando se realiza el ensayo recién descrito.

Ejemplo 25

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

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

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

Para la determinación del valor IC₅₀/K_i en un ensayo de proximidad de centelleo se utilizan el radioligando vanoxerina-[H³] (GBR 12909), de actividad específica: aprox. 59 Ci/mmol, concentración patrón: 400 nM y tampones 50 mM Tris-HCl y 300 mM NaCl, (pH 7,4). Se diluyen los compuestos de la invención de 10 mM a 0,1 nM FAC (curvas de 10 puntos, diluciones log totales / semilog) en un aparato Beckman Biomek 2000 aplicando un programa de dilución en serie. Se dejan las mezclas en reposo a temperatura ambiente durante 30 min y después se cuentan en un aparato Packard TopCount LCS, con los ajustes genéricos del programa de recuento del ensayo de proximidad de centelleo (tiempo de recuento (min.): 0,40; sustracción de fondo: Ninguna; corrección de vida media: No; indicador atenuación: tSIS; sustracción de blanco de mapeo placa: No; reducción de diafonía: Paro).

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

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

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

Utilizando el procedimiento anterior se constata que los compuestos de la invención tienen afinidad con el transportador de dopamina humano. Por ejemplo, la [(S)-3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-(7-fluor-1H-indol-5-il)-metanona posee una pK_i de aproximadamente 9,2 cuando se realiza el ensayo recién descrito.

Ejemplo 26

Ensayo de dolor provocado con formalina

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

Ejemplo 27

Ensayo de dolor de colon

Se alojan 1-2 ratas Sprague-Dawley machos adultos (350-425 g; Harlan, Indianapolis, IN) en cajas en una sección de cría de animales. Se anestesian profundamente las ratas con pentobarbital sódico (45 mg/kg) administrado por vía intraperitoneal. Se colocan electrodos y se sujetan en la musculatura oblicua externa para efectuar el registro de la electromiografía (EMG). Los cables de los electrodos se introducen en galerías subcutáneas, cuyo extremo exterior se sitúa en el cogote del cuello para el futuro acceso. Después de la cirugía se alojan las ratas por separado y se deja que se recuperen durante 4-5 días antes de iniciar el ensayo.

Se distienden el colon descendente y el recto mediante el inflado a presión controlada de un globo flexible de látex de 7-8 cm de longitud, situado alrededor de un tubo flexible. Se lubrica el globo, se inserta en el colon a través del ano y se ancla encintando el catéter del globo en la base de la cola. Se efectúa la distensión colorrectal (CRD)

abriendo una puerta de solenoide que conduce a un recipiente de aire de presión constante. Se controla la presión en el interior del colon y se hace un seguimiento continuo de la misma con un dispositivo de control de presión. Se cuantifica la respuesta en forma de respuesta visceromotora (VMR), una contracción de la musculatura abdominal y de las extremidades posteriores. Se cuantifica la actividad EMG producida por contracción de la musculatura oblicua externa utilizando un programa informático Spike2 (Cambridge Electronic Design). Cada esfuerzo de distensión dura 60 s y se cuantifica la actividad EMG durante 20 s antes de la distensión (línea de base), durante 20 s de distensión y 20 s después de la distensión. Se anota el aumento del número total de cuentas durante la distensión por encima de la línea base y este aumento se define como respuesta. Las respuestas de línea de base estable a la CRD (10, 20, 40 y 80 mm de Hg, 20 segundos, 4 min aparte) se obtienen en ratas conscientes, no sedadas, antes de efectuar tratamiento alguno.

