

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 403 737**

(51) Int. Cl.:

<b>C07D 207/14</b>	(2006.01)	<b>C07D 409/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/401</b>	(2006.01)	<b>C07D 413/06</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4025</b>	(2006.01)	<b>C07D 413/12</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/06</b>	(2006.01)	<b>C07D 491/08</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 403/06</b>	(2006.01)		
<b>C07D 403/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 405/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 409/06</b>	(2006.01)		

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2009 E 09737458 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2013 EP 2364295**

---

(54) Título: **Derivados de 3-(bencilamino)-pirrolidina y su uso como antagonistas de receptores NK3**

(30) Prioridad:

**03.11.2008 EP 08168213**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**21.05.2013**

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

**BISSANTZ, CATERINA;**  
**JABLONSKI, PHILIPPE;**  
**KNUST, HENNER;**  
**NETTEKOVEN, MATTHIAS;**  
**RATNI, HASANE y**  
**RIEMER, CLAUS**

(74) Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 403 737 T3**

---

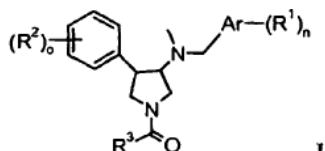
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 3-(bencilamino)-pirrolidina y su uso como antagonistas de receptores NK3

5 Sector de la invención

La presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula I



en donde,

15 Ar, es arilo, seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, bencilo, naftilo ó indanilo;

20 R<sup>1</sup>, es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido por halógeno, alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido por halógeno, ciano, amino, mono- ó di-alquilamino C<sub>1-8</sub>, C(O)-alquilo C<sub>1-8</sub>, ó es arilo, de la forma que se ha definido para

25 Ar, ó es heteroarilo, seleccionado de entre el grupo consistente en quinoxalinilo, dihidroisoquinolinilo, pirazin-2-ilo, pirazol-1-ilo, 2,4-dihidropirazol-3-ona, piridinilo, isoxazolilo, benzo[1,3]dioxol, piridilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, benzotriazol-5-ilo, benzoimidazol-5-ilo, [1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,6]naftiridin-2-ilo, imidazo[4,5-b]piridin-6-ilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, furilo, imidazol-1-ilo, ó benzofuranilo;

30 R<sup>2</sup>, es hidrógeno ó halógeno;

35 R<sup>3</sup>, es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-heterociclico, seleccionado de entre el grupo consistente en morfolinilo, [1,4]diazepam-1-ilo, piperazinilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo ó 1,1-dioxo-λ<sup>6</sup>-tiomorfolinilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes R<sup>4</sup>; ó es

40 alquilo C<sub>1-8</sub>,

alcoxi C<sub>1-8</sub>,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-alquilo C<sub>1-8</sub>,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CN,

-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CN,

45 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-heteroarilo, de la forma que se ha definido para R<sup>1</sup>,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)-heteroarilo, de la forma que se ha definido para R<sup>1</sup>,

-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-heterociclico, de la forma que se ha definido anteriormente, arriba,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-arilo, de la forma que se ha definido para Ar, opcionalmente sustituido por alcoxi C<sub>1-8</sub> ó halógeno,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-arilo, de la forma que se ha definido para Ar, opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-8</sub>,

50 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR'-heterociclico, de la forma que se ha definido anteriormente, arriba, opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR'R'',

-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR'-CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR'R'',

-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR'-CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CN,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)-NR'R'' ó es

55 -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR'R'';

R<sup>4</sup>, es hidroxi, alquilo C<sub>1-8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR'R'', -NR'-C(O)- alquilo C<sub>1-8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CN, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-8</sub>, -NR'-S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-8</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-NR'R'', -C(O)-alquilo C<sub>1-8</sub>, -C(O)-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, en donde, el cicloalquilo puede encontrarse sustituido por alquilo C<sub>1-8</sub>, ó es

60 -C(O)-NR'R'', heterociclico, de la forma que se ha definido para R<sup>3</sup>, opcionalmente sustituido por =O, ó es heteroarilo, de la forma que se ha definido para R<sup>1</sup>, opcionalmente sustituido por alcoxi C<sub>1-8</sub> ó ciano, ó es arilo, de la forma que se ha definido para Ar, opcionalmente sustituido por alcoxi C<sub>1-8</sub>, ciano, ó es 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo;

R' y R'' son, de una forma independiente la una con respecto a la otra, alquilo C<sub>1-8</sub> ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OH,

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

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

70 p,p' son las mismas o diferentes, y son 0, 1, 2, 3 ó 4;

o a una sal farmacéuticamente activa, una mezcla racémica, un enantiómero, un isómero óptico, o una forma tautomérica de ésta.

75 La invención, incluye a todas las formas estereoisoámericas, incluyendo a los diastereoisómeros y enantiómeros del compuesto de la fórmula (I), así como mezclas racémicas y no racémicas de ésta.

Se ha encontrado el hecho de que, los presentes compuestos, son antagonistas de los receptores de NK-3, altamente potenciales, para el tratamiento de la depresión, el dolor, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad, y el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).

- 5 Las tres principales taququininas de los mamíferos, substancia P(SP), neuroquinina A (NKA) y neuroquinina B (NKB), pertenecen a la familias de los neuropéptidos, que comparten la secuencia de pentapéptido COOH-terminal de Phe-X-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub>. Como neurotransmisores, estos péptidos, ejercen su actividad biológica, vía tres distintos receptores de neuroquinina (NK), denominados NK-1, NK-2 y la NK-3. La SP se une, preferencialmente, al receptor de NK-1, la NKA al receptor de NK-2 y la NKB al receptor de NK-3.
- 10 El receptor de NK3, se caracteriza por una predominante expresión en el CNS, y se ha mostrado su implicación en la modulación del sistema monoaminérgico central. Estas propiedades, convierten, al receptor de NK3, en un objetivo potencial, para los trastornos del sistema nervioso central, tales como la ansiedad, la depresión, los trastornos bipolares, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia y el dolor (Neurosci. Letters, 2000, 283, 185 -188; Exp. Opin. Ther. Patents 2000, 10, 939-960; Neuroscience, 1996, 74, 403-414; Neuropeptides, 1998, 32, 481-488).
- 15 La esquizofrenia, es uno de los principales trastornos neuropsiquiátricos, caracterizado por degradaciones o deterioros mentales, graves y crónicos. Los devastadores efectos de la enfermedad, afectan a un porcentaje de 20 aproximadamente un 1% de la población mundial. Los síntomas, empiezan en la temprana edad adulta, y vienen seguidos por un período de disfunción interpersonal y social. La esquizofrenia, se manifiesta como alucinaciones auditivas y visuales, paranoia, delirios, (síntomas positivos), efectos contundentes, depresión, anhedonia, pobreza del lenguaje, déficits de memoria y de atención, así como retramiento social (síntomas negativos).
- 25 Durante décadas, los científicos y los médicos, han venido realizando esfuerzos con el ánimo de descubrir un agente ideal para el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia. No obstante, la complejidad de los trastornos, debido a una amplia gama de síntomas, ha impedido el éxito de dichos esfuerzos. No existen unas características específicas focales, para la diagnosis de la esquizofrenia y, por consiguiente, no se encuentra presente ningún síntoma individual, de una forma consistente, en la totalidad de los pacientes. Por consiguiente, se ha discutido la diagnosis 30 de la esquizofrenia, como un trastorno individual, o como una variedad de diferentes trastornos, pero ésta no se ha resuelto todavía. La mayor dificultad, en el desarrollo de un nuevo fármaco para la esquizofrenia, es la ausencia de conocimientos sobre la causa y la naturaleza de esta enfermedad. Se han propuesto algunas hipótesis neuroquímicas, sobre la base de estudios farmacológicos, para racionalizar el desarrollo de la correspondiente terapia: las hipótesis de la dopamina, de la serotina y del glutamato. Pero, teniendo en consideración la complejidad 35 de la esquizofrenia, podría requerirse un perfil apropiado de afinidad multireceptor para la eficacia contra los signos y síntomas positivos y los negativos. Adicionalmente, además, un fármaco ideal contra la esquizofrenia, tendría preferiblemente una reducida dosificación, permitiendo una dosificación correspondiente a una dosis por día, debido a la reducida observancia por parte de los pacientes con esquizofrenia.
- 40 En los años recientes, aparecieron, en la literatura especializada, estudios clínicos con antagonistas selectivos de los receptores NK1 y NK2, que mostraban uno buenos resultados para el tratamiento de la amnesia, la depresión, la ansiedad, el dolor y la migraña (NK1) y el asma (NK1 y NK2). Los datos más excitantes, fueron los que se produjeron en el tratamiento de la emesis producida por quimioterapia, náusea y depresión con antagonistas de receptores de NK1, y en el asma con antagonistas de receptores de NK2. Como contraste de ello, no han aparecido 45 ningunos datos clínicos, en la literatura, a propósito de los antagonistas de los receptores de NK3, hasta el año 2000. El Osanetant (SR 142,801), de los laboratorios Sanofi-Synthelabo, fue el primer antagonista no peptídico potente y selectivo, descrito para el receptor de taququinina NK3, para el tratamiento potencial de la esquizofrenia que se reportó en la literatura especializada (Current Opinion en Investigational Drugs, 2001,2(7), 950-956 and Psychiatric Disorders, Study 4, Schizophrenia, Junio 2003, Decision Recources, Inc., Waltham, Massachusetts). El 50 fármaco propuesto, el SR 142.801, se manifestó, en un ensayo de la fase II, como activo, en los síntomas positivos de la esquizofrenia, tales como el comportamiento modificado, los delirios, las alucinaciones, las emociones extremas, la actividad motriz excitada y el habla incoherente, pero éste se manifestó como inactivo, en el tratamiento de los síntomas negativos, los cuales son la depresión, la anhedonia, el aislamiento social o los déficits de la memoria o de la atención.
- 55 Los antagonistas del receptor de neuroquinina-3, han sido descritos como de utilidad, en el dolor o la inflamación, así como en la esquizofrenia, Exp. Opinion.Ther. Patents (2000), 10(6), 939-960 and Current Opinion en Investigational Drugs, 2001, 2(7), 950-956 956 and Psychiatric Disorders Study 4, Schizophrenia, Junio 2003, Decision Recources, Inc., Waltham, Massachusetts).
- 60 Los objetos de la presente invención, son nuevos compuestos de la fórmula I, su fabricación, medicamentos basados en un compuesto en concordancia con la invención, y su producción, así como el uso de compuestos de la fórmula I, en el control o prevención de enfermedades tales como la depresión, el dolor, los trastornos bipolares, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad y el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).
- 65

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

5 Las siguientes definiciones de los términos generales utilizados en la presente descripción, se aplican de una forma indiferente en cuanto al hecho de si, los términos en cuestión, aparecen solos o aparecen en combinación.

Tal y como se utiliza aquí, el término "alquilo inferior", significa una grupo alquilo, de cadena lineal o de cadena ramificada, que contiene 1-8 átomos de carbono, como por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, y por el estilo. Los grupos alquilo inferior preferidos, son grupos con 1-4 átomos de carbono.

10 El término "alquilo inferior sustituido por halógeno", significa un grupo alquilo, tal y como se ha definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos un átomo de hidrógeno, se encuentra reemplazado por halógeno, como por ejemplo, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, y por el estilo. Los grupos alquilo inferior sustituidos por halógeno preferidos, son grupos que tienen 1-4 átomos de carbono.

15 El término "halógeno", significa cloro, yodo, flúor y bromo.

20 El término "cicloalquilo", significa un anillo de carbono saturado, el cual contiene 3-7 átomos de carbono, como por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y por el estilo.

25 El término "arilo", significa un radical hidrocarburo cíclico, aromático, consistente en uno o más anillos fusionados, que contienen 6-14 átomos de carbono, en el cual, por lo menos un anillo, es aromático en cuanto a su naturaleza, como por ejemplo, fenilo, bencilo, naftilo ó indanilo. El grupo fenilo, es el que se prefiere.

30 El término "heteroarilo", significa un radical hidrocarburo cíclico, aromático, consistente en uno o más anillos fusionados, que contienen 5-14 átomos de carbono, conteniendo, de una forma preferible, 5-10 átomos de carbono, en el cual, por lo menos un anillo, es aromático en cuanto a su naturaleza, y el cual contiene por lo menos un heteroátomo, seleccionado de entre N, O ó S, como por ejemplo, quinoxalinilo, dihidroisoquinolinilo, pirazin-2-ilo, pirazol-1-ilo, 2,4-dihidro-pirazol-3-ona, piridinilo, isoxazolilo, benzo[1,3]dioxol, piridilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, benzotriazol-5-ilo, benzoimidazol-5-ilo, [1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, [1,2,4]-triazol-1-ilo, [1,6]-naftiridin-2-ilo, imidazo[4,5-b]piridin-6-ilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, furilo, imidazol-1-ilo, ó benzofuranilo. El grupo heteroarilo preferido, es el piridin-2,3 ó 4-ilo.

35 El término heterociclico, significa un anillo de alquilo de cinco o de seis miembros, en donde, uno o dos átomos de carbono, se encuentran reemplazados por N, S u O, por ejemplo los siguientes grupos: morfolinilo, [1,4]diazepam-1-ilo, piperazinilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo ó 1,1-dioxo-λ<sup>6</sup>-tiomorfolinilo.

40 El término "sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables", abarca a sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido nítrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido cítrico, el ácido fórmico, el ácido fumárico, el ácido malélico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido tartárico, el ácido metanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico y por el estilo.

45 Los compuestos de la fórmula I, en donde, Ar, es fenilo, son los que se prefieren.

45 Los compuestos preferidos de la fórmula I, son aquéllos, en donde, R<sup>3</sup>, es (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-heterociclico insustituido, como por ejemplo, los siguientes compuestos:

50 1-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-ilo)-5-morfolin-4-ilo-pantan-1-ona  
1-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(metil-(4-trifluorometil-bencil)-amino)-pirrolidin-1-ilo]-5-morfolin-4-ilo-pantan-1-ona  
1-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-ilo)-5-piperazin-1-ilo-pantan-1-ona  
1-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-ilo)-5-pirrolidin-1-ilo-pantan-1-ona  
55 1-((3SR,4RS)-3-(3-cloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-ilo)-5-morfolin-4-ilo-pantan-1-ona  
1-((3S,4R)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-ilo)-3-morfolin-4-ilo-propan-1-ona  
1-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-ilo)-2-morfolin-4-ilo-60 etanona  
1-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-ilo)-2-piperazin-1-ilo-ethanona  
1-((3S,4R)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-ilo)-2-(1,1-dioxo-λ<sup>6</sup>-tiomorfolin-4-ilo)-ethanona.

Los compuestos preferidos de la fórmula I son adicionalmente aquéllos, en donde,  $R^3$ , es  $-(CH_2)_p$ -heterociclico, sustituido por uno o dos sustituyentes  $R^4$ .

5 Los compuestos preferidos de la fórmula I, son aquéllos, en donde,  $R^4$ , es  $-S(O)_2$ -alquilo inferior, como por ejemplo, los siguientes compuestos:

{(3RS,4SR)-3-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-4-fenil-pirrolidin-1-il}-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-  
 metanona  
 ((3SR,4RS)-3-(4-cloro-fenil)-4-[(3,4-dicloro-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-  
 10 metanona  
 [(3RS,4SR)-3-(bifenil-4-ilmetil-metil-amino)-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il}-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-  
 metanona  
 [(3RS,4SR)-3-[(4-cloro-3-fluoro-bencil)-metil-amino]-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il}-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-  
 metanona  
 {(3SR,4RS)-3-(4-cloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-(4-metanosulfonil-  
 15 piperazin-1-il)-metanona  
 {(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-(4-metanosulfonil-  
 piperazin-1-il)-metanona  
 [(3RS,4SR)-3-[(3,4-dicloro-bencil)-metil-amino]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il}-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-  
 20 metanona  
 [(3RS,4SR)-3-[(4-cloro-bencil)-metil-amino]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il}-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-  
 metanona  
 4-([(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metanosulfonil-piperazin-1-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-amino)-metil)-  
 benzonitrilo  
 25 {(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3,4-difluoro-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-  
 metanona  
 {(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(2,3-dihidro-benzofuran-6-ilmetil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-(4-metanosulfonil-  
 piperazin-1-il)-metanona  
 {(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(4-fluoro-3-metil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-(4-metanosulfonil-piperazin-1-  
 30 il)-metanona  
 {(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(1H-indol-6-ilmetil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-  
 metanona  
 4-([(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metanosulfonil-piperazin-1-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-amino)-metil)-2-  
 fluoro-benzonitrilo  
 35 {(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-( $(S)$ -4-metanosulfonil-3-  
 metil-piperazin-1-il)-metanona  
 {(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-( $(R)$ -4-metanosulfonil-3-  
 metil-piperazin-1-il)-metanona  
 {(3SR,4RS)-3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il}-(4-  
 40 metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona  
 {(3SR,4RS)-3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il}-(4-  
 metanosulfonil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona  
 {(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[metil-(4-trifluorometil-bencil)-amino]-pirrolidin-1-il}-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-  
 45 metanona ó  
 1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-(4-  
 metanosulfonil-piperazin-1-il)-etanona.

Son compuestos preferidos de la fórmula I, aquéllos, en donde,  $R^4$ , es alquilo inferior, como por ejemplo, los siguientes compuestos:

50 1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-5-(4-metil-piperazin-  
 1-il)-pentan-1-ona  
 1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-(4-metil-piperazin-  
 1-il)-etanona  
 55 1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-(3,5-  
 dimetil-piperazin-1-il)-etanona  
 1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-(( $S$ )-3-  
 metil-piperazin-1-il)-etanona  
 1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-(( $R$ )-  
 3-metil-piperazin-1-il)-etanona ó  
 60 1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-(2,6-  
 dimetil-morfolin-4-il)-etanona.

Son compuestos preferidos de la fórmula I, aquéllos, en donde,  $R^4$  es  $-S(O)_2$ -NR'R", como por ejemplo, los siguientes compuestos:

5 Dimetilamida del ácido 4-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonil)-piperazin-1-sulfónico

5 Dimetilamida del ácido 4-(2-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etyl)-piperazin-1-sulfónico, ó

5 Dimetilamida del ácido 4-(5-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il)-5-oxo-pentil)-piperazin-1-sulfónico.

10 Son compuestos preferidos de la fórmula I, aquéllos, en donde,  $R^4$ , es  $-NR'-S(O)_2$ -alquilo inferior, como por ejemplo, los siguientes compuestos:

10 N-[1-(2-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etyl)-piperidin-4-il]-metanosulfonamida ó

15 N-[1-(2-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etyl)-piperidin-4-il]-N-metil-metanosulfonamida.

15 Son compuestos preferidos de la fórmula I, aquéllos, en donde,  $R^4$ , es  $-C(O)$ -alquilo inferior, como por ejemplo, los siguientes compuestos:

20 1-(4-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonil)-piperazin-1-il)-etanona ó

20 2-(4-acetil-piperazin-1-il)-1-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il)-etanona.

25 Son compuestos preferidos de la fórmula I, aquéllos, en donde,  $R^4$ , es  $-NR'-C(O)$ -alquilo inferior, como por ejemplo, los siguientes compuestos:

30 N-[1-(5-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il)-5-oxo-pentil)-piperidin-4-il]-acetamida

30 N-[1-(2-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etyl)-piperidin-4-il]-N-metil-acetamida

35 N-[(S)-1-(2-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etyl)-pirrolidin-3-il]-acetamida

35 N-[(R)-1-(2-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etyl)-pirrolidin-3-il]-acetamida ó

35 N-[1-(2-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etyl)-piperidin-4-il]-acetamida.

40 Son compuestos preferidos de la fórmula I, aquéllos, en donde,  $R^4$ , es  $-(CH_2)_p-NR'R''-$ , como por ejemplo, los siguientes compuestos:

40  $\{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il\}-(R)-3$ -dimetilamino-pirrolidin-1-il)-metanona

40 1-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il)-2-[4-(2-dimetilamino-etyl)-piperazin-1-il]-etanona

45  $\{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il\}-[4-(3$ -dimetilamino-propil)-piperazin-1-il]-metanona

45  $\{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il\}-[4-(2$ -dimetilamino-etyl)-piperazin-1-il]-metanona ó

50 1-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-etanona.

55 Son compuestos preferidos de la fórmula I, aquéllos, en donde,  $R^4$ , es heteroarilo, opcionalmente sustituido por alcoxi ó ciano,

55 como por ejemplo, los siguientes compuestos:

55  $\{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il\}-(4$ -pirimidin-2-il)-piperazin-1-il)-metanona

55  $\{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il\}-(4$ -piridin-2-il)-piperazin-1-il)-metanona

60  $\{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il\}-(4$ -piridin-4-il)-piperazin-1-il)-metanona

60  $\{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il\}-(2,3,5,6$ -tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-metanona

65 2-(4-((3S,4R)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonil)-piperazin-1-il)-nicotinonitrilo

65 6-(4-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonil)-

piperazin-1-il)-nicotinonitrilo, ó  
 {(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-[4-(6-metoxi-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona.

- 5 Son compuestos preferidos de la fórmula I, aquéllos, en donde, R<sup>4</sup>, es arilo, opcionalmente sustituido por alcoxi ó ciano, como, por ejemplo, los siguientes compuestos:
- {(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metanona
- 10 2-(4-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo, ó  
 4-(4-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo.
- 15 Son compuestos preferidos de la fórmula I, aquéllos, en donde, R<sup>4</sup>, es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OH-, como por ejemplo, los siguientes compuestos:
- {(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-[4-(3-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona
- 20 {(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona  
 1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-[4-(3-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-etanona
- 25 1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etanona, ó  
 {(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-(4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[4,4']bipiridinil-1-il)-metanona.
- 30 Son compuestos preferidos de la fórmula I, aquéllos, en donde, R<sup>4</sup>, es C(O)-NR'R", como por ejemplo, el siguiente compuesto:
- Dietilamida del ácido 4-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonil)-piperazin-1-carboxílico.
- 35 Son compuestos preferidos de la fórmula I, aquéllos, en donde, R<sup>4</sup>, es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CN-, como por ejemplo, los siguientes compuestos:
- 3-(4-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonil}-piperazin-1-il)-propionitrilo
- 40 3-[4-(2-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-piperazin-1-il]-propionitrilo, ó  
 1-(2-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-piperidin-4-carbonitrilo.
- 45 Son compuestos preferidos de la fórmula I, aquéllos, en donde, R<sup>4</sup>, es heterociclico, opcionalmente sustituido por =O, como por ejemplo, los siguientes compuestos:
- 4-[1-(2-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-piperidin-4-il]-morfolin-3-ona
- 50 1'-(2-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-[1,4']bipiperidinil-2-ona.
- Son compuestos preferidos de la fórmula I, aquéllos, en donde, R<sup>4</sup>, es 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, como por ejemplo, el siguiente compuesto:
- 55 1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-(1S,4R)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-etanona.
- 60 Son compuestos preferidos de la fórmula I, aquéllos, en donde, R<sup>4</sup>, es C(O)-cicloalquilo inferior, sustituido por alquilo inferior, como por ejemplo, el siguiente compuesto:
- (3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidin-4-il]-metanona.
- 65 Son compuestos preferidos de la fórmula I, aquéllos, en donde, R<sup>3</sup>, es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR'R", como por ejemplo, los siguientes compuestos:

5 1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-5-metilamino-pentan-1-ona, ó  
1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-5-dimetilamino-pentan-1-ona

10 Son compuestos preferidos de la fórmula I, aquéllos, en donde, R<sup>3</sup>, es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-heteroarilo, como por ejemplo, el siguiente compuesto:

15 10 1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-5-imidazol-1-il-pentan-1-ona.

15 Son compuestos preferidos de la fórmula I, aquéllos, en donde, R<sup>3</sup>, es (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)-heteroarilo, como por ejemplo, los siguientes compuestos:

20 15 1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-6-piridin-2-il-hexano-1,6-diona.

20 Son compuestos preferidos de la fórmula I, aquéllos, en donde, R<sup>3</sup>, es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)-NR'R", como por ejemplo, el siguiente compuesto:

25 20 Amida del ácido 6-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-6-oxohexanóico.

25 Son compuestos preferidos de la fórmula I, aquéllos, en donde, R<sup>3</sup>, es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-alquilo inferior, como por ejemplo, el siguiente compuesto:

30 25 1-1(3S,4R)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-5-metoxi-pentan-1-ona.

30 Son compuestos preferidos de la fórmula I, aquéllos, en donde, R<sup>3</sup>, es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CN, como por ejemplo, el siguiente compuesto:

35 30 6-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-6-oxohexanonitrilo.

35 Son compuestos preferidos de la fórmula I, aquéllos, en donde, R<sup>3</sup>, es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR'--(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR'R", como por ejemplo, los siguientes compuestos:

40 35 1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-(2-dimetilamino-etylamino)-etanona

40 1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-(3-dimetilamino-propilamino)-etanona

45 40 1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-etanona.

45 Son compuestos preferidos de la fórmula I, aquéllos, en donde, R<sup>3</sup>, es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR'--(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CN, como por ejemplo, los siguientes compuestos:

50 45 3-(2-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etylamo)-propionitrilo, ó

50 50 3-[(2-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etyl)-metil-amino]-propionitrilo.

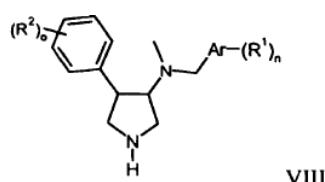
55 La preparación de los compuestos de la fórmula I de la presente invención, puede llevarse a cabo en rutas o vías sintéticas, secuenciales o convergentes. La síntesis de los compuestos de la presente invención, se muestran en los esquemas que se facilitan abajo, a continuación. Los conocimientos requeridos para llevar a cabo la reacción y la purificación de los productos resultantes, son conocidos por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. Los sustituyentes e índices utilizados en la descripción que se facilita a continuación, de los procedimientos, tienen el significado proporcionado aquí, anteriormente, arriba, a menos de que se indique lo contrario.

60 60 Los compuestos de la fórmula I, pueden fabricarse mediante los procedimientos que se facilitan abajo, a continuación, mediante los procedimientos que se proporcionan en los ejemplos, o mediante procedimientos análogos. Las condiciones apropiadas de reacción, para las etapas individuales de reacción, son conocidas, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. La secuencia de reacción, no se encuentra limitada a aquélla que se exhibe en los esquemas, si bien, no obstante, en dependencia de los materiales de partida, y de su respectiva reactividad, puede modificarse, de una forma libre, la secuencia de las etapas de reacción. Los materiales de partida, o bien se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, o bien éstos

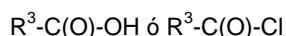
pueden prepararse mediante procedimientos análogos a los de los procedimientos proporcionados abajo, a continuación, mediante los procedimientos que se describen en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o mediante procedimientos conocidos en el arte especializado de la técnica.

5 Los presentes compuestos de la fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse mediante procedimientos que son conocidos en el arte especializado de la técnica, como, por ejemplo, mediante las variantes de procedimientos que se describen abajo, a continuación, procedimientos éstos, los cuales comprenden

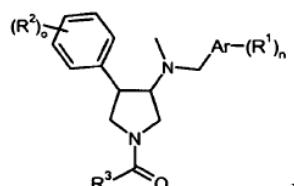
10 a) acoplar un compuesto de la fórmula



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

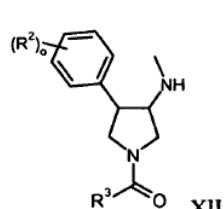


para la obtención de un compuesto de la fórmula



en donde, los grupos Ar,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$ , y las definiciones o, ó n, son tal y como se han descrito anteriormente, arriba, ó

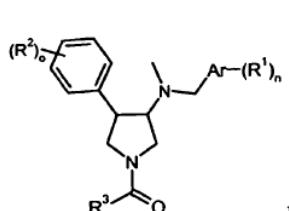
35 b) alquilar un compuesto de la fórmula



45 con un compuesto de la fórmula



para la obtención de un compuesto de la fórmula



60 en donde, los grupos Ar,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  y las definiciones o, y n, son tal y como se han descrito anteriormente, arriba y, en caso deseado, convertir los compuestos obtenidos, en sales de adición de ácidos, farmacéuticamente aceptables.

La preparación de los compuestos de la fórmula I, se describe, adicionalmente, en mayor detalle, en los esquemas generales 1 – 4, en los procedimientos generales I – VIII, y en los ejemplos 1 – 149.

Tal y como se ha mencionado anteriormente, arriba, los compuestos de la fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, poseen unas valiosas propiedades farmacológicas. Se ha encontrado el hecho de que, los compuestos de la presente invención, son antagonistas de los receptores de neuroquinina 3 (NK3). Los compuestos, se investigaron correspondientemente en concordancia con los tests de ensayo que se facilitan en la parte que sigue a continuación.

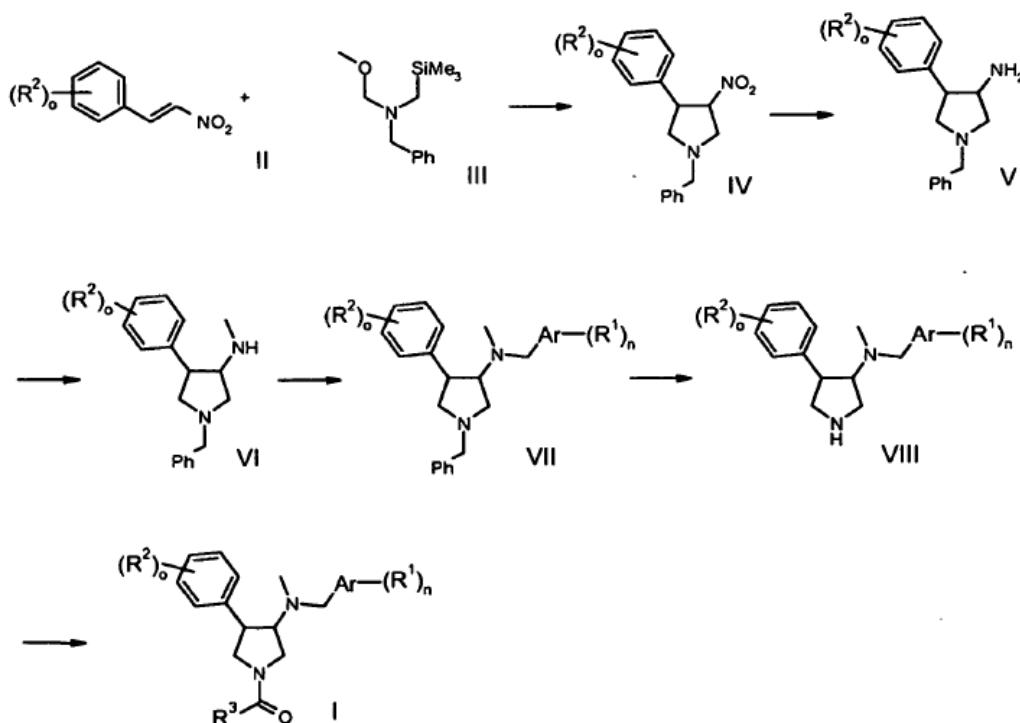
5

Procedimiento experimental

Los compuestos, se investigaron correspondientemente en concordancia con los tests de ensayo que se facilitan en la parte que sigue a continuación.

10

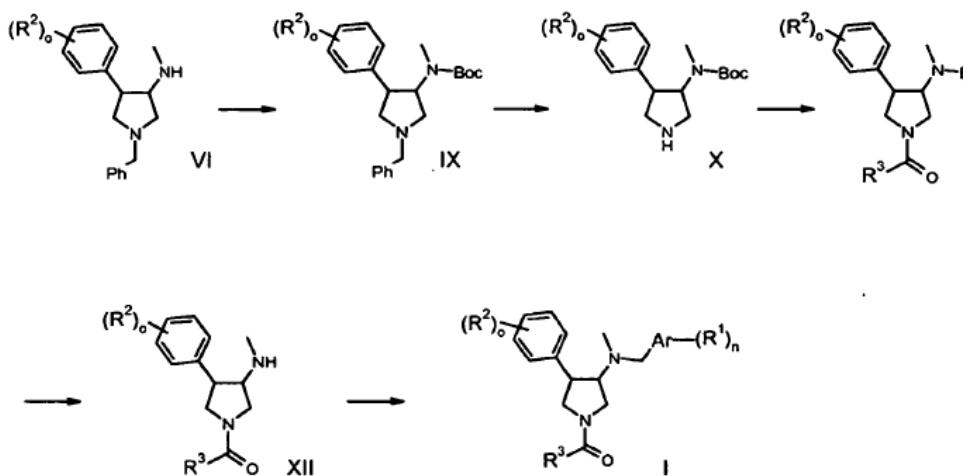
Esquema general 1



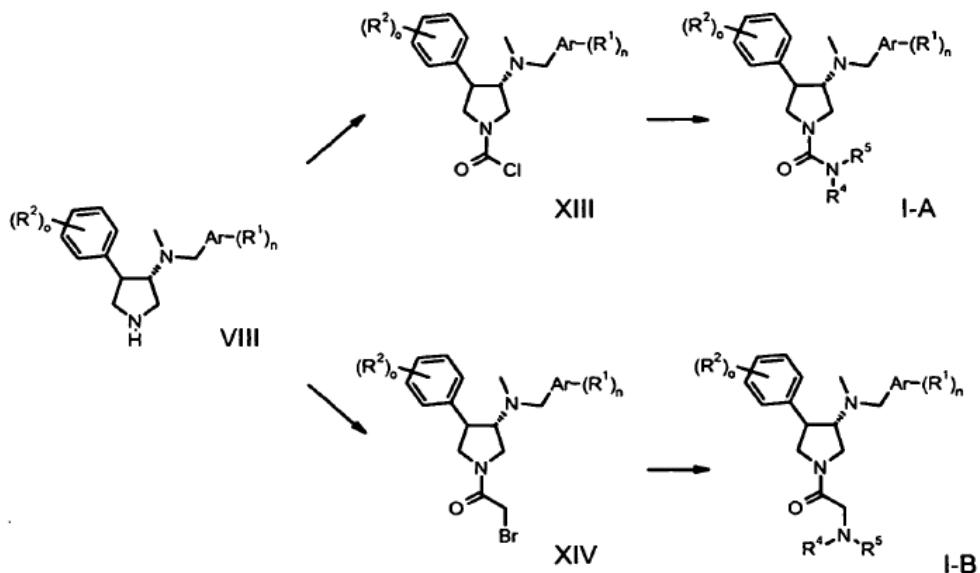
Se procedió a preparar las pirrolidinas IV, vía cicloadición 1,3-dipolar, estereoespecífica, en los derivados de 2-nitroestireno II, y el iluro de azometina, generado *in situ*, a partir de la N-(metoximetil)-N-(fenilmetil)-N-(trimetilsilil)metilamina III, en presencia de una cantidad catalítica de ácido, tal como el TFA. La reducción de porción nitro, mediante la utilización de condicione estándar, como, por ejemplo,  $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , proporcionó el compuesto V. La porción amino, subsiguientemente, se metiló, en una secuencia de dos etapas, que involucraban, en primer lugar, la preparación del carbamato de etilo, seguido de su reducción, con borano, para producir el compuesto VI. La reacción de aminación reductora, entre el compuesto VI y un aldehído, proporcionó el compuesto VII. De una forma alternativa, el compuesto VII, se podía preparar mediante alquilación. A continuación, se procedió a llevar a cabo una N-desbencilización selectiva, mediante la utilización de varios procedimientos conocidos, los cuales son compatibles con los modelos patrón de sustitución de los anillos aromáticos, para proporcionar el compuesto VIII. Finalmente, los derivados I, se prepararon con un acoplamiento con un ácido con un correspondiente cloruro de ácido o ácido carboxílico.