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

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

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

30 Ejemplo 28

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

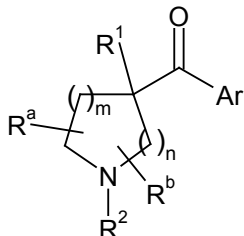
Se determinan los efectos de los compuestos de esta invención en la alodinia fría aplicando el modelo de lesión de constricción crónica (CCI) de dolor neuropático en ratas, en el que se mide la alodinia fría en un baño de agua fría con un pavimento de placa metálica y una altura de agua de 1,5-2,0 cm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

En concreto se anestesian las ratas para la CCI; se localiza la trifurcación del nervio ciático y se colocan 4 ligaduras (4-0 ó 5-0 hilo cromado) en circunferencia alrededor del nervio ciático, cerca de la trifurcación. Después de la cirugía se deja que las ratas se recuperen. En los días 4-7 después de la cirugía se evalúa inicialmente si las ratas sufren alodinia inducida por el frío, para ello se colocan los animales individualmente en el baño de agua fría y se anota el total de levantamientos de la pata lesionada efectuados durante un período de tiempo de 1 min: se levanta la pata lesionada y se saca fuera del agua.

No se anotan los levantamientos de pata asociados con la locomoción ni con la reacomodación corporal. Las ratas que efectúan más de 5 levantamientos por min o más en los días 4-7 posteriores a la cirugía se considera que sufren la alodinia fría y se utilizan para los estudios posteriores. En los estudios agudos se administran por vía subcutánea (s.c.) el vehículo, el compuesto de referencia o los compuestos de esta invención 30 min antes del ensayo. Se determinan los efectos de la administración repetida de los compuestos de esta invención en la alodinia fría al cabo de 14, 20 o 38 h de la última dosis administrada oralmente del régimen siguiente: administración oral (p.o.) del vehículo, compuesto de referencia o un compuesto de esta invención en intervalos de ~12 h (BID) durante 7 días.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



5

o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos,
en la que:

m es 1

10 n es 1;

Ar es: fenilo opcionalmente sustituido,

cuyos sustituyentes opcionales pueden comprender uno, dos o tres grupos cada uno elegido independientemente entre:

15

halógeno

alquilo C₁₋₆;

halo-alquilo C₁₋₆;

halo- alcoxí C₁₋₆;

alcoxí C₁₋₆;

hidroxí;

20

hetero-alquilo C₁₋₆ elegido entre

hidroxí-alquilo C₁₋₆

alquilsulfonilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆: y

alcoxí C₁₋₆-alquilo C₁₋₆;

25

ciano;

nitro;

amino;

N-alquilo C₁₋₆-amino.

N,N-di-alquilamino C₁₋₆ o

(alquil C₁₋₆)-sulfonilo, o

30

-C(O)R^c en donde R^c es:

alquilo C₁₋₆;

amino,

(alquil C₁₋₆)-amino, o

N,N-di-alquilamino C₁₋₆,

35 R¹ es:

alquilo C₁₋₆;

alquenilo C₂₋₆;

alquinilo C₂₋₆;

40

hetero-alquilo C₁₋₆;

halo-alquilo C₁₋₆;

halo-alquenilo C₂₋₆;

cicloalquilo C₃₋₇;

(cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆;

(alquil C₁₋₆)-(cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆;

45

alcoxí C₁₋₆;

alquilsulfonilo C₁₋₆;

alquilsulfanilo C₁₋₆;

heteroarilo;

heterociclil-alquilo C₁₋₆;

50

aril-alquilo C₁₋₃;

heteroaril-alquilo C₁₋₃;

ariloxi;

aril-alcoxí C₁₋₆;

heteroariloxi; o

55

heteroaril-alcoxí C₁₋₆;

R² es:

hidrógeno; y

R^a y R^b con independencia entre sí son hidrógeno.

5 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es:

alquilo C₃₋₆;

aril-alquilo C₁₋₆;

(cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆;

hetero-alquilo C₁₋₆;

10 halo-alquilo C₁₋₆; o

(alquil C₁₋₆)-(cicloalquil C₁₋₃)-alquilo C₁₋₆.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es:

alquilo C₃₋₆;

15 (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆; o

(alquil C_{C1-6})-(cicloalquil C₁₋₃)-alquilo C₁₋₆.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es alquilo C₃₋₆.