15

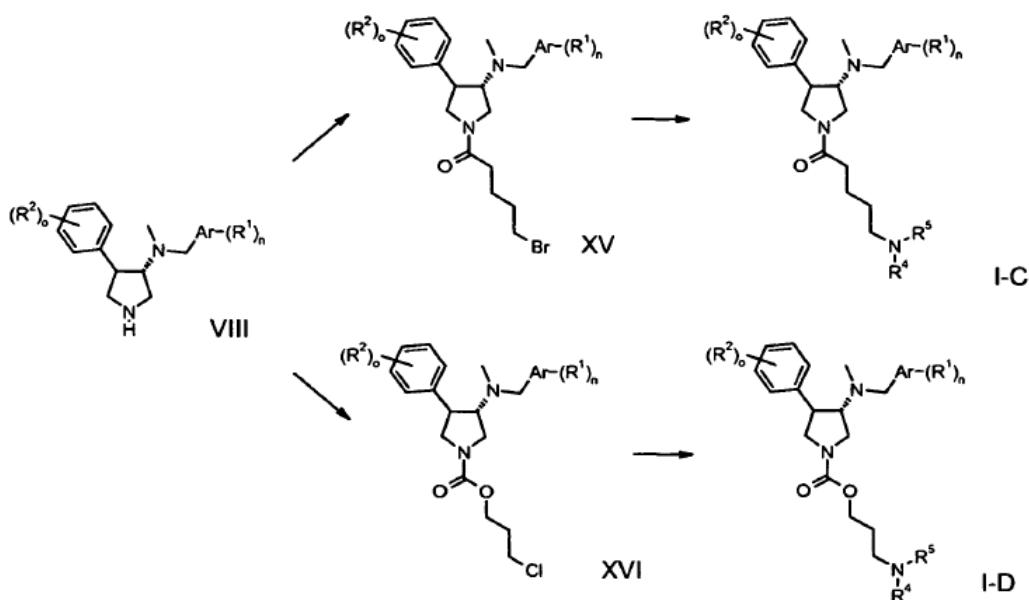
20

Esquema general 2

- 5 De una forma alternativa, los derivados de pirrolidina I, se prepararon, también, vía la ruta del esquema 2 facilitado.  
 5 La amina secundaria del intermediario VI, puede protegerse con BOC, para proporcionar el compuesto IX. La N-desbencilización, se llevó a cabo mediante diversos procedimientos conocidos, los cuales son compatibles con los modelos patrón de sustitución de los anillos aromáticos, para proporcionar X. La reacción de acoplamiento estándar con un cloruro de ácido o ácido carboxílico, proporcionó el compuesto XI, el cual, a continuación, pudo experimentar una desprotección con, por ejemplo, TFA, para proporcionar el compuesto XII. A continuación, se procedió a alquilar la amina secundaria, vía aminación reductora estándar, con un haluro de alquilo, para proporcionar los derivados I.
- 10

Esquema general 3

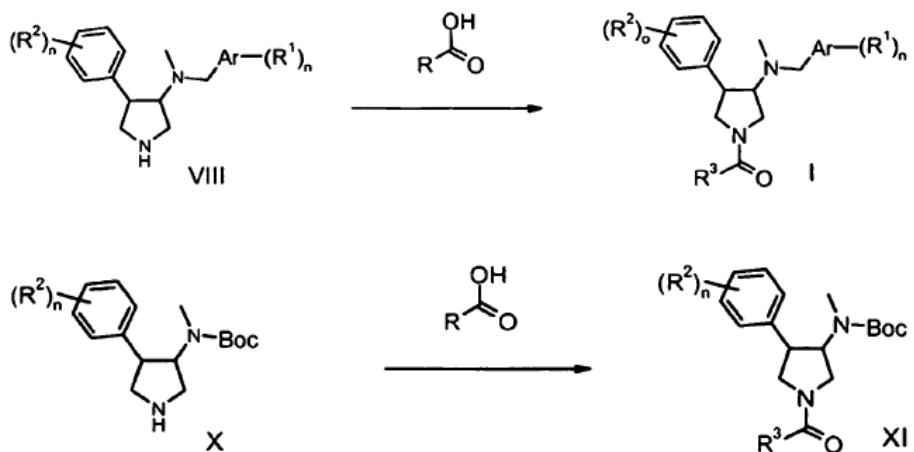
- 15 De una forma alternativa, los intermediarios VIII, podrían convertirse, en una secuencia de dos etapas, en el compuesto final I-A ó I-B. Así, por ejemplo, el tratamiento de los derivados VIII con trifosgeno, en presencia de una base, de una forma preferible, piridina, y a bajas temperaturas, proporcionó los derivados de cloruro de pirrolidin-1-carbonilo XIII. El acoplamiento entre los compuestos XIII, y una amina primaria o secundaria, proporcionó el acceso a la urea de la fórmula I-A. El tratamiento de los derivados VIII con cloruro de bromoacilo, en presencia de una base, proporcionó los intermediarios XIV. Una reacción de sustitución nucleofílica, entre los compuestos intermediarios XIV y una amina primaria o secundaria, proporcionó el acceso a la amida de la fórmula I-B.
- 20

Esquema general 4

De una forma alternativa, los compuestos intermediarios VIII, podrían convertirse, en una secuencia de dos etapas, en el compuesto final I-C ó I-D. Así, por ejemplo, el tratamiento de los derivados VIII, con cloruro de 5-bromo-pentanoilo, proporcionó los derivados de pirrolidin de la fórmula general XV. Una reacción de sustitución nucleofílica, proporcionó los derivados finales de los tipos I-C. El tratamiento de los derivados VIII con cloroformiato de 3-cloropropilo, en presencia de una base, proporcionó los intermediarios XVI. Una reacción de sustitución nucleofílica, proporcionó los derivados de pirrolidina de los tipos I-D. Los nucleófilos, podrían ser aminas primarias o secundarias.

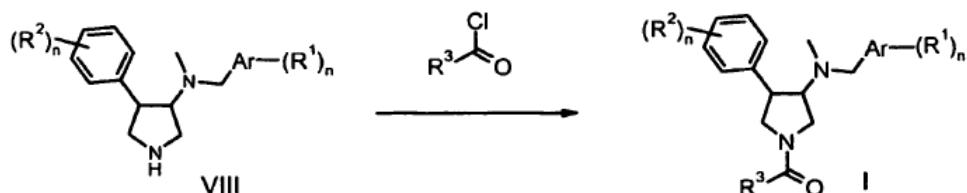
- 5      10      Parte experimental  
Abreviaciones:

- 15       $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  = diclorometano;  
DMAP = dimetilaminopiridina;  
HOBt = hidrato de 1-hidroxi-benzotriazol;  
EDC = clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida;  
Et<sub>3</sub>N = trietilamina;  
EtOAc = acetato de etilo;  
20      H = hexano;  
RT = temperatura ambiente;

Procedimiento general I (acoplamiento de la amida)

A una solución agitada de un derivado de ácido carboxílico (comercialmente disponible en el mercado o conocida en la literatura especializada) (1 mmol) en 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se le añadieron 1,3 mmol de EDC, 1,3 mmol de HOBr y Et<sub>3</sub>N (1,3 mmol). Después de un transcurso de tiempo de una hora, a la temperatura ambiente, se procedió a añadir un intermediario de pirrolidina de la fórmula general (VIII ó X). La mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche, y a continuación, se vertió sobre agua y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron, bajo la acción del vacío. La cromatografía flash (de evaporación instantánea) o la HPLC de preparación, proporcionó el compuesto del epígrafe.

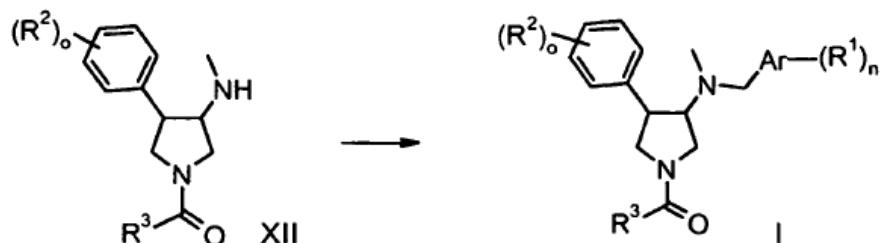
## Procedimiento general II (preparación de la amida o la urea)



10 A una solución agitada de un intermediario de pirrolidina VIII (1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) a la temperatura ambiente, se le añadieron etil-diisopropil-amina (2 mmol) y un cloruro de ácido ó cloruro de carbamoilo ó derivado de cloroformiato de la fórmula RCOCl (1,1 mmol). Se continuó con el régimen de agitación, hasta que, la reacción, se hubiera completado. La mezcla de reacción, se concentró, a continuación, bajo la acción del vacío y se realizó la purificación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) sobre SiO<sub>2</sub> o HPLC de preparación.

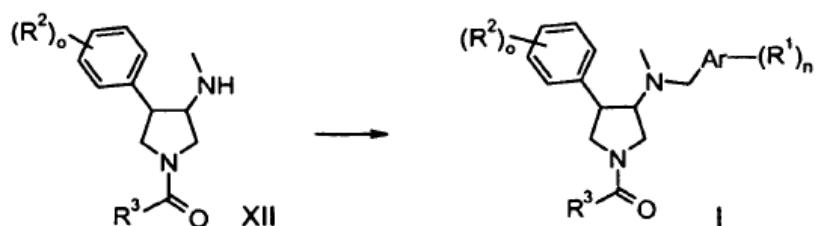
15

### Procedimiento general III (aminación reductora)



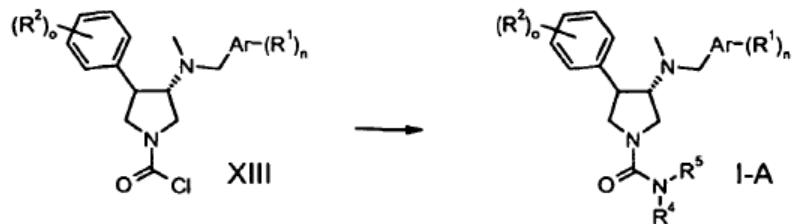
20 A una solución en régimen de agitación de un intermediario de pirrolidina XII (1,00 mmol) en MeOH (6 ml) se le añadió el aldehído (1,20 mmol). A continuación, se le añadieron una solución de NaBH<sub>3</sub>CN (1,3 mol) en MeOH (1,5 ml) y AcOH (0,01 ml). La mezcla de reacción, se agitó, durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente, se concentró bajo la acción del vacío, se diluyó con EtOAc, y se lavó con H<sub>2</sub>O. Las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y, el producto, se purificó, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (SiO<sub>2</sub>) o HPLC de preparación para proporcionar el compuesto deseado.

## 25 Procedimiento general IV (alquilación)



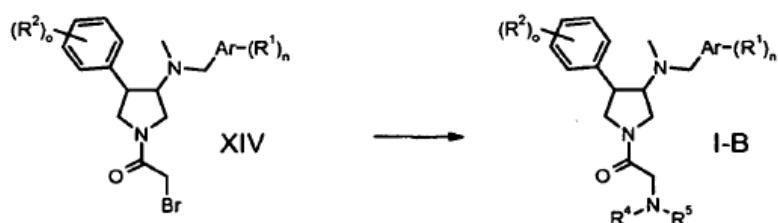
A una solución en régimen de agitación de un intermediario de pirrolidina XII (1,00 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 ml) se le añadió un derivado de bromuro de bencilo sustituido (1,20 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.50 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de 45°C, durante el transcurso de toda la noche, y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ . Las fases orgánicas, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y, el producto, se purificó, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) ( $\text{SiO}_2$ ) o HPLC de preparación, para proporcionar el compuesto deseado.

## Procedimiento general V:



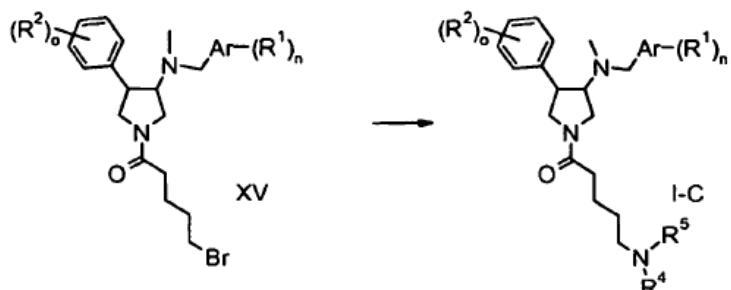
- 5 A una solución en régimen de agitación de un intermediario de cloruro de pirrolidin-carbonilo, XIII (1 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml), a la temperatura ambiente, se le añadieron etil-diisopropil-amina (1,2 mmol) y una amina primaria o secundaria (1,1 mmol). Se continuó con el régimen de agitación, hasta que, la reacción, se hubo completado. La mezcla de reacción, se concentró, a continuación, bajo la acción del vacío y la purificación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) sobre  $\text{SiO}_2$  o HPLC de preparación, proporcionó el compuesto I-A.

## Procedimiento general VI:



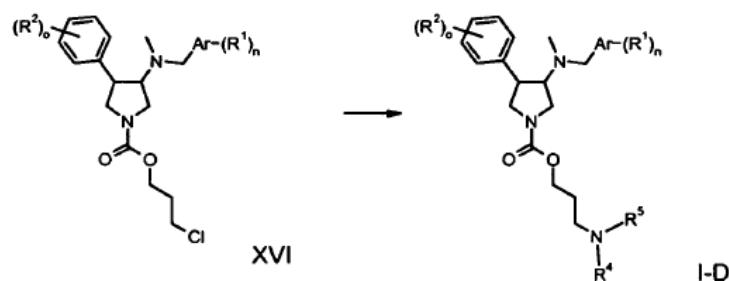
- 10 A una solución en régimen de agitación de un intermediario de acetil-bromuro de pirrolidina, XIV (1 mmol) en THF (15 ml) a la temperatura ambiente, se le añadieron etil-diisopropil-amina (1,2 mmol) y una amina primaria o secundaria (4 mmol). Se continuó con el régimen de agitación, hasta que se hubo completado la reacción. La mezcla de reacción, se concentró, a continuación, bajo la acción del vacío y, la purificación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) sobre  $\text{SiO}_2$  o HPLC de preparación, proporcionó el compuesto I-B.

## Procedimiento general VII:



- 20 A una solución en régimen de agitación de un intermediario de pirrolidina XV (1 mmol) en THF (15 ml), a la temperatura ambiente, se le añadieron etil-diisopropilamina (1,2 mmol) y una amina primaria o secundaria (4 mmol). Se continuó con el régimen de agitación, hasta que, la reacción, se hubiera completado. La mezcla de reacción, se concentró, a continuación, bajo la acción del vacío y, la purificación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) sobre  $\text{SiO}_2$  ó HPLC preparativa, proporcionó el compuesto I-C.

### Procedimiento general VIII:

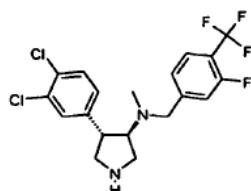


5 A una solución en régimen de agitación de un intermediario de pirrolidina XVI (1 mmol) en THF (15 ml), a la temperatura ambiente, se le añadieron etil-diisopropilamina (1,2 mmol) y una amina primaria o secundaria (4 mmol). Se continuó con el régimen de agitación, hasta que, la reacción, se hubiera completado. La mezcla de reacción, se concentró, a continuación, bajo la acción del vacío y la purificación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) sobre  $\text{SiO}_2$  ó HPLC de preparación, proporcionó el compuesto I-D.

Procedimiento para la preparación de intermediarios de pirrolidina de la fórmula VIII

Pirrolidina VIII-1

10 [(3RS,4SR)-4-(3,4-Dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-[3-fluoro-4-trifluorometil-bencil]-metil-amina



a) 3SR,4RS)-1-Bencil-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-nitro-pirrolidina

15 Se procedió a añadir una solución de N-(metoximetil)-N-(fenilmetil)-N-(trimetilsilil)metilamina (1,96 g, 8,2 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml), mediante procedimiento de goteo, en un transcurso de tiempo de 30 minutos, a una solución, en régimen de agitación, de 1,2-dicloro-4-((E)-2-nitro-vinil)-benceno (1,0 g, 4,58 mmol) y ácido trifluoroacético (52 mg, 4,45 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) a una temperatura de 0 °C. Se retiró el baño de hielo y, la solución, se agitó, a una temperatura de 25 °C, durante un transcurso de tiempo adicional de 48 horas. A continuación, ésta se concentró y, la purificación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc/H}$  1:4) proporcionó 1,00 g (62 %) del compuesto del epígrafe, como un aceite incoloro. ES-MS m/e: 351,4 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

b) (3RS,4SR)-1-Bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-ilamina

25 A una solución en régimen de agitación de (3SR,4RS)-1-bencil-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-nitro-pirrolidina (15,0 g, 0,0427 mol) en  $\text{EtOAc}$  (200 ml) se le añadió  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (43,36 g, 0,192 mol), en porciones. A continuación, la mezcla de reacción, se calentó a refluo, durante un transcurso de tiempo de 4 horas, se enfrió a la temperatura ambiente y se añadió una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (500 ml). Las sales, se filtraron y, el producto, se extrajo con  $\text{EtOAc}$ . A continuación, se procedió a secar las fases orgánicas, sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y, la concentración, bajo la acción del vacío, proporcionó 9,30 g (75 %) del compuesto del epígrafe, como un aceite de color amarillo claro. A continuación, el producto se utilizó, en la siguiente etapa, sin ninguna purificación adicional. ES-MS m/e: 321,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

c) [(3RS,4SR)-1-Bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-amina

35 A una solución de (3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-ilamina (9,2 g, 0,028 mol) en THF (100 ml) se le añadió una solución de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (7,91 g, 0,057 mol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (35 ml). después de un transcurso de tiempo de 10 minutos, se le añadió cloroformiato de etilo (2,86 ml, 0,030 mol) y se continuó con el régimen de agitación, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo adicional de 4 horas. El intermediario de carbamato, se extrajo, a continuación, con  $\text{Et}_2\text{O}$ , se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró bajo la acción del vacío, para proporcionar un aceite viscoso. el aceite, se recogió en THF (100 ml) y se le añadió una solución de borano en THF (1M) (114,5 ml). La mezcla de reacción, se calentó, a continuación, a una temperatura de 65 °C, durante el transcurso de toda la noche, se enfrió a la temperatura ambiente, y se interrumpió, extinguéndola, cuidadosamente, con  $\text{HCl}$  concentrado (100 ml). A continuación, se procedió a calentar la mezcla, a una temperatura de 80 °C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas y, esta, se enfrió a la temperatura ambiente, se concentró bajo la acción del vacío, se diluyó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 ml) y se neutralizó con una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$ . Las fases orgánicas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y, el producto, se purificó, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1) para proporcionar 7,31 g (76 %) del compuesto del epígrafe, como un aceite incoloro. ES-MS m/e: 335,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

50 d) [(3RS,4SR)-1-Bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-[3-fluoro-4-trifluorometilbencil]-metil-amina

A una solución en régimen de agitación de [(3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metilamina (3,5 g, 0,010 mol) en  $\text{MeOH}$  (60 ml), se le añadió 3-fluoro-4-trifluorometil-benzaldehído (2,10 g, 0,0109 mol). A continuación, se le añadieron una solución de  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (0,79 g, 0,012 mol) en  $\text{MeOH}$  (15 ml) y  $\text{AcOH}$  (0,1 ml). La mezcla de reacción, se agitó, durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente, se concentró bajo la acción del vacío, se diluyó con  $\text{EtOAc}$ , y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ . Las fases orgánicas, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y, el producto, se purificó,

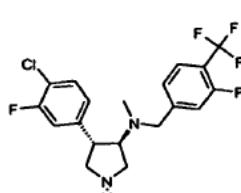
mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc/Heptano}$  1:4) para proporcionar 3,31 g (62 %) del compuesto del epígrafe, como un aceite incoloro.

e) [(3RS,4SR)-4-(3,4-Dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-[3-fluoro-4-trifluorometil-bencil]-metil-amina

5 A una solución en régimen de agitación de [(3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-[3-fluoro-4trifluorometil-bencil]-metil-amina (3,30 g, 6,45 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (45 ml), a la temperatura ambiente, se le añadió cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (1,30 ml, 9,67 mmol). La mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un 10 transcurso de tiempo de 3 horas, y se concentró bajo la acción del vacío. El residuo, se disolvió en  $\text{AcOH}$  (10 ml), y se procedió a añadir zinc en polvo (1,0 g), se le añadió en porciones, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Se procedió a evaporar el disolvente, el residuo, se diluyó en  $\text{EtOAc}$  y, la fase orgánica, se lavó con una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$ . La fase orgánica, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentró, bajo la acción del vacío, para proporcionar 1,43 g (53 %) del compuesto del epígrafe, como un aceite incoloro. ESMS m/e: 421,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

15 Pirrolidina VIII-2

[(3RS,4SR)-4-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-[3-fluoro-4-trifluorometil-bencil]-metil-amina



20 a) (3SR,4RS)-1-Bencil-3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-nitro-pirrolidina

Se procedió a añadir una solución de  $\text{N}$ -(metoximetil)- $\text{N}$ -(fenilmetil)- $\text{N}$ -(trimetilsilil)metilamina (1,00 g, 4,2 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml), mediante procedimiento de goteo, en un transcurso de tiempo de 30 minutos, a una solución en régimen de agitación de 1-cloro-2-fluoro-4-((E)-2-nitro-vinil)-benceno (0,68 g, 3,37 mmol) y ácido trifluoroacético (30  $\mu\text{l}$ ) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) a una temperatura de 0°C. Se retiró el baño de hielo, y la solución, se agitó, a una temperatura de 25 °C, durante un transcurso de tiempo adicional de 48 horas. A continuación, ésta se concentró y, la purificación, mediante la cromatografía flash (de evaporación instantánea) ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc/H}$  1:4) proporcionó 0,78 g (55 %) del compuesto del epígrafe, como un aceite incoloro. ES-MS m/e: 335,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

30 b) (3RS,4SR)-1-Bencil-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-ilamina

A una solución en régimen de agitación de (3SR,4RS)-1-bencil-3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-nitro-pirrolidina (0,78 g, 2,33 mmol) en  $\text{EtOAc}$  (15 ml) se le añadió en porciones,  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (2,63 g, 11,6 mmol). La mezcla de reacción, se calentó, a continuación, a la temperatura de refluo, durante un transcurso de tiempo de 4 horas, ésta se enfrió a la temperatura ambiente y se añadió una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (500 ml). Las sales, se filtraron y, el producto, se extrajo con  $\text{EtOAc}$ . Se procedió, a continuación, a secar las fases orgánicas, sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y mediante concentración, bajo la acción del vacío. La cromatografía de columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5), proporcionó 0,46 g (65%) del compuesto del epígrafe como un aceite de color marrón claro. ES-MS m/e: 305,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

40 c) [(3RS,4SR)-1-Bencil-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-amina

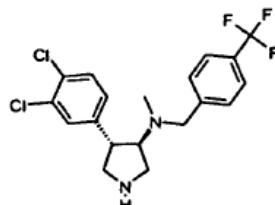
A una solución de (3RS,4SR)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-ilamina (0,46 g, 1,51 mmol) en  $\text{THF}$  (5 ml), se le añadió una solución de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,419 g, 3,0 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (2 ml). Después de un transcurso de tiempo de 10 minutos, se procedió a añadir cloroformiato de etilo (0,3ml, 3,0 mmol) y se continuó con el régimen de agitación, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo adicional de 4 horas. A continuación, se extrajo el intermediario de carbamato, con  $\text{Et}_2\text{O}$ , se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró, bajo la acción del vacío, para proporcionar un aceite viscoso. El aceite, se recogió en  $\text{THF}$  (10 ml) y se añadió una solución de borano en  $\text{THF}$  (1M) (6,0 ml). La mezcla de reacción, se calentó, a continuación, a una temperatura de 65 °C, durante el transcurso de toda la noche, se enfrió a la temperatura ambiente y ésta se interrumpió, extinguéndola, cuidadosamente, con  $\text{HCl}$  concentrado (5 ml). A continuación, se procedió a calentar la mezcla, a una temperatura de 80 °C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, se enfrió a la temperatura ambiente, se concentró bajo la acción del vacío, se diluyó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 ml) y se neutralizó con una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$ . Las fases orgánicas, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y, el producto, se purificó, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1), para proporcionar 0,34 g (70 %) del compuesto del epígrafe, como un aceite incoloro. ES-MS m/e: 319,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

d) [(3RS,4SR)-1-Bencil-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amina

A una solución en régimen de agitación de [(3RS,4SR)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-amina (340 mg, 1,06 mmol) en MeOH (6 ml), se le añadió 3-fluoro-4-trifluorometil-benzaldehído (230 mg, 1,20 mmol). A continuación, se le añadieron una solución de NaBH<sub>3</sub>CN (85 mg, 1,3 mol) en MeOH (1,5 ml) y AcOH (0,01 ml). La mezcla de reacción, se agitó, durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente, se concentró bajo la acción del vacío, se diluyó con EtOAc, y se lavó con H<sub>2</sub>O. Las fases orgánicas, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y, el producto, se purificó, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Heptano 1:4), para proporcionar 145 mg (28 %) del compuesto del epígrafe, como un aceite incoloro.

e) [(3RS,4SR)-4-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-(3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-metil-amina

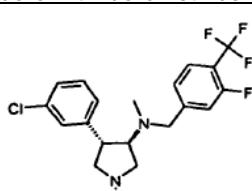
A una solución en régimen de agitación de [(3RS,4SR)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amina (145 mg, 0,29 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (2 ml), a la temperatura ambiente, se le añadió cloroformato de 2,2,2-tricloroetilo (0,06 ml, 0,44 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, y se concentró bajo la acción del vacío. El residuo, se disolvió en AcOH (3 ml) y se le añadió, en porciones zinc en polvo (60 mg), durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Se procedió a evaporar el disolvente, el residuo, se diluyó en EtOAc y, la fase orgánica, se lavó con una solución acuosa de NaHCO. La fase orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró, bajo la acción del vacío, para proporcionar 80 mg (67 %) del compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. ESMS m/e: 405,3 (M+H<sup>+</sup>).

Pirrolidina VIII-3[(3RS,4SR)-4-(3,4-Dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-(4-trifluorometil-bencil)-aminaa) [(3RS,4SR)-1-Bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-(4-trifluorometilbencil)-amina

A una solución en régimen de agitación de [(3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metilamina (0,35 g, 1,04 mmol) en THF (6 ml), se le añadió 1-bromometil-4-trifluorometil-benceno (0,27 g, 1,15 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,148 ml, 1,45 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente y se concentró, bajo la acción del vacío. El producto, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Heptano 1:4), para proporcionar 130 mg (29 %) del compuesto del epígrafe, como un aceite incoloro. ES-MS m/e: 492,9 (M+H<sup>+</sup>).

b) [(3RS,4SR)-4-(3,4-Dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-(4-trifluorometil-bencil)-amina

A una solución en régimen de agitación de [(3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-(4-trifluorometil-bencil)-amina (160 mg, 0,32 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (5 ml) a la temperatura ambiente, se le añadió cloroformato de 2,2,2-tricloroetilo (0,070 ml, 0,48 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 3 horas, y se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo, se disolvió en AcOH (3 ml) y se procedió a añadir zinc en polvo, (80 mg) en porciones, durante un transcurso de tiempo de 1 horas. Se procedió a evaporar el disolvente, el residuo, se diluyó en EtOAc y, la fase orgánica, se lavó con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y ésta se concentró, bajo la acción del vacío. El producto, se purificó, mediante cromatografía de columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH: 9/1), para proporcionar 85 mg (65 %) del compuesto del epígrafe, como un aceite incoloro. ES-MS m/e: 403,4 (M+H<sup>+</sup>).

Pirrolidina VIII-4[(3RS,4SR)-4-(3-Cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amina

a) (3SR,4RS)-1-Bencil-3-(3-cloro-fenil)-4-nitro-pirrolidina

Se procedió a añadir una solución de N-(metoximetil)-N-(fenilmetil)-N-(trimetilsilil)metilamina (9,69 g, 41 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 ml), mediante procedimiento de goteo, y en un transcurso de tiempo de 30 minutos, a una solución en régimen de agitación de 1-cloro-3-((E)-2-nitro-vinil)-benceno (0,68 g, 3,37 mmol) y ácido trifluoroacético (0,21 ml) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 ml), a una temperatura de 0°C. A continuación, se retiró el baño de hielo, y, la solución, se agitó, a una temperatura de 25°C, durante un transcurso de tiempo adicional de 48 horas. A continuación, ésta se concentró, y la purificación, mediante la cromatografía flash (de evaporación instantánea) ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc/H}$  1:4) proporcionó 6,30 g (73 %) del compuesto del epígrafe, como un aceite incoloro. ES-MS m/e: 317,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

b) (3RS,4SR)-1-Bencil-4-(3-cloro-fenil)-pirrolidin-3-ilamina

A una solución en régimen de agitación de (3SR,4RS)-1-bencil-3-(3-cloro-fenil)-4-nitro-pirrolidina (6,30 g, 19,8 mmol) en  $\text{EtOAc}$  (150 ml), se le añadió, en porciones,  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (22,43 g, 99 mmol). A continuación, la mezcla de reacción, se calentó a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 4 horas, se enfrió a la temperatura ambiente y se añadió una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (500 ml). Las sales, se filtraron y, el producto, se extrajo con  $\text{EtOAc}$ . Las fases orgánicas se secaron, a continuación, sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y, concentración, bajo la acción del vacío. La cromatografía de columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5), proporcionó 4,47 g (78 %) del compuesto del epígrafe, como un aceite de color amarillo claro. ES-MS m/e: 287,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

c) [(3RS,4SR)-1-Bencil-4-(3-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-amina

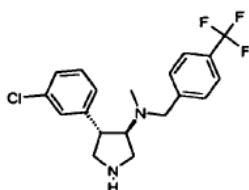
A una solución de (3RS,4SR)-1-bencil-4-(3-cloro-fenil)-pirrolidin-3-ilamina (4,47 g, 16,0 mmol) en  $\text{THF}$  (50 ml), se le añadió una solución de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4,31 g, 31 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (35 ml). Despues de un transcurso de tiempo de 10 minutos, se procedió a añadir cloroformiato de etilo (2,97 ml, 31 mmol), y se continuó con el régimen de agitación, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo adicional de 4 horas. Se procedió, a continuación, a extraer el intermediario carbamato, con  $\text{Et}_2\text{O}$ , se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentró, bajo la acción del vacío, para proporcionar un aceite viscoso. El aceite, se recogió en  $\text{THF}$  (10 ml), y se añadió una solución de borano en  $\text{THF}$  (1M) (62 ml). La mezcla de reacción, se calentó, a continuación, a una temperatura de 65 °C, durante el transcurso de toda la noche, se enfrió a la temperatura ambiente y se interrumpió, extinguéndola, cuidadosamente, con  $\text{HCl}$  concentrado (5 ml). A continuación, se procedió a calentar la mezcla, a una temperatura de 80 °C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, se enfrió a la temperatura ambiente, y éste se concentró bajo la acción del vacío, se diluyó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 ml) y se neutralizó, con una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$ . Las fases orgánicas, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y, el producto, se purificó, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1), para proporcionar 2,68 g (57 %) del compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. ES-MS m/e: 301,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

d) [(3RS,4SR)-1-Bencil-4-(3-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-[3-fluoro-4-trifluorometilbencil]-metil-amina

A una solución en régimen de agitación de [(3RS,4SR)-1-bencil-4-(3-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-amina (2,20 g, 7,31 mmol) en  $\text{THF}$  (70 ml), se le añadió 4-bromometil-2-fluoro-1-trifluorometilbenceno (2,25 g, 8,75 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,21 ml, 8,75 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, durante el transcurso de toda la noche a una temperatura de 40°C, ésta se concentró bajo la acción del vacío, se diluyó con  $\text{EtOAc}$ , y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ . La fase orgánica, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y, el producto, se purificó, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc/Heptano}$  1:3), para proporcionar 2,0 g (57 %) del compuesto del epígrafe, como un aceite incoloro.

e) [(3RS,4SR)-4-(3-Cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-[3-fluoro-4-trifluorometil-bencil]-metil-amina

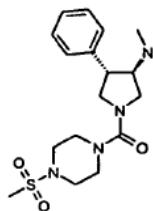
A una solución en régimen de agitación de [(3RS,4SR)-1-bencil-4-(3-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-[3-fluoro-4-trifluorometil-bencil]-metil-amina (2,0 g, 4,19 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (28 ml), a la temperatura ambiente, se le añadió cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (0,85 ml, 6,3 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura, ambiente durante un transcurso de tiempo de 3 horas, y ésta, se concentró bajo la acción del vacío. El residuo, se disolvió en  $\text{AcOH}$  (25 ml) y se le añadió zinc en polvo (800 mg), en porciones, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Se procedió a evaporar el disolvente, el residuo, se diluyó en  $\text{EtOAc}$  y, la fase orgánica, se lavó con una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$ . La fase orgánica, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y ésta, se concentró bajo la acción del vacío, para proporcionar 0,90 g (44 %) del compuesto del epígrafe, como un aceite de color marrón claro. ES-MS m/e: 387,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Pirrolidina VIII-5[(3RS,4SR)-4-(3-Cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-(4-trifluorometil-bencil)-aminaa) [(3RS,4SR)-1-Bencil-4-(3-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-(4-trifluorometilbencil)-amina

5 A una solución en régimen de agitación de [(3RS,4SR)-1-bencil-4-(3-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-amina (0,46 g, 1,59 mmol) en THF (15 ml), se le añadió 1-bromometil-4-trifluorometil-benceno (0,44 g, 1,86 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,155 ml, 1,59 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente y se concentró bajo la acción del vacío. El producto, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Heptano 1:4), para proporcionar 500 mg (71 %) del compuesto del epígrafe, como un aceite incoloro. ESMS m/e: 459,3 (M+H<sup>+</sup>).

b) [(3RS,4SR)-4-(3-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-(4-trifluorometil-bencil)-amina

15 15 A una solución en régimen de agitación de [(3RS,4SR)-1-bencil-4-(3-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-(4-trifluorometil-bencil)-amina (500 mg, 1,09 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (7 ml), a la temperatura ambiente, se le añadió cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (0,22 ml, 1,63 mmol). La mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, y se concentró bajo la acción del vacío. El residuo, se disolvió en AcOH (5 ml) y se le añadió zinc en polvo (200 mg), en porciones, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. Se procedió a evaporar el disolvente, el residuo, se diluyó en EtOAc y, la fase orgánica, se lavó con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y ésta se concentró, bajo la acción del vacío. El producto, se purificó, mediante cromatografía de columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH: 9/1), para proporcionar 305 mg (76 %) del compuesto del epígrafe, como un aceite incoloro. ES-MS m/e: 369,2 (M+H<sup>+</sup>).

25 Procedimiento para la preparación de intermediarios de pirrolidina de la fórmula XIIPirrolidina XII-1(4-Metanosulfonil-piperazin-1-il)-((3RS,4SR)-3-metilamino-4-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona30 a) (3RS,4SR)-1-Bencil-3-nitro-4-fenil-pirrolidina

30 Se procedió a añadir, una solución de N-(metoximetil)-N-(fenilmetil)-N-(trimetilsilil)metilamina (0,50 g, 2,02 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml, mediante procedimiento de goteo, en un transcurso de tiempo de 30 minutos, a una solución en régimen de agitación de ((E)-2-nitro-vinil)-benceno (0,30 g, 2,02 mmol) y ácido trifluoroacético (0,17 ml, 0,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml), a una temperatura de 0°C. Se retiró el baño de hielo, y la solución, se agitó, a una temperatura de 25 °C, durante un transcurso de tiempo adicional de 48 horas. A continuación, ésta se concentró y, la purificación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/H 1:6) proporcionó 0,38 g (68 %) del compuesto del epígrafe, como un aceite incoloro. ES-MS m/e: 283 (M+H<sup>+</sup>).

40 b) (3RS,4SR)-1-Bencil-4-fenil-pirrolidin-3-ilamina

40 A una solución en régimen de agitación de (3RS,4SR)-1-bencil-3-nitro-4-fenil-pirrolidina (1,0 g, 3,54 mmol) en EtOAc (50 ml), se le añadió, en una porción, SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (3,99 g, 17,70 mmol). Se procedió, a continuación, a calentar la mezcla de reacción, a refluo, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, ésta se enfrió a la temperatura ambiente y, se le añadió una solución acuosa, saturada, de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml). Las sales, se filtraron y, el producto, se extrajo

con EtOAc. A continuación, las fases orgánicas, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y la concentración, bajo la acción del vacío, proporcionó 0,72 g (80 %) de (3RS,4SR)-1-bencil-4-fenil-pirrolidin-3-ilamina, como un aceite de color amarillo claro. A continuación, el producto, se utilizó en la siguiente etapa, sin ninguna purificación adicional.

5 c) ((3RS,4SR)-1-Bencil-4-fenil-pirrolidin-3-il)-metil-amina

A una solución de (3RS,4SR)-1-bencil-4-fenil-pirrolidin-3-ilamina (0,25 g, 1,0 mmol) en THF (5 ml), se le añadió una solución de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,25 g, 1,8 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (2 ml). Despues de un transcurso de tiempo de 10 minutos, se procedió a añadir cloroformiato de etilo (0,119 g, 1,1 mmol), y se continuó con el régimen de agitación, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo adicional de 4 horas. El intermediario de carbamato, se extrajo, a continuación, con  $\text{Et}_2\text{O}$ , se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y éste, se concentró, bajo la acción del vacío, para proporcionar un aceite viscoso. El aceite, se recogió en THF (5 ml) y se le añadió una solución de borano en THF (1M)(3,5 ml). La mezcla de reacción, se calentó, a continuación, a una temperatura de 65°C, durante el transcurso de toda la noche, se enfrió a la temperatura ambiente y ésta se interrumpió, extinguiéndola con HCl concentrado (0,5 ml). A continuación, se procedió a calentar la mezcla, a una temperatura de 80°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, ésta se enfrió a la temperatura ambiente, se concentró bajo la acción del vacío, se diluyó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 ml) y se neutralizó con una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$ . Las fases orgánicas, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y, el producto, se purificó, mediante la cromatografía flash (de evaporación instantánea) ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1), para proporcionar 0,21 g (82 %) de *rac*-(3S,4R)-1-bencil-4-fenil-pirrolidin-3-il)-metil-amina, como un aceite incoloro.

20 d) Éster tert.-butílico del ácido ((3RS,4SR)-1-bencil-4-fenil-pirrolidin-3-il)-metil-carbámico

A una solución en régimen de agitación de [(3RS,4SR)-1-bencil-4-fenil-pirrolidin-3-il]-metil-amina (2,00 g, 7,55 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml), se le añadió Et3N (1,80 ml, 15,1 mmol), DMAP (81 mg, 0,66 mmol) y (Boc)<sub>2</sub>O (1,75 g, 8,02 mmol). Despues de un transcurso de tiempo de una hora, a la temperatura ambiente, la fase orgánica, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y, a continuación, ésta se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La cromatografía de columna (Heptano/EtOAc: 3/1), proporcionó 2,04 g (74 %) del compuesto del epígrafe como un aceite de color amarillo.

30 e) Éster tert.-butílico del ácido metil-((3RS,4SR)-4-fenil-pirrolidin-3-il)-carbámico

A una solución en régimen de agitación de éster tert.-butílico de ((3RS,4SR)-1-Bencil-4-fenil-pirrolidin-3-il)-metil-carbámico (2,03 g, 5,56 mmol) en MeOH (20 ml) a la temperatura ambiente, se le añadió formiato amónico (1,60 g, 25,4 mmol) y paladio sobre carbón (0,40 g, 10 %). La mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, ésta se filtró sobre celite, y se concentró bajo la acción del vacío. El residuo, se purificó, mediante cromatografía de columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9/1), para proporcionar 0,57 g (41 %) del producto del epígrafe, como un sólido de aspecto ceroso. ES-MS m/e: 277,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

40 e) Éster tert.-butílico del ácido ((3RS,4SR)-1-(4-Metanosulfonil-piperazin-1-carbonil)-4-fenil-pirrolidin-3-il)-metil-carbámico.