20 5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Ar es 3,4-dicloro-fenilo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, elegido del grupo constituido por las sales clorhidrato de (3-bencil-pirrolidin-3-il)-(3,4-dicloro-fenil)-metanona, fenil-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona, (4-metoxi-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona, (4-fluoro-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona, (3,4-dicloro-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona, (3-cloro-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona, (3,4-dicloro-fenil)-(3-etoximetil-pirrolidin-3-il)-metanona, (4-cloro-3-metoxi-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona, N-[2-cloro-4-(3-propil-pirrolidin-3-carbonil)-fenil]-acetamida, (3-cloro-4-metoxi-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona, (3,4-dicloro-fenil)-((S)-3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona, (3,4-dicloro-fenil)-((R)-3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona, (4-cloro-3-fluoro-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona, (3-cloro-4-fluoro-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona, (3,5-dicloro-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona, (3,4-difluoro-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona, (3,4-dicloro-fenil)-(3-isopropoximetil-pirrolidin-3-il)-metanona, (3-butil-pirrolidin-3-il)-(3,4-dicloro-fenil)-metanona, (4-cloro-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona, (3-cloro-4-metil-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona, (4-cloro-3-metil-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona, (3-propil-pirrolidin-3-il)-(4-trifluorometoxi-fenil)-metanona, (4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona, (3-propil-pirrolidin-3-il)-(3,4,5-trifluoro-fenil)-metanona, (3,4-dicloro-5-fluoro-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona, (4-bromo-3-cloro-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona, (4-cloro-3-isopropoxi-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona, [3-(2-ciclohexil-etil)-pirrolidin-3-il]-(3,4-dicloro-fenil)-metanona, (3,4-dicloro-fenil)-[3-(3,3-dimetil-butyl)-pirrolidin-3-il]-metanona, (4-amino-3-cloro-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona, (2,3-dicloro-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona, (3-propil-pirrolidin-3-il)-(3,4,5-tricloro-fenil)-metanona, (3,4-dibromofenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona, (3,4-dicloro-fenil)-[3-(4,4,4-trifluoro-butyl)-pirrolidin-3-il]-metanona, (3,4-dicloro-5-fluoro-fenil)-((S)-3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona, (3,4-dicloro-5-fluoro-fenil)-((R)-3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona, (4-cloro-3-etil-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona, (3-bromo-4-cloro-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona, (3-ciclopropilmetil-pirrolidin-3-il)-(3,4-dicloro-fenil)-metanona, (3,4-dicloro-fenil)-[3-(tetrahydro-piran-4-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-metanona, (4-bromo-3-metil-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona, (4-amino-3-cloro-5-fluoro-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona, (4-bromo-3-cloro-5-fluoro-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona, (3-butyl-pirrolidin-3-il)-(3,4-dicloro-5-fluoro-fenil)-metanona, ((R)-3-butyl-pirrolidin-3-il)-(3,4-dicloro-5-fluoro-fenil)-metanona, ((S)-3-butyl-pirrolidin-3-il)-(3,4-dicloro-5-fluoro-fenil)-metanona, ((S)-3-butyl-pirrolidin-3-il)-(3,4-dicloro-fenil)-metanona, ((R)-3-butyl-pirrolidin-3-il)-(3,4-dicloro-fenil)-metanona, (3,4-dicloro-2-hidroxi-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona, (3-butyl-pirrolidin-3-il)-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxi-fenil)-metanona, (3,4-dicloro-fenil)-(3-isobutil-pirrolidin-3-il)-metanona, (3,4-dicloro-5-fluoro-fenil)-(3-isobutil-pirrolidin-3-il)-metanona, (3,4-dicloro-fenil)-[(S)-3-(3-metil-butyl)-pirrolidin-3-il]-metanona, (3,4-dicloro-fenil)-(3-isopropil-pirrolidin-3-il)-metanona, (3,4-dicloro-fenil)-[(s)-3-(3,3-dimetil-butyl)-pirrolidin-3-il]-metanona, (3,4-dicloro-fenil)-[(R)-3-(3,3-dimetil-butyl)-pirrolidin-3-il]-metanona, (3,4-dicloro-fenil)-[(S)-3-isobutil-pirrolidin-3-il]-metanona, (3,4-dicloro-5-fluoro-fenil)-[3-(3-metil-butyl)-pirrolidin-3-il]-metanona, (3,4-dicloro-fenil)-((R)-3-isobutil-pirrolidin-3-il)-metanona, (3,4-dicloro-5-fluoro-fenil)-[3-(3,3-dimetil-butyl)-pirrolidin-3-il]-metanona, (3,4-dicloro-fenil)-[(R)-3-(3-metil-butyl)-pirrolidin-3-il]-metanona, (3,4-dicloro-5-fluoro-fenil)-[(R)-3-(3-metil-butyl)-pirrolidin-3-il]-metanona, (3,4-dicloro-5-fluoro-fenil)-[(S)-3-(3-metil-butyl)-pirrolidin-3-il]-metanona, (3,4-dicloro-fenil)-[3-(2-etoxi-etil)-pirrolidin-3-il]-metanona, (3,4-dicloro-fenil)-[3-[2-(1-metil-cyclopropil)-etil]-pirrolidin-3-il]-metanona, (3,4-dicloro-5-fluoro-fenil)-[(R)-3-(3,3-dimetil-butyl)-pirrolidin-3-il]-metanona, (3,4-dicloro-5-fluoro-fenil)-[(S)-3-(3,3-dimetil-butyl)-pirrolidin-3-il]-metanona, (4-amino-3-cloro-5-fluoro-fenil)-[3-(3,3-dimetil-butyl)-pirrolidin-3-il]-metanona, (4-amino-3-cloro-5-fluoro-fenil)-(3-isobutil-pirrolidin-3-il)-metanona, (3,4-dicloro-5-fluoro-fenil)-[3-(tetrahydro-pyran-4-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-metanona, (4-amino-3-cloro-fenil)-[3-(3,3-dimetil-butyl)-pirrolidin-3-il]-metanona, (4-amino-3-cloro-fenil)-(3-isobutil-pirrolidin-3-il)-metanona, (3,4-dicloro-fenil)-(3-pirazol-1-ilmetil-pirrolidin-3-il)-metanona, (3-ciclopentil-pirrolidin-3-il)-(3,4-dicloro-fenil)-metanona, (4-amino-3-cloro-fenil)-[3-(3-metil-butyl)-pirrolidin-3-il]-metanona, (3,4-dicloro-5-fluoro-fenil)-((S)-3-isobutil-pirrolidin-3-il)-metanona, (4-amino-3-cloro-5-fluoro-fenil)-[3-(3-metil-butyl)-pirrolidin-3-il]-metanona (3,4-dicloro-fenil)-[3-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-3-il]-metanona, (3,4-dicloro-fenil)-[3-(3-metoxi-3-metil-

- butil)- pirrolidin-3-il]-metanona (2-amino-3,4-dicloro-fenil)-(3-isobutil-pirrolidin-3-il)-metanona, (3-cloro-4-metil-fenil)-[3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona, (2-amino-3,4-dicloro-fenil)-((S)-3-etil-pirrolidin-3-il)-metanona, (4-amino-3-cloro-fenil)-[(S)-3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona, (4-amino-3-cloro-fenil)-[(R)-3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona, (2-amino-3,4-dicloro-fenil)-((R)-3-etil-pirrolidin-3-il)-metanona, (4-amino-3-cloro-fenil)-[(S)-3-(3-metilbutil)-pirrolidin-3-il]-metanona, (4-amino-3-cloro-fenil)-[(R)-3-(3-metil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona, (3,4-dicloro-fenil)-[3-(1-metil-ciclo-propilmetil)-pirrolidin-3-il]-metanona, (2,4-dicloro-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona, (3-ciclo pentilmetil-pirrolidin-3-il)-(3,4-dicloro-fenil)-metanona y (3,4-dicloro-fenil)-[3-(2-metoxi-2-metil-propil)-pirrolidin-3-il]-metanona.
- 5
- 10 7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
8. Un compuesto de la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de depresión ansiedad, o ambos.