Mediante la utilización del procedimiento general II para la preparación de urea, se produjeron 640 mg del compuesto del epígrafe, a partir del éster tert.-butílico del ácido metil-((3RS,4SR)-4-fenil-pirrolidin-3-il)-carbámico y cloruro de 4-metanosulfonil-piperazin-1-carbonilo, como un sólido de color blanco. ES-MS m/e: 467,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

45 Cloruro 4-metanosulfonil-piperazin-1-carbonilo:

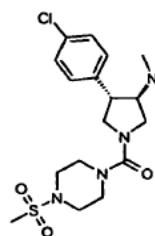
A una solución en régimen de agitación del éster ditríclorometílico del ácido carbónico (trifosgeno) (1,81 g, 6,09 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml), a una temperatura de 0°C, se le añadió una solución de 1-metanosulfonil-piperazina (2,0 g, 12,2 mmol) y piridina (1,08 ml, 13,4 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) en un transcurso de tiempo de 30 minutos. La temperatura, se aumentó a la temperatura ambiente, y se continuó con el régimen de agitación, durante el transcurso de toda la noche. La fase orgánica, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La purificación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc) proporcionó 2,20 g (79 %) del compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco.

55 f) (4-Metanosulfonil-piperazin-1-il)-((3RS,4SR)-3-metilamino-4-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona

A una solución en régimen de agitación de éster tert.-butílico del ácido [(3RS,4SR)-1-(4-Metanosulfonil-piperazin-1-carbonil)-4-fenil-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico (640 mg, 1,37 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10ml), se le añadió TFA (2 ml). La mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, se procedió a añadir  $\text{NaHCO}_3$  acuoso, hasta alcanzar un pH=8 y, el producto, se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La concentración bajo la acción del vacío, proporcionó 500 mg (99 %) del producto del epígrafe, como un sólido de color blanco. ES-MS m/e: 367,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

65 Pirrolidina XII-2

[(3SR,4RS)-3-(4-Cloro-fenil)-4-metilamino-pirrolidin-1-il]-4-metanosulfonil-piperazin-1-il]-metanona



a) 3SR,4SR)-1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-4-nitro-pirrolidina

Se procedió a añadir una solución de N-(metoximetil)-N-(fenilmethyl)-N-(trimetilsilil)metilamina (6,70 g, 28,2 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml), mediante procedimiento de goteo, en un transcurso de tiempo de 30 minutos, a una solución en

5 régimen de agitación de 1-cloro-4-((E)-2-nitro-vinil)-benceno (4,97 g, 27,1 mmol) y ácido trifluoroacético (0,31 g, 2,7 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 ml), a una temperatura de 0°C. Se retiró el baño de hielo y, la solución, se agitó, a una temperatura de 25°C, durante un transcurso de tiempo adicional de 48 horas. A continuación, ésta se concentró y, la purificación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea)( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc/H}$  1:4) proporcionó 6,75 g (79 %) del compuesto del epígrafe, como un aceite incoloro.

10

b) (3RS,4SR)-1-Bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-ilamina

Se procedió a añadir cloruro de titanio (IV) (0,36 g, 1,89 mmol), mediante procedimiento de goteo, a una suspensión

15 de zinc en polvo (0,25 g, 3,78 mmol) en THF (3 ml). Esta solución, se calentó a una temperatura de 68 °C, durante un transcurso de tiempo de una hora y, a continuación, se enfrió a la temperatura ambiente, antes de proceder a añadir (3SR,4RS)-1-bencil-3-(4-cloro-fenil)-4-nitro-pirrolidina (0,20 g, 0,63 mmol) en THF (2 ml). A continuación, la mezcla de reacción, se agitó a reflujo durante el transcurso de toda la noche. La reacción, se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con 300 ml de  $\text{Et}_2\text{O}$ , se lavó con una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  y, las fases orgánicas, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La cromatografía flash (de evaporación instantánea) ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9:1) proporcionó 0,10 g (57 %) de (3RS,4SR)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-ilamina, como un aceite de color amarillo claro.

20

c) [(3RS,4SR)-1-Bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-amina

A una solución de (3RS,4SR)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-ilamina (1,86 g, 6,51 mmol) en THF (20 ml), se le

25 añadió una solución de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,80 g, 13,02 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (15 ml). Después de un transcurso de tiempo de 10 minutos, se procedió a añadir cloroformiato de etilo (0,68 ml, 7,16 mmol) y, se continuó con el régimen de agitación, a la temperatura ambiente ,durante un transcurso de tiempo adicional de 4 horas. El intermediario de carbamato, se extrajo, a continuación, con  $\text{Et}_2\text{O}$ , éste se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró, bajo la acción del vacío, para proporcionar un aceite viscoso. El aceite, se recogió en THF (20 ml), y se le añadió una solución de borano en THF (1M) (26 ml). La mezcla de reacción, se calentó, a continuación, a una temperatura de 65 °C, durante el transcurso de toda la noche, ésta se enfrió a la temperatura ambiente y se interrumpió, extinguiéndola, cuidadosamente, con HCl concentrado (5 ml). A continuación, se procedió a calentar la mezcla, a una temperatura de 80 °C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, se enfrió a la temperatura ambiente, se concentró bajo la acción del vacío, se diluyó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 ml) y se neutralizó con una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$ . Las fases orgánicas, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y, el producto, se purificó, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1), para proporcionar 1,51 g (77 %) de rac-[(3S,4R)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metilamina, como un aceite incoloro.

30

35

30 A una solución en régimen de agitación de [(3RS,4SR)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-amina (2,75 g, 9,14 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 ml) se le añadió Et3N (2,50 ml, 18,2 mmol), DMAP (112 mg, 0,91 mmol) y  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (2,39 g, 10,95 mmol). Después de un transcurso de tiempo de una hora, a la temperatura ambiente, la fase orgánica, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y, a continuación, ésta se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La cromatografía de columna (Heptano/ $\text{EtOAc}$ : 3:1), proporcionó 2,60 g (71 %) del compuesto del epígrafe, como un aceite de color amarillo. ES-MS m/e: 401,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

40

45 A una solución en régimen de agitación de [(3RS,4SR)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico (2,75 g, 9,14 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 ml) se le añadió Et3N (2,50 ml, 18,2 mmol), DMAP (112 mg, 0,91 mmol) y  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (2,39 g, 10,95 mmol). Después de un transcurso de tiempo de una hora, a la temperatura ambiente, la fase orgánica, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y, a continuación, ésta se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La cromatografía de columna (Heptano/ $\text{EtOAc}$ : 3:1), proporcionó 2,60 g (71 %) del compuesto del epígrafe, como un aceite de color amarillo. ES-MS m/e: 401,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

d) Éster tert.-butílico del ácido [(3RS,4SR)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico

40

45 A una solución en régimen de agitación de [(3RS,4SR)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-amina (2,75 g, 9,14 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 ml) se le añadió Et3N (2,50 ml, 18,2 mmol), DMAP (112 mg, 0,91 mmol) y  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (2,39 g, 10,95 mmol). Después de un transcurso de tiempo de una hora, a la temperatura ambiente, la fase orgánica, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y, a continuación, ésta se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La cromatografía de columna (Heptano/ $\text{EtOAc}$ : 3:1), proporcionó 2,60 g (71 %) del compuesto del epígrafe, como un aceite de color amarillo. ES-MS m/e: 401,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

e) Éster tert.-butílico del ácido [(3RS,4SR)-4-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico.

50 A una solución en régimen de agitación de éster tert.-butílico del ácido [(3RS,4SR)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico (1,30 g, 3,20 mmol) en tolueno (30 ml), a la temperatura ambiente, se le añadió cloroformiato de 1-etilo (0,53 ml, 4,80 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de 90 °C, durante el transcurso de toda la noche y ésta se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo, se disolvió en  $\text{MeOH}$  (30 ml) y, la mezcla de reacción, se calentó, a una temperatura de 80 °C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Se procedió a evaporar el disolvente, y el producto crudo, se utilizó directamente en la siguiente etapa, sin ninguna purificación adicional.

e) Éster tert.-butílico del ácido [(3RS,4SR)-4-(4-cloro-fenil)-1-(4-metanosulfonil-piperazin-1-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico

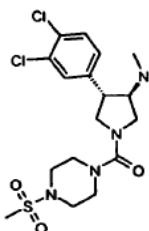
5 Mediante la utilización del procedimiento general II para la preparación de urea, se produjeron 871 mg del compuesto del epígrafe, a partir de 765 mg del éster tert.-butílico del ácido [(3RS,4SR)-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico y cloruro de 4-metanosulfonil-piperazin-1-carbonilo, como un sólido de color blanco. ES-MS m/e: 501,43 ( $M+H^+$ ).

10 f) [(3SR,4RS)-3-(4-Cloro-fenil)-4-metilamino-pirrolidin-1-il]- (4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona

15 A una solución en régimen de agitación de éster tert.-butílico del ácido [(3RS,4SR)-4-(4-cloro-fenil)-1-(4-metanosulfonil-piperazin-1-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico (860 mg, 1,72 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (8 ml) se le añadió TFA (2 ml). La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, se añadió  $NaHCO_3$  acuoso, hasta alcanzar un pH=8 y, el producto, se extrajo con  $CH_2Cl_2$ . Las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre  $Na_2SO_4$ . La concentración bajo la acción del vacío, proporcionó 680 mg (98 %) del producto del epígrafe, como un sólido de color blanco. ES-MS m/e: 401,3 ( $M+H^+$ ).

20 Pirrolidina XII-3

[(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-metilamino-pirrolidin-1-il]- (4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona



a) Éster tert.-butílico del ácido [(3RS,4SR)-1-Bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico

25 A una solución en régimen de agitación de [(3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metilamina (1,00 g, 2,98 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (10 ml), se le añadió  $Et_3N$  (0,83 ml, 5,96 mmol), DMAP (73 mg, 0,59 mmol) y  $(Boc)_2O$  (1,43 g, 6,55 mmol). Después de un transcurso de tiempo de una hora, a la temperatura ambiente, la fase orgánica, se lavó con  $H_2O$  y, a continuación, ésta se secó sobre  $Na_2SO_4$ . La cromatografía de columna (Heptano/ $EtOAc$ : 3/1), proporcionó 0,93 g (71 %) del compuesto del epígrafe, como un aceite de color amarillo. ES-MS m/e: 435,3 ( $M+H^+$ ).

b) Éster tert.-butílico del ácido [(3RS,4SR)-4-(3,4-Dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico

35 A una solución en régimen de agitación de éster tert.-butílico [(3RS,4SR)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico, (928 mg, 2,13 mmol) en  $CH_3CN$  (10 ml), a la temperatura ambiente, se le añadió cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (0,45 ml, 2,13 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas y, ésta, se concentró bajo la acción del vacío. El residuo, se disolvió en  $AcOH$  (5 ml) y se le añadió zinc en polvo (400 mg), en porciones, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. Se procedió a evaporar el disolvente, el residuo se diluyó en  $EtOAc$  y, la fase orgánica, se lavó con una solución acuosa de  $NaHCO_3$ . La fase orgánica, se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se concentró bajo la acción del vacío, para proporcionar 415 mg (98 %) del compuesto del epígrafe, como un aceite de color amarillo claro. ES-MS m/e: 345,2 ( $M+H^+$ ).

c) Éster tert.-butílico del ácido [(3RS,4SR)-3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metanosulfonil-piperazin-1-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico

45 Mediante la utilización del procedimiento general II para la preparación de urea, se produjeron 133 mg del compuesto del epígrafe, a partir del éster tert.-butílico del ácido [(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico y cloruro de 4-metanosulfonil-piperazin-1-carbonilo, como un sólido de color blanco. ES-MS m/e: 535,1 ( $M+H^+$ ).

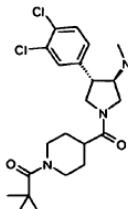
50 d) [(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-metilamino-pirrolidin-1-il]- (4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona

55 A una solución en régimen de agitación de éster tert.-butílico del ácido [(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metanosulfonil-piperazin-1-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico (130 mg, 0,24 mmol) en  $H_2Cl_2$  (5 ml), se le añadió TFA (1 ml). La mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas,

y se le añadió  $\text{NaHCO}_3$  acuoso hasta la obtención de un  $\text{pH}=8$  y, el producto, se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La concentración bajo la acción del vacío, proporcionó 100 mg (93 %) del producto del epígrafe, como un aceite de color amarillo claro. ES-MS m/e: 435,8 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

5 Pirrolidina XII-4

$[(3\text{SR},4\text{RS})-3-(3,4\text{-Dicloro-fenil})-4\text{-metilamino-pirrolidin-1-il}]-[1-(1\text{-metil-ciclopropanocarbonil})\text{-piperidin-4-il}]\text{-metanona}$



a) Éster tert.-butílico del ácido  $[(3\text{RS},4\text{SR})-4-(3,4\text{-Dicloro-fenil})-1-[1-(1\text{-metil-ciclopropanocarbonil})\text{-piperidin-4-carbonil}]\text{-pirrolidin-3-il}]\text{-metil-carbámico}$

10 Mediante la utilización del procedimiento general I para la preparación de amida, se produjeron 3,06 g del compuesto del epígrafe, a partir del éster tert.-butílico del ácido  $[(3\text{RS},4\text{SR})-4-(3,4\text{-dicloro-fenil})\text{-pirrolidin-3-il}]\text{-metil-carbámico}$  y del ácido 1-(1-Metil-ciclopropanocarbonil)-piperidin-4-carboxílico, como una espuma de color marrón claro. ES-MS m/e: 538,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

15 Ácido 1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidin-4-carboxílico:

20 Primera etapa: Mediante la utilización del procedimiento general I para la preparación de amida, se prepararon 2,60 g de éster etílico del ácido 1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidin-4-carboxílico, a partir de 1,89 g de éster etílico del ácido piperidin-4-carboxílico y 1,40 g de de ácido 1-metil-diclopropanocarboxílico, como un aceite de color amarillo claro. ES-MS m/e: 240,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). Segunda etapa: A una solución en régimen de agitación de éster etílico del ácido 1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidin-4-carboxílico (2,60 g, 0,011 mmol) en  $\text{THF}$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml, 1/1/1) se le añadió  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (686 mg, 16,3 mmol). Después de un transcurso de tiempo de dos horas, a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción, se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo crudo, se diluyó en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se le añadió  $\text{HCl}$  acuoso (1 N), hasta la obtención de un  $\text{pH} = 2$ . Se recolectó la fase orgánica, ésta se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentró, bajo la acción del vacío, para proporcionar 1,98 g (86 %) del compuesto del epígrafe, como una materia en polvo, de color blanco. ES-MS m/e: 212,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

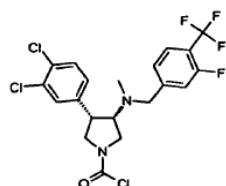
30 b)  $3\text{SR},4\text{RS})-3-(3,4\text{-Dicloro-fenil})-4\text{-metilamino-pirrolidin-1-il}]-[1-(1\text{-metil-ciclopropanocarbonil})\text{-piperidin-4-il}]\text{-metanona}$

35 A una solución en régimen de agitación de éster tert.-butílico del ácido  $[(3\text{RS},4\text{SR})-4-(3,4\text{-dicloro-fenil})-1-[1-(1\text{-metil-ciclopropanocarbonil})\text{-piperidin-4-carbonil}]\text{-pirrolidin-3-il}]\text{-metil-carbámico}$  (3,02 g, 5,61 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml), se le añadió TFA (4,3 ml). La mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 20 horas, se le añadió  $\text{NaHCO}_3$  acuoso, hasta la obtención de un  $\text{pH}=8$  y, el producto, se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El producto, se purificó, mediante cromatografía de columna ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{H} / \text{EtOAc} / \text{MeOH}$ , 50:50:0 hasta 0 : 90 : 10), para proporcionar 1,79 g (73 %) del producto del epígrafe, como un aceite, de color marrón claro. ES-MS m/e: 338,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

40 Procedimiento para la preparación de intermediarios de pirrolidina de la fórmula XIII

40 Pirrolidina XIII-1

Cloruro de  $(3\text{SR},4\text{RS})-3-(3,4\text{-dicloro-fenil})-4\text{-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]}\text{-pirrolidin-1-carbonilo}$



45 A una solución en régimen de agitación del éster ditrictorometílico del ácido carbónico (trifosgeno) (37 mg, 0,125 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) a una temperatura de -78 °C, se le añadió una solución de  $[(3\text{RS},4\text{SR})-4-(3,4\text{-Dicloro-fenil})\text{-pirrolidin-3-il}]\text{-}(3\text{-fluoro-4-trifluorometilbencil})\text{-metil-amino}$  (Intermediario VIII-1), (130 mg, 0,31 mmol) y piridina (0,05 ml, 0,68 mmol), en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml), en un transcurso de tiempo de 30 minutos. La temperatura se aumento a la temperatura ambiente, y se continuó con el régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. La fase orgánica, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La purificación, mediante la cromatografía flash (de

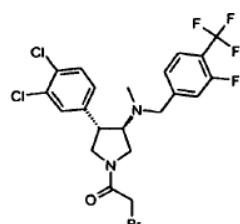
evaporación instantánea) ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc/Hx}$  1:2), proporcionó 83 mg (55 %) del compuesto del epígrafe, como un aceite de color amarillo claro. ES-MS m/e: 483,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Procedimiento para la preparación de intermediarios de pirrolidina de la fórmula XIV

5

Pirrolidina XIV-1

2-Bromo-1-[(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il]-etanona



10 A una solución en régimen de agitación de cloruro de bromo-acetilo (0,146 ml, 1,75 mmol) en THF (15 ml), a la temperatura ambiente se le añadió, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, una solución de [(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-[3-fluoro-4-trifluorometil-bencil]-metil-amina (Intermediario VIII-1, 0,70 g, 1,66 mmol) y trietilamina (0,25 ml, 1,83 mmol) en THF (10 ml). La reacción, se agitó, durante el transcurso de toda la noche, ésta se interrumpió, extinguiéndola, mediante la adición de una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$ , y el producto, se extrajo con  $\text{EtOAC}$ . La purificación, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc/Hx}$  1:1), proporcionó 0,63 g (70%) del compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco. ES-MS m/e: 542,6 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

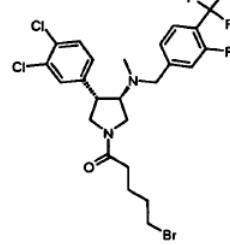
15

Procedimiento para la preparación de intermediarios de pirrolidina de la fórmula XV

20

Pirrolidina XV-1

5-Bromo-1-[(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il]-pentan-1-ona

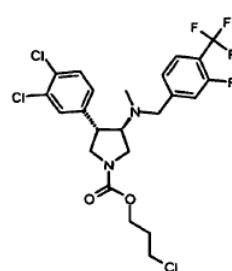


25 A una solución en régimen de agitación de 5-bromo-pentanoil cloruro (0,167 ml, 1,25 mmol) en THF (10 ml), a la temperatura ambiente, se le añadió, en un transcurso de tiempo de 1 hora, una solución de [(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-[3-fluoro-4-trifluorometil-bencil]-metil-amina (Intermediario VIII-1, 0,50 g, 1,19 mmol) y trietilamina (0,18 ml, 1,30 mmol) en THF (5 ml). La reacción, se agitó, durante el transcurso de toda la noche, ésta se interrumpió, extinguiéndola, mediante la adición de una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$ , y el producto, se extrajo con  $\text{EtOAC}$ . La purificación mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc/Hx}$  1:1), proporcionó 0,58 g (83 %) del compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco. ES-MS m/e: 584,4 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

30

Procedimiento para la preparación de intermediarios de pirrolidina de la fórmula XVI Pirrolidina XVI-1

Éster 3-cloro-propílico del ácido (3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carboxílico

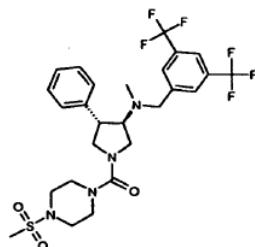


A una solución en régimen de agitación de cloroformiato de 3-cloropropilo (0,058 ml, 0,47 mmol) en THF (5 ml), a la temperatura ambiente, se le añadió, en un transcurso de tiempo de 1 hora, una solución de [(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-[3-fluoro-4-trifluorometil-bencil]-metil-amino

5 (Intermediario VIII-1, 0,187 g, 0,44 mmol) y trietilamina (0,068 ml, 0,48 mmol) en THF (2 ml). La reacción, se agitó, durante el transcurso de toda la noche, ésta se interrumpió, extinguiéndola, mediante la adición de una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>, y el producto, se extrajo con EtOAC. Las fases orgánicas, se concentraron, bajo la acción del vacío, para proporcionar 0,25 g (99 %) del compuesto del epígrafe, como un aceite de color amarillo claro. El producto, se utilizó, en las siguientes etapas, sin ninguna purificación adicional. ES-MS m/e: 542,7 (M+H<sup>+</sup>).

10 Ejemplo 1

{(3RS,4SR)-3-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-4-fenil-pirrolidin-1-il}-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-metanona

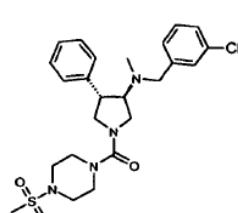


15 Alquilación en concordancia con el procedimiento general IV:

- Intermediario de pirrolidina: (4-Metanosulfonil-piperazin-1-il)-((3RS,4SR)-3-metilamino-4-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona (XII-1),  
- Electrofilo: 1-Bromometil-3,5-bis-trifluorometil-benceno (comercialmente disponible en el mercado), ES-MS m/e: 593,4 (M+H<sup>+</sup>).

20 Ejemplo 2

{(3RS,4SR)-3-[(3-Cloro-bencil)-metil-amino]-4-fenil-pirrolidin-1-il}-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona



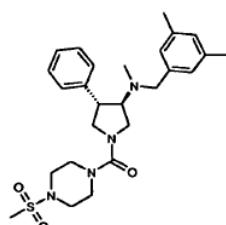
Alquilación en concordancia con el procedimiento general IV:

25 - Intermediario de pirrolidina: (4-Metanosulfonil-piperazin-1-il)-((3RS,4SR)-3-metilamino-4-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona (XII-1),  
- Electrofilo: 1-Bromometil-3-cloro-benceno (comercialmente disponible en el mercado),

30 ES-MS m/e: 491,3 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 3

{(3RS,4SR)-3-[(3,5-Dimetil-bencil)-metil-amino]-4-fenil-pirrolidin-1-il}-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona



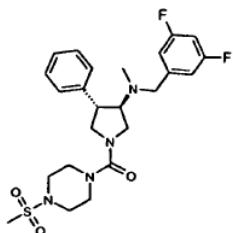
35 Alquilación en concordancia con el procedimiento general IV:

- Intermediario de pirrolidina: (4-Metanosulfonil-piperazin-1-il)-((3RS,4SR)-3-metilamino-4-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona (XII-1),

- Electrofilo: 1-Bromometil-3,5-dimetil-benceno (comercialmente disponible en el mercado),  
ES-MS m/e: 485,4 ( $M+H^+$ ).

5 Ejemplo 4

$\{(3RS,4SR)\text{-}[(3,5\text{-Difluoro-bencil})\text{-metil-amino}\text{-}]\text{-}4\text{-fenil-pirrolidin-1-il}\text{-}](\text{4-metanosulfonil-piperazin-1-il})\text{-}metanona}$



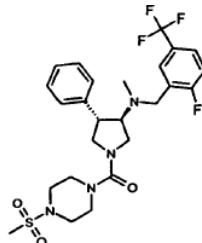
Alquilación en concordancia con el procedimiento general IV:

- 10 - Intermediario de pirrolidina: (4-Metanosulfonil-piperazin-1-il)-((3RS,4SR)-3-metilamino-4-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona (XII-1),  
- Electrofilo: 1-Bromometil-3,5-difluoro-benceno (comercialmente disponible en el mercado),  
ES-MS m/e: 493,3 ( $M+H^+$ ).

15

Ejemplo 5

$\{(3RS,4SR)\text{-}[(2\text{-Fluoro-5\text{-trifluorometil-bencil})\text{-metil-amino}\text{-}]\text{-}4\text{-fenil-pirrolidin-1-il}\text{-}](\text{4-metanosulfonilpiperazin-1-il})\text{-}metanona}$

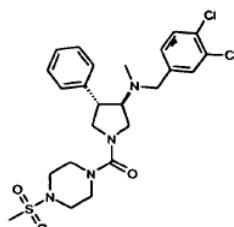


Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

- 25 - Intermediario de pirrolidina: (4-Metanosulfonil-piperazin-1-il)-((3RS,4SR)-3-metilamino-4-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona (XII-1),  
- Aldehído: 2-Fluoro-5-trifluorometil-benzaldehído (comercialmente disponible en el mercado),  
ES-MS m/e: 543,4 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 6

$\{(3RS,4SR)\text{-}[(3,4\text{-Dicloro-bencil})\text{-metil-amino}\text{-}]\text{-}4\text{-fenil-pirrolidin-1-il}\text{-}](\text{4-metanosulfonil-piperazin-1-il})\text{-}metanona$



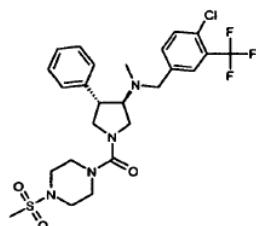
Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

- Intermediario de pirrolidina: (4-Metanosulfonil-piperazin-1-il)-((3RS,4SR)-3-metilamino-4-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona (XII-1),

- Aldehido: 3,4-Dicloro-benzaldehido (comercialmente disponible en el mercado),  
ES-MS m/e: 525,3 ( $M+H^+$ ).

5 Ejemplo 7

$\{(3RS,4SR)\text{-3-[(4-Cloro-3-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-4-fenil-pirrolidin-1-il}\text{-}(4\text{-metanosulfonil-piperazin-1-il})\text{-metanona}$

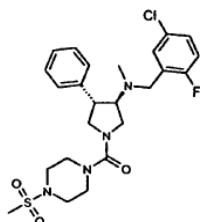


Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

- 10 - Intermediario de pirrolidina: (4-Metanosulfonil-piperazin-1-il)-((3RS,4SR)-3-metilamino-4-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona (XII-1),  
- Aldehido: 4-Cloro-3-trifluorometil-benzaldehido (comercialmente disponible en el mercado),  
15 ES-MS m/e: 593,4 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 8

$\{(3RS,4SR)\text{-3-[(5-Cloro-2-fluoro-bencil)-metil-amino]-4-fenil-pirrolidin-1-il}\text{-}(4\text{-metanosulfonil-piperazin-1-il})\text{-metanona}$

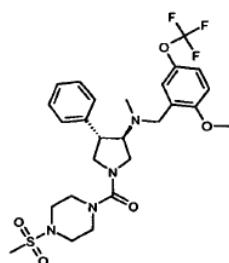


- 20 Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

- Intermediario de pirrolidina: (4-Metanosulfonil-piperazin-1-il)-((3RS,4SR)-3-metilamino-4-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona (XII-1),  
- Aldehido: 5-Cloro-2-fluoro-benzaldehido (comercialmente disponible en el mercado),  
25 ES-MS m/e: 543,3 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 9

$\text{(4-Metanosulfonil-piperazin-1-il)\text{-}\{(3RS,4SR)\text{-3-[(2-metoxi-5-trifluorometoxi-bencil)-metil-amino]-4-fenil-pirrolidin-1-il}\text{-metanona}}$



Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

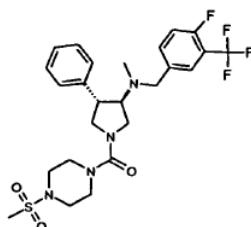
- 35 - Intermediario de pirrolidina: (4-Metanosulfonil-piperazin-1-il)-((3RS,4SR)-3-metilamino-4-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona (XII-1),  
- Aldehido: 2-Metoxi-5-trifluorometoxi-benzaldehido (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 571,3 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 10

5

$\{(3RS,4SR)\text{-}3\text{-}[(4\text{-}Fluoro\text{-}3\text{-}trifluorometil\text{-}bencil)\text{-}metil\text{-}amino]\text{-}4\text{-}fenil\text{-}pirrolidin\text{-}1\text{-}y}\}\text{-}(4\text{-}metanosulfonil\text{-}piperazin\text{-}1\text{-}il)\text{-}metanona$



Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

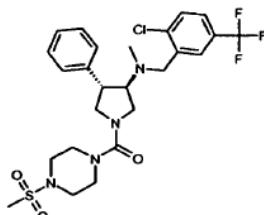
- 10 - Intermediario de pirrolidina: (4-Metanosulfonil-piperazin-1-il)-((3RS,4SR)-3-metilamino-4-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona (XII-1),  
 - Aldehído: 4-Fluoro-3-trifluorometil-benzaldehído (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 543,3 ( $M+H^+$ ).

15

Ejemplo 11

$\{(3RS,4SR)\text{-}3\text{-}[(2\text{-}Cloro\text{-}5\text{-}trifluorometil\text{-}bencil)\text{-}metil\text{-}amino]\text{-}4\text{-}fenil\text{-}pirrolidin\text{-}1\text{-}il}\}\text{-}(4\text{-}metanosulfonil\text{-}piperazin\text{-}1\text{-}il)\text{-}metanona$



- 20 Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

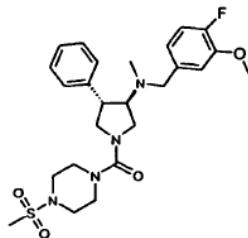
- Intermediario de pirrolidina: (4-Metanosulfonil-piperazin-1-il)-((3RS,4SR)-3-metilamino-4-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona (XII-1),  
 - Aldehído: 2-Cloro-5-trifluorometil-benzaldehído (comercialmente disponible en el mercado),

25

ES-MS m/e: 559,3 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 12

- 30  $\{(3RS,4SR)\text{-}3\text{-}[(4\text{-}Fluoro\text{-}3\text{-}metoxi\text{-}bencil)\text{-}metil\text{-}amino]\text{-}4\text{-}fenil\text{-}pirrolidin\text{-}1\text{-}il}\}\text{-}(4\text{-}metanosulfonil\text{-}piperazin\text{-}1\text{-}il)\text{-}metanona$



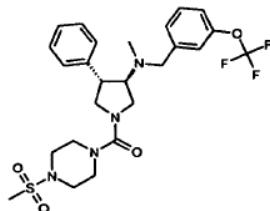
Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

- 35 - Intermediario de pirrolidina: (4-Metanosulfonil-piperazin-1-il)-((3RS,4SR)-3-metilamino-4-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona (XII-1),  
 - Aldehído: 4-Fluoro-3-metoxi-benzaldehído (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 505,3 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 13

5 (4-Metanosulfonil-piperazin-1-il)-{(3RS,4SR)-3-[metil-(3-trifluorometoxi-bencil)-amino]-4-fenil-pirrolidin-1-il}-metanona



Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

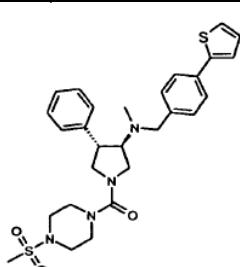
- Intermediario de pirrolidina: (4-Metanosulfonil-piperazin-1-il)-((3RS,4SR)-3-metilamino-4-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona (XII-1),

10 - Aldehído: 3-Trifluorometoxi-benzaldehído (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 541,4 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 14

15 (4-Metanosulfonil-piperazin-1-il)-{(3RS,4SR)-3-[metil-(4-tiofen-2-il-bencil)-amino]-4-fenil-pirrolidin-1-il}-metanona



Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

- Intermediario de pirrolidina: (4-Metanosulfonil-piperazin-1-il)-((3RS,4SR)-3-metilamino-4-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona (XII-1),

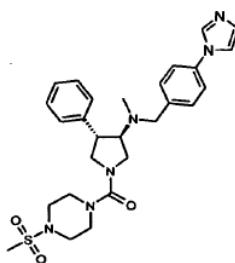
20 - Aldehído: 4-Tiofen-2-il-benzaldehído (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 539,4 ( $M+H^+$ ).

25

Ejemplo 15

{(3RS,4SR)-3-[(4-Imidazol-1-il-bencil)-metil-amino]-4-fenil-pirrolidin-1-il}-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona



Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

30

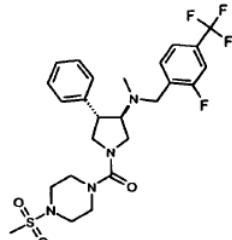
- Intermediario de pirrolidina: (4-Metanosulfonil-piperazin-1-il)-((3RS,4SR)-3-metilamino-4-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona (XII-1),

- Aldehído: 4-Imidazol-1-il-benzaldehído (comercialmente disponible en el mercado),

35 ES-MS m/e: 523,5 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 16

5  $\{(3RS,4SR)\text{-}[(2\text{-Fluoro-4-trifluorometil-bencil)\text{-}metil\text{-}amino}\text{-}4\text{-fenil\text{-}pirrolidin-1\text{-}il}\text{-}(4\text{-metanosulfonilpiperazin-1\text{-}il}\text{-}metanona}$



Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

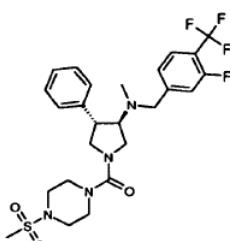
- Intermediario de pirrolidina: (4-Metanosulfonil-piperazin-1-yl)-((3RS,4SR)-3-metilamino-4-fenil-pirrolidin-1-yl)-metanona (XII-1),

10 - Aldehído: 2-Fluoro-4-trifluorometil-benzaldehído (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 543,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Ejemplo 17

15  $\{(3RS,4SR)\text{-}[(3\text{-Fluoro-4-trifluorometil-bencil)\text{-}metil\text{-}amino}\text{-}4\text{-fenil\text{-}pirrolidin-1\text{-}il}\text{-}(4\text{-metanosulfonilpiperazin-1\text{-}il}\text{-}metanona}$



Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

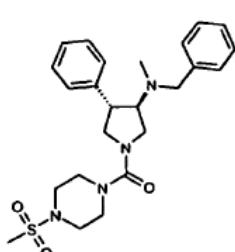
20 - Intermediario de pirrolidina: (4-Metanosulfonil-piperazin-1-yl)-((3RS,4SR)-3-metilamino-4-fenil-pirrolidin-1-yl)-metanona (XII-1),

- Aldehído: 3-Fluoro-4-trifluorometil-benzaldehído (comercialmente disponible en el mercado),

25 ES-MS m/e: 543,5 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Ejemplo 18

$\{(3RS,4SR)\text{-}(\text{Bencil\text{-}metil\text{-}amino})\text{-}4\text{-fenil\text{-}pirrolidin-1\text{-}il}\text{-}(4\text{-metanosulfonil\text{-}piperazin-1\text{-}il})\text{-}metanona$



30 Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

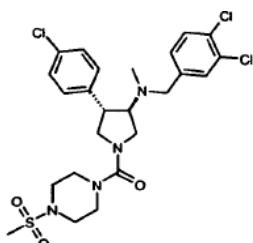
- Intermediario de pirrolidina: (4-Metanosulfonil-piperazin-1-yl)-((3RS,4SR)-3-metilamino-4-fenil-pirrolidin-1-yl)-metanona (XII-1),

- Aldehído: benzaldehído (comercialmente disponible en el mercado),

35 ES-MS m/e: 457,5 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Ejemplo 19

5  $\{(3S,4R)-3-(4\text{-Cloro-fenil})-4-[(3,4\text{-dicloro-bencil})\text{-metil-amino}]\text{-pirrolidin-1-il}\}-(4\text{-metanosulfonilpiperazin-1-il})\text{-metanona}$



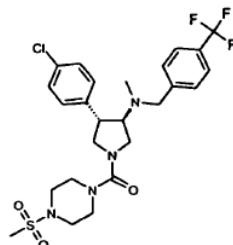
Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

- 10 - Intermediario de pirrolidina:  $[(3S,4R)-3-(4\text{-Cloro-fenil})-4\text{-metilamino-pirrolidin-1-il}]\text{-}(4\text{-metanosulfonil-piperazin-1-il})\text{-metanona}$  (XII-2),  
 - Aldehído: 3,4-Dicloro-benzaldehído (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 561,1 ( $M+H^+$ ).

15 Ejemplo 20

$\{(3S,4R)-3-(4\text{-Cloro-fenil})-4-[(4\text{-cloro-3-trifluorometil-bencil})\text{-metil-amino}]\text{-pirrolidin-1-il}\}-(4\text{-etanosulfonilpiperazin-1-il})\text{-metanona}$



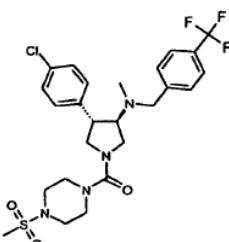
Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

- 20 - Intermediario de pirrolidina:  $[(3S,4R)-3-(4\text{-Cloro-fenil})-4\text{-metilamino-pirrolidin-1-il}]\text{-}(4\text{-metanosulfonil-piperazin-1-il})\text{-metanona}$  (XII-2),  
 - Aldehído: 4-Cloro-3-trifluorometil-benzaldehído (comercialmente disponible en el mercado),

25 ES-MS m/e: 593,81 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 21

30  $\{(3S,4R)-3-(4\text{-Cloro-fenil})-4-[\text{metil-(4-trifluorometil-bencil)-amino}]\text{-pirrolidin-1-il}\}-(4\text{-metanosulfonil-piperazin-1-il})\text{-metanona}$



Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

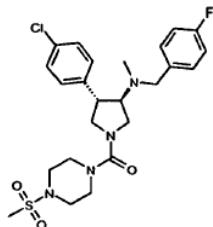
- 35 - Intermediario de pirrolidina:  $[(3S,4R)-3-(4\text{-Cloro-fenil})-4\text{-metilamino-pirrolidin-1-il}]\text{-}(4\text{-metanosulfonil-piperazin-1-il})\text{-metanona}$  (XII-2),  
 - Aldehído: 4-Trifluorometil-benzaldehído (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 559,3 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 22

5

$\{(3SR,4RS)\text{-3-(4-Cloro-fenil)-4-[(4-fluoro-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}\text{-}(4\text{-metanosulfonil-piperazin-1-il})\text{-metanona}$



Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

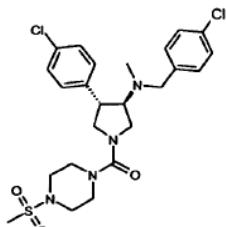
- 10 - Intermediario de pirrolidina:  $[(3SR,4RS)\text{-3-(4-Cloro-fenil)-4-metilamino-pirrolidin-1-il}\text{-}(4\text{-metanosulfonil-piperazin-1-il})\text{-metanona}$  (XII-2),  
 - Aldehído: 4-Fluoro-benzaldehído (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 509,2( $M+H^+$ ).

15

Ejemplo 23

$\{(3RS,4SR)\text{-3-[(4-Cloro-bencil)-metil-amino]-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il}\text{-}(4\text{-metanosulfonil-piperazin-1-il})\text{-metanona}$



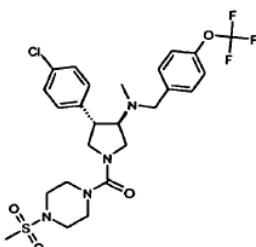
Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

- 20 - Intermediario de pirrolidina:  $[(3SR,4RS)\text{-3-(4-Cloro-fenil)-4-metilamino-pirrolidin-1-il}\text{-}(4\text{-metanosulfonil-piperazin-1-il})\text{-metanona}$  (XII-2),  
 - Aldehído: 4-chloro-benzaldehído (comercialmente disponible en el mercado),  
 ES-MS m/e: 525,3 ( $M+H^+$ ).

25

Ejemplo 24

$\{(3SR,4RS)\text{-3-(4-Cloro-fenil)-4-[metil-(4-trifluorometoxi-bencil)-amino]-pirrolidin-1-il}\text{-}(4\text{-metanosulfonil-piperazin-1-il})\text{-metanona}$



- 30 Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

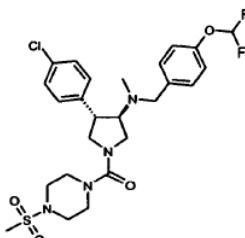
- Intermediario de pirrolidina:  $[(3SR,4RS)\text{-3-(4-Cloro-fenil)-4-metilamino-pirrolidin-1-il}\text{-}(4\text{-metanosulfonil-piperazin-1-il})\text{-metanona}$  (XII-2),  
 - Aldehído: 4-Trifluorometoxi-benzaldehído (comercialmente disponible en el mercado),

35

ES-MS m/e: 575,3 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 25

[(3SR,4RS)-3-(4-Cloro-fenil)-4-[(4-difluorometoxi-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona



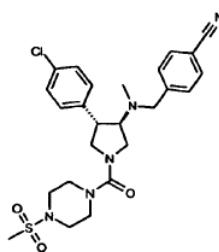
5 Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

- Intermediario de pirrolidina: [(3SR,4RS)-3-(4-Cloro-fenil)-4-metilamino-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-2),
- Aldehído: 4-Difluorometoxi-benzaldehído (comercialmente disponible en el mercado),

10 ES-MS m/e: 557,1 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 26

15 4-[(3RS,4SR)-4-(4-Cloro-fenil)-1-(4-metanosulfonil-piperazin-1-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-amino)-metil)-benzonitrilo



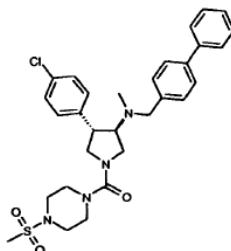
Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

- Intermediario de pirrolidina: [(3SR,4RS)-3-(4-Cloro-fenil)-4-metilamino-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-2),
- Aldehído: 4-Formil-benzonitrilo (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 516,3 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 27

[(3RS,4SR)-3-(Bifenil-4-ilmetil-metil-amino)-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona



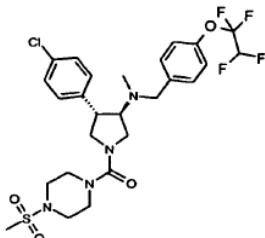
Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

- Intermediario de pirrolidina: [(3SR,4RS)-3-(4-Cloro-fenil)-4-metilamino-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-2),
- Aldehído: Bifenil-4-carbaldehído (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 567,4 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 28

((3SR,4RS)-3-(4-Cloro-fenil)-4-{metil-[4-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxy)-bencil]-amino}-pirrolidin-1-il)-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona



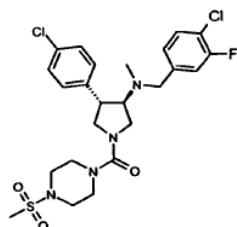
5 Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

- Intermediario de pirrolidina: [(3SR,4RS)-3-(4-Cloro-fenil)-4-metilamino-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-2),
- Aldehído: 4-(1,1,2,2-Tetrafluoro-etoxy)-benzaldehído (comercialmente disponible en el mercado),

10 ES-MS m/e: 607,3 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 29

15 ((3RS,4SR)-3-[(4-Cloro-3-fluoro-bencil)-metil-amino]-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il)-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona



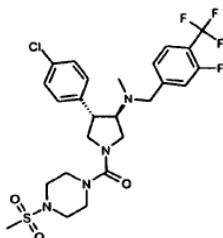
Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

- Intermediario de pirrolidina: [(3SR,4RS)-3-(4-Cloro-fenil)-4-metilamino-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-2),
- Aldehído: 4-Cloro-3-fluoro-benzaldehído (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 543,2 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 30

((3SR,4RS)-3-(4-Cloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il)-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona



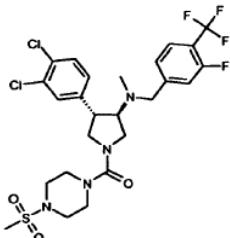
30 Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

- Intermediario de pirrolidina: [(3SR,4RS)-3-(4-Cloro-fenil)-4-metilamino-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-2),
- Aldehído: 3-Fluoro-4-trifluorometil-benzaldehído (comercialmente disponible en el mercado),

35 ES-MS m/e: 577,3 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 31

[(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona



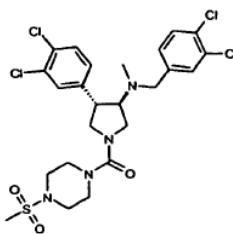
5 Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

- Intermediario de pirrolidina: [(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-metilamino-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-3),

10 - Aldehído: 3-Fluoro-4-trifluorometil-benzaldehído (comercialmente disponible en el mercado),  
ES-MS m/e: 611,2 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 32

[(3RS,4SR)-3-[(3,4-Dicloro-bencil)-metil-amino]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona



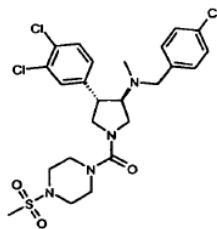
Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

- Intermediario de pirrolidina: [(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-metilamino-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-3),

20 - Aldehído: 3,4-Dicloro-benzaldehído (comercialmente disponible en el mercado),  
ES-MS m/e: 595,2 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 33

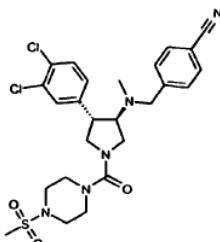
[(3RS,4SR)-3-[(4-Cloro-bencil)-metil-amino]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-metanona



Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

- Intermediario de pirrolidina: [(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-metilamino-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-3),

30 - Aldehído: 4-Cloro-benzaldehído (comercialmente disponible en el mercado),  
ES-MS m/e: 561,1 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 344-[(3RS,4SR)-4-(3,4-Dicloro-fenil)-1-(4-metanosulfonil-piperazin-1-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metilamino}-metil-benzonitrilo

5

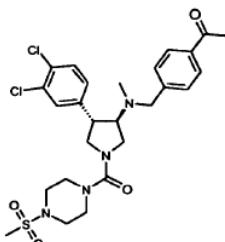
Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

- Intermediario de pirrolidina: [(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-metilamino-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-3),

10 - Aldehído: 4-Formil-benzenonitrilo (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 550,3 (M+H<sup>+</sup>).Ejemplo 35

15

1-[4-((3RS,4SR)-4-(3,4-Dicloro-fenil)-1-(4-metanosulfonil-piperazin-1-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metilamino}-metil-fenil]-etanona

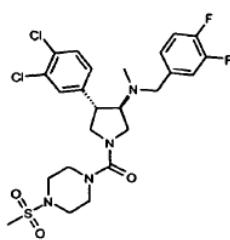
Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

20 - Intermediario de pirrolidina: [(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-metilamino-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-3),

- Aldehído: 4-Acetyl-benzaldehído (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 567,3 (M+H<sup>+</sup>).

25

Ejemplo 36{(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3,4-difluoro-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-metanona

30 Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

- Intermediario de pirrolidina: [(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-metilamino-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-3),

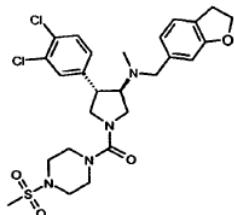
- Aldehído: 3,4-Difluoro-benzaldehído (comercialmente disponible en el mercado),

35

ES-MS m/e: 561,3 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 37

5  $\{(3S,4R)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(2,3-dihidro-benzofuran-6-ilmetil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il\}-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona$



Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

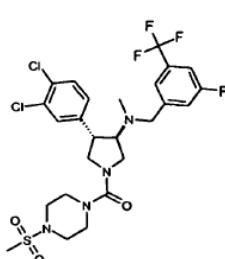
- Intermediario de pirrolidina:  $[(3S,4R)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-metilamino-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona$  (XII-3),

10 - Aldehído: 2,3-Dihidro-benzofuran-6-carbaldehído (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 567,3 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 38

15  $\{(3S,4R)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il\}-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona$



Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

- 20 - Intermediario de pirrolidina:  $[(3S,4R)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-metilamino-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona$  (XII-3),

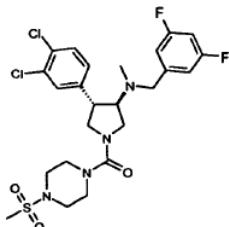
- Aldehído: 3-Fluoro-5-trifluorometil-benzaldehído (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 611,2 ( $M+H^+$ ).

25

Ejemplo 39

$\{(3S,4R)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3,5-difluoro-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il\}-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-metanona$



30 Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

- Intermediario de pirrolidina:  $[(3S,4R)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-metilamino-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona$  (XII-3),

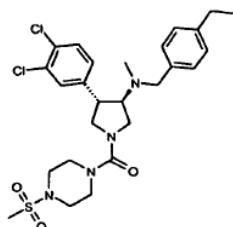
- Aldehído: 3,5-Difluoro-benzaldehído (comercialmente disponible en el mercado),

35

ES-MS m/e: 561,2 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 40

$\{(3S,4R)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(4-ethyl-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il]- (4-metanosulfonil-piperazin-1-il)- metanona$



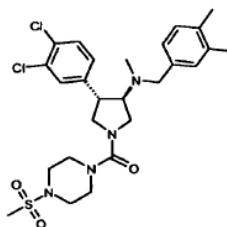
5 Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

- Intermediario de pirrolidina:  $[(3S,4R)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-metilamino-pirrolidin-1-il]- (4-metanosulfonil-piperazin-1-il)- metanona$  (XII-3),
- Aldehído: 4-Etil-benzaldehído (comercialmente disponible en el mercado),

10 ES-MS m/e: 553,2 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 41

$\{(3S,4R)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3,4-dimetil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il]- (4-metanosulfonil-piperazin-1-il)- metanona$



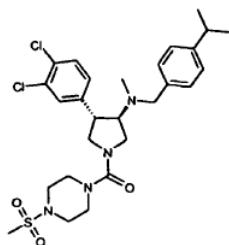
Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

- Intermediario de pirrolidina:  $[(3S,4R)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-metilamino-pirrolidin-1-il]- (4-metanosulfonil-piperazin-1-il)- metanona$  (XII-3),
- Aldehído: 3,4-Dimetil-benzaldehído (comercialmente disponible en el mercado),

20 ES-MS m/e: 553,2 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 42

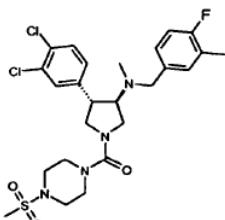
$\{(3S,4R)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(4-isopropil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il]- (4-metanosulfonilpiperazin-1-il)- metanona$



Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

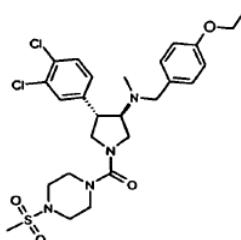
- Intermediario de pirrolidina:  $[(3S,4R)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-metilamino-pirrolidin-1-il]- (4-metanosulfonil-piperazin-1-il)- metanona$  (XII-3),
- Aldehído: 4-Isopropil-benzaldehído (comercialmente disponible en el mercado),

30 ES-MS m/e: 567,3 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 43 $\{(3S,4R)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(4-fluoro-3-metil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il\}-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona$ 

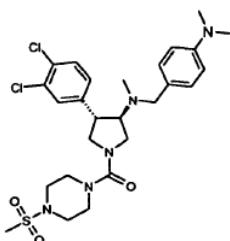
5 Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

- Intermediario de pirrolidina:  $[(3S,4R)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-metilamino-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona$  (XII-3),
- Aldehído: 4-Fluoro-3-metil-benzaldehído (comercialmente disponible en el mercado),

10 ES-MS m/e: 557,2 ( $M+H^+$ ).Ejemplo 44 $\{(3S,4R)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(4-etoxy-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il\}-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-metanona$ 

Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

- Intermediario de pirrolidina:  $[(3S,4R)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-metilamino-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona$  (XII-3),
- Aldehído: 4-Etocio-benzaldehído (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 559,2 ( $M+H^+$ ).Ejemplo 45 $\{(3S,4R)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(4-dimetilamino-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il\}-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona$ 

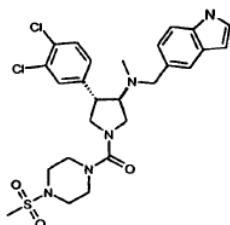
Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

- Intermediario de pirrolidina:  $[(3S,4R)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-metilamino-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona$  (XII-3),
- Aldehído: 4-Dimetilamino-benzaldehído (comercialmente disponible en el mercado),

35 ES-MS m/e: 568,2 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 46

$(3S,4R)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(1H-indol-5-ilmetil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il)-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona$



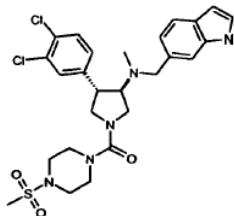
5 Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

- Intermediario de pirrolidina:  $[(3S,4R)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-metilamino-pirrolidin-1-il)-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona$  (XII-3),
- Aldehído: 1H-Indol-5-carbaldehído (comercialmente disponible en el mercado),

10 ES-MS m/e: 564,4 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 47

15  $(3S,4R)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(1H-indol-6-ilmetil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il)-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona$



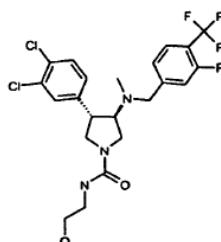
Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

- Intermediario de pirrolidina:  $[(3S,4R)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-metilamino-pirrolidin-1-il)-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona$  (XII-3),
- Aldehído: 1H-Indol-6-carbaldehído (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 564,4 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 48

(2-hidroxi-etyl)-amida del ácido (3S,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carboxílico



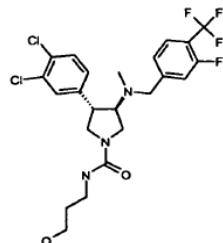
Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general V:

- Intermediario de pirrolidina: Cloruro de (3S,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonilo (XIII-1),
- Amina: 2-Amino-etanol (comercialmente disponible en el mercado),

35 ES-MS m/e: 508,2 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 49

(3-hidroxi-propil)-amida del ácido (3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carboxílico



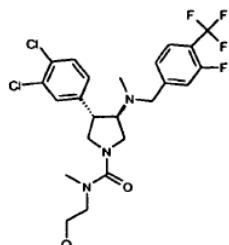
5 Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general V:

- Intermediario de pirrolidina: Cloruro de (3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonil (XIII-1),
- Amina: 3-Amino-propan-1-ol (comercialmente disponible en el mercado),

10 ES-MS m/e: 522,3 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 50

15 (2-hidroxi-ethyl)-metil-amida del ácido (3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carboxílico



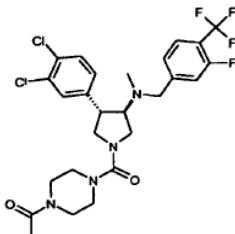
Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general V:

- Intermediario de pirrolidina: Cloruro de (3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonilo (XIII-1),
- Amina: 2-Metilamino-etanol (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 522,3 ( $M+H^+$ ).

25 Ejemplo 51

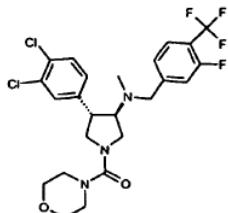
1-(4-[(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonil]-piperazin-1-il)-etanona



Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general V:

- Intermediario de pirrolidina: Cloruro de (3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonilo (XIII-1),
- Amina: 1-Piperazin-1-il-etanona (comercialmente disponible en el mercado),

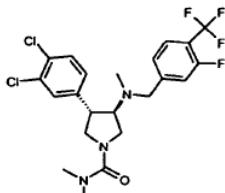
35 ES-MS m/e: 575,3 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 52((3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il)-morfolin-4-il-metanona

Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general V:

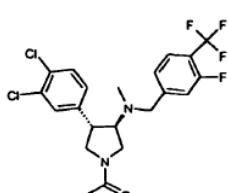
- 5 - Intermediario de pirrolidina: Cloruro de (3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonilo (XIII-1),  
 - Amina: Morfolina (comercialmente disponible en el mercado),  
 ES-MS m/e: 534,2 ( $M+H^+$ ).

10

Ejemplo 53Dimetilamida del ácido ((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carboxílico

15 Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general II:

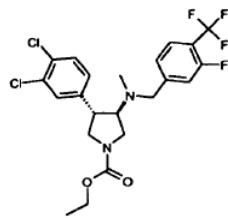
- Intermediario de pirrolidina: [(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amina (VIII-1),  
 - Cloruro de carbamoilo: Cloruro de N,N-dimetilcarbamooilo (comercialmente disponible en el mercado),  
 20 ES-MS m/e: 492,3 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 541-((3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il)-etanona

Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general II:

- Intermediario de pirrolidina: [(3RS,4SR)-4-(3,4-Dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amina (VIII-1),  
 30 - Cloruro de ácido: cloruro de acetilo (comercialmente disponible en el mercado),  
 ES-MS m/e: 463,2 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 55Éster etílico del ácido ((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carboxílico



Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general II:

- Intermediario de pirrolidina: [(3RS,4SR)-4-(3,4-Dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-[3-fluoro-4-trifluorometil-bencil]-metil-amina (VIII-1),

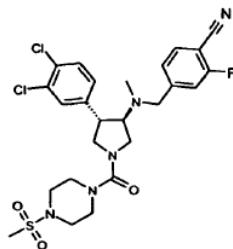
5 - cloroformiato: cloroformiato de etilo (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 493,2 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 56

10

4-{[(3RS,4SR)-4-(3,4-Dicloro-fenil)-1-(4-metanosulfonil-piperazin-1-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metilamino}-2-fluoro-benzonitrilo

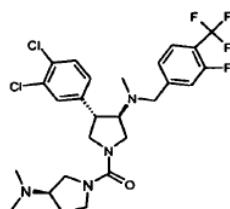


Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

15 - Intermediario de pirrolidina: [(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-metilamino-pirrolidin-1-il]-[4-metanosulfonil-piperazin-1-il]-metanona (XII-3),  
 - Aldehído: 2-Fluoro-4-formil-benzonitrilo (comercialmente disponible en el mercado),  
 ES-MS m/e: 568,2 (M+H<sup>+</sup>).

20 Ejemplo 57

((3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il)-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-metanona



Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general V:

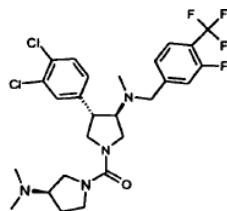
25

- Intermediario de pirrolidina: Cloruro de (3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonilo (XIII-1),  
 - Amina: Dimetil-(R)-pirrolidin-3-il-amina (comercialmente disponible en el mercado),

30 ES-MS m/e: 561,1 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 58

((3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il)-((S)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-metanona



Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general V:

- Intermediario de pirrolidina: Cloruro de (3S,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonilo (XIII-1),

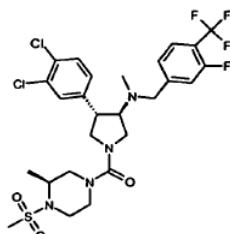
5 - Amina: Dimetil-(S)-pirrolidin-3-il-amina (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 561,2 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 59

10

[(3S,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il]-((S)-4-metanosulfonil-3-metil-piperazin-1-il)-metanona



Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general II:

15 - Intermediario de pirrolidina: [(3RS,4SR)-4-(3,4-Dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-[3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amina (VIII-1),

- cloruro de carbamoilo: Cloruro de (S)-4-metanosulfonil-3-metil-piperazin-1-carbonilo,

20 ES-MS m/e: 625,2 (M+H<sup>+</sup>).

20

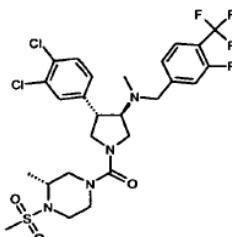
Cloruro de (S)-4-metanosulfonil-3-metil-piperazin-1-carbonilo:

Primera etapa: A una solución en régimen de agitación de éster tert.-butílico del ácido (S)-3-metil-piperazin-1-carboxílico, comercialmente disponible en el mercado (2,38 g, 12 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml), a una temperatura de 0°C se le añadieron piridina (1,91 ml, 24 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,92 ml, 12 mmol). Se continuó con el régimen de agitación, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche y, la reacción, se vertió sobre agua, y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron, bajo la acción del vacío. El producto crudo, se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y se añadió TFA (4 ml). Despues de un transcurso de tiempo de 2 horas, a la temperatura ambiente, los volátiles, se eliminaron, bajo la acción del vacío, el producto crudo, se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y, éste, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso (hasta la obtención de un pH = 8). La fase orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y ésta se concentró, bajo la acción del vacío para proporcionar 0,83 g (39%) de (S)-1-metanosulfonil-2-metil-piperazina, como un aceite de color amarillo claro.

Segunda etapa: A una solución en régimen de agitación de éster triclorometílico del ácido carbónico (trifosgeno) (560 mg, 1,88 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml), a una temperatura de -78 °C, se le añadió una solución de (S)-1-metanosulfonil-2-metil-piperazina (838 mg, 4,70 mmol) y piridina (0,74 ml, 9,4 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml), durante un transcurso de tiempo de 1 hora. La temperatura, se aumento a la temperatura ambiente, y se continuó con el régimen de agitación, durante el transcurso de toda la noche. La fase orgánica, se lavó con H<sub>2</sub>O, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La concentración bajo la acción del vacío y la cromatografía flash (de evaporación instantánea) (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/H, 1:1) proporcionaron 0,70 g (62 %) de cloruro de (S)-4-metanosulfonil-3-metil-piperazin-1-carbonilo, como un sólido de color amarillo claro.

Ejemplo 60

45 [(3S,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il]-((R)-4-metanosulfonil-3-metil-piperazin-1-il)-metanona



Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general II:

- Intermediario de pirrolidina: [(3RS,4SR)-4-(3,4-Dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamina (VIII-1),

5 - cloruro de carbamoilo: Cloruro (R)-4-metanosulfonil-3-metil-piperazin-1-carbonilo,

ES-MS m/e: 625,2 ( $M+H^+$ ).

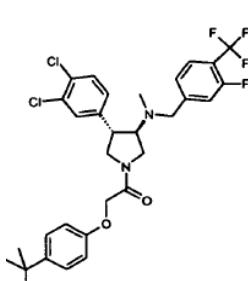
Cloruro de (R)-4-metanosulfonil-3-metil-piperazin-1-carbonilo:

10 Primera etapa: A una solución en régimen de agitación de éster tert.-butílico del ácido (R)-3-metil-piperazin-1-carboxílico, comercialmente disponible en el mercado (8,78 g, 44 mmol), en  $CH_2Cl_2$  (80 ml), a una temperatura de 0°C se le añadieron  $Et_3N$  (12,15 ml, 88 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (5,09 ml, 66 mmol). Se continuó con el régimen de agitación, a la temperatura ambiente durante el transcurso de toda la noche, la reacción se vertió sobre agua, y ésta se extrajo con  $CH_2Cl_2$ . Las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , y éstas se concentraron, bajo la acción del vacío. El producto crudo, se disolvió en  $CH_2Cl_2$  (50 ml) y se procedió a añadir TFA (15 ml). Despues de un transcurso de tiempo de 2 horas, a la temperatura ambiente, los volátiles se eliminaron, bajo la acción del vacío, el crudo se disolvió en  $CH_2Cl_2$  y, éste, se lavó con  $NaHCO_3$  acuoso (hasta la obtención de un pH = 8). La fase orgánica, se secó sobre  $Na_2SO_4$  y, ésta, se concentró, bajo la acción del vacío, para proporcionar 2,63 g (34%) de (R)-1-metanosulfonil-2-metil-piperazina, como un aceite de color amarillo claro.

15 Segunda etapa: A una solución en régimen de agitación de éster ditrictorometílico del ácido carbónico (trifosgeno) (1,17 g, 3,95 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (20 ml), a una temperatura de -78 °C, se le añadió una solución de (R)-1-metanosulfonil-2-metil-piperazina (1,76 g, 9,9 mmol) y piridina (1,60 ml, 20 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (20 ml), durante un transcurso de tiempo de 1 hora. La temperatura, se aumento a la temperatura ambiente, y se continuó con el régimen de agitación, durante el transcurso de toda la noche. La fase orgánica, se lavó con  $H_2O$ , y ésta se secó sobre  $Na_2SO_4$ . La concentración bajo la acción del vacío y la cromatografía flash (de evaporación instantánea)(SiO<sub>2</sub>, EtOAc/H, 1:1) proporcionaron 1,70 g (71 %) de cloruro de (R)-4-metanosulfonil-3-metil-piperazin-1-carbonilo, como un sólido de color amarillo claro.

20 Ejemplo 61

2-(4-tert.-Butil-fenoxy)-1-[(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il]-etanona



35 Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general I:

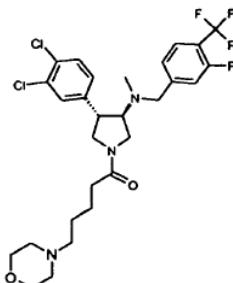
- Intermediario de pirrolidina: [(3RS,4SR)-4-(3,4-Dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamina (VIII-1),

40 - Ácido carboxílico: Ácido (4-tert.-Butil-fenoxy)-acético (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 611,2 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 62

1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-5-morfolin-4-il-pantan-1-ona



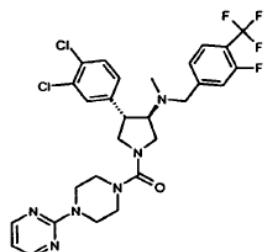
Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general I:

- 5 - Intermediario de pirrolidina: [(3RS,4SR)-4-(3,4-Dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amina (VIII-1),  
 - Ácido carboxílico: Ácido 5-morfolin-4-il-pantanóico (descrito en J. Molecular Structure 2001, 560, página 261),  
 ES-MS m/e: 590,5 (M+H<sup>+</sup>).

10

Ejemplo 63

{(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-metanona

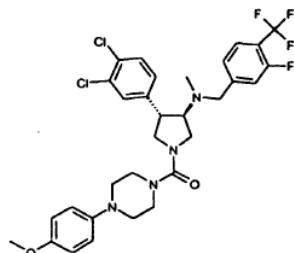


- 15 Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general V:  
 - Intermediario de pirrolidina: Cloruro de (3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonilo (XIII-1),  
 - Amina: 2-Piperazin-1-il-pirimidina (comercialmente disponible en el mercado),

20 ES-MS m/e: 611,5 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 64

{(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

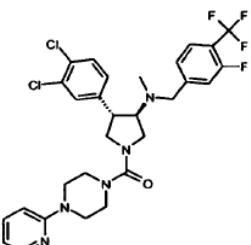


Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general V:

- 30 - Intermediario de pirrolidina: Cloruro de (3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonilo (XIII-1),  
 - Amina: 1-(4-Metoxi-fenil)-piperazina (comercialmente disponible en el mercado),  
 ES-MS m/e: 639,5 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 65

$\{(3S,4R)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il\}-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-metanona$



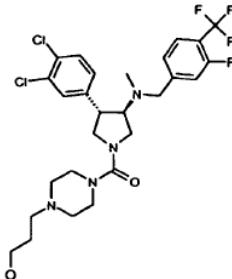
5 Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general V:

- Intermediario de pirrolidina: Cloruro (3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonilo (XIII-1),
- Amina: 1-Piridin-2-il-piperazina (comercialmente disponible en el mercado),

10 ES-MS m/e: 610,5 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 66

$\{(3S,4R)-3(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il\}-[4-(3-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona$



Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general V:

- Intermediario de pirrolidina: Cloruro de (3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonilo (XIII-1),

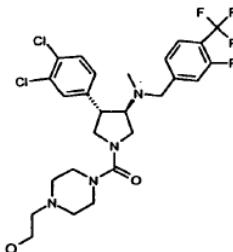
20 - Amina: 3-Piperazin-1-il-propan-1-ol (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 591,5 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 67

25

$\{(3S,4R)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il\}-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona$

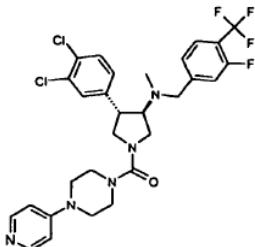


Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general V:

- Intermediario de pirrolidina: cloruro de (3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonilo (XIII-1),

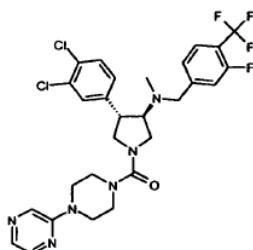
30 - Amina: 3-Piperazin-1-il-etan-1-ol (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 577,4 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 68CC1(C(F)(F)F)CCN(C2CCN(c3ccccc3)CC2)C(=O)N1Cc3ccccc3C(F)(F)F

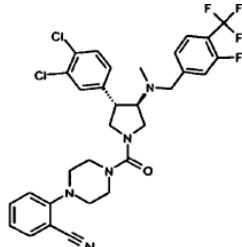
5 Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general V:

- Intermediario de pirrolidina: Cloruro de (3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonilo (XIII-1),
- Amina: 1-Piridin-4-il-piperazina (comercialmente disponible en el mercado),

10 ES-MS m/e: 610,5 ( $M+H^+$ ).Ejemplo 69CC1(C(F)(F)F)CCN(C2CCN(c3ccccc3)CC2)C(=O)N1Cc3ccccc3C(F)(F)F

Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general V:

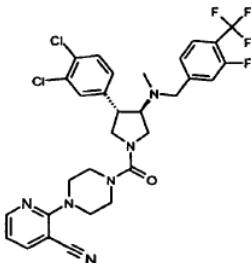
- Intermediario de pirrolidina: Cloruro de (3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonilo (XIII-1),
- Amina: 3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 611,2 ( $M+H^+$ ).Ejemplo 70CC1(C(F)(F)F)CCN(C2CCN(c3ccccc3)CC2)C(=O)N1Cc3ccccc3C(F)(F)F

30 Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general V:

- Intermediario de pirrolidina: Cloruro de (3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonilo (XIII-1),
- Amina: 2-Piperazin-1-il-benzonitrilo (comercialmente disponible en el mercado),

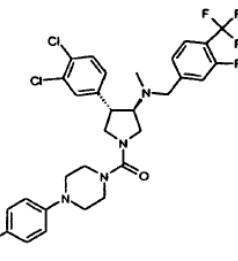
35 ES-MS m/e: 634,2 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 712-(4-((3S,4R)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonil)-piperazin-1-il)-nicotinonitrilo

5 Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general V:

- Intermediario de pirrolidina: Cloruro de (3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonilo (XIII-1),
- Amina: 2-Piperazin-1-il-nicotinonitrilo (comercialmente disponible en el mercado),

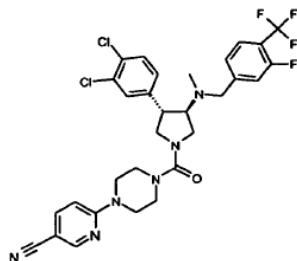
10 ES-MS m/e: 635,2 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 724-(4-((3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonil)-piperazin-1-il)-benzonitrilo

Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general V:

- Intermediario de pirrolidina: Cloruro de (3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonilo (XIII-1),
- Amina: 4-Piperazin-1-il-benzonitrilo (comercialmente disponible en el mercado),

20 ES-MS m/e: 634,2 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 736-(4-((3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonil)-piperazin-1-il)-nicotinonitrilo

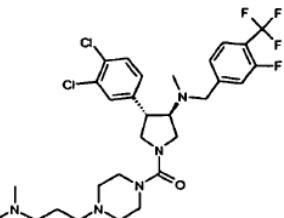
Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general V:

- Intermediario de pirrolidina: Cloruro de (3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonilo (XIII-1),
- Amina: 6-Piperazin-1-il-nicotinonitrilo (comercialmente disponible en el mercado),

30 ES-MS m/e: 635,2 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 74

5  $\{(3S,4R)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il]-[4-(3-dimetilamino-propil)-piperazin-1-il]\}-metanona$



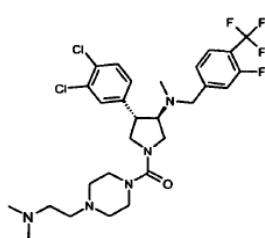
Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general V:

- Intermediario de pirrolidina: Cloruro de (3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonilo (XIII-1),  
 10 - Amina: Dimetil-(3-piperazin-1-il-propil)-amina (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 618,2 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 75

15  $\{(3S,4R)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il]-[4-(2-dimetilamino-ethyl)-piperazin-1-il]\}-metanona$



Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general V:

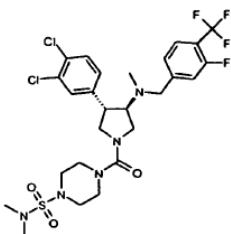
- 20 - Intermediario de pirrolidina: Cloruro de (3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonilo (XIII-1),  
 - Amina: Dimetil-(2-piperazin-1-il-ethyl)-amina (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 604,2( $M+H^+$ ).

25

Ejemplo 76

Dimetilamida del ácido 4-[(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonil]-piperazin-1-sulfónico

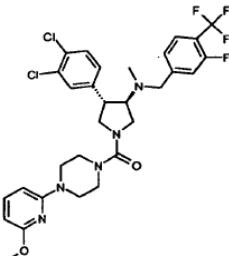


- 30 Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general V:

- Intermediario de pirrolidina: Cloruro de (3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonilo (XIII-1),  
 - Amina: Dimetilamida del ácido piperazin-1-sulfónico (comercialmente disponible en el mercado),

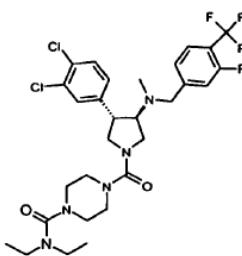
35

ES-MS m/e: 642,2 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 77((3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il)-[4-(6-metoxi-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona

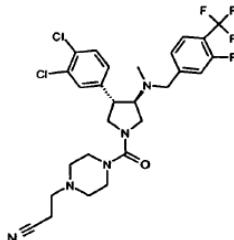
5 Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general V:

- Intermediario de pirrolidina: Cloruro de (3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonilo (XIII-1),
- Amina: 1-(6-Metoxi-piridin-2-il)-piperazina (comercialmente disponible en el mercado),

10 ES-MS m/e: 640,2 (M+H<sup>+</sup>).Ejemplo 7815 Dietilamida del ácido 4-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonil)-piperazin-1-carboxílico

Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general V:

- Intermediario de pirrolidina: Cloruro de (3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonilo (XIII-1),
- Amina: Dietilamida del ácido piperazin-1-carboxílico (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 632,2 (M+H<sup>+</sup>).Ejemplo 793-(4-((3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonil)-piperazin-1-il)-propionitrilo

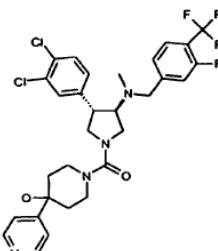
Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general V:

- Intermediario de pirrolidina: Cloruro de (3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonilo (XIII-1),
- Amina: 3-Piperazin-1-il-propionitrilo (comercialmente disponible en el mercado),

35 ES-MS m/e: 580,3 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 80

{(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-(4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[4,4']bipiridinil-1-il)-metanona



5 Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general V:

- Intermediario de pirrolidina: Cloruro de (3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonilo (XIII-1),
- Amina: 2,3,5,6-Tetrahidro-1H-[4,4']bipiridinil-4-ol (comercialmente disponible en el mercado),

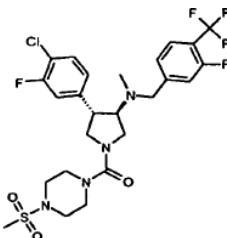
10

ES-MS m/e: 625,2 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 81

15

{(3SR,4RS)-3-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona



Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general II:

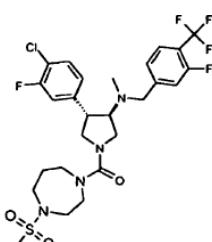
20

- Intermediario de pirrolidina: [(3RS,4SR)-4-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amina (VIII-2),
- cloruro de carbamoilo: Cloruro de 4-metanosulfonil-piperazin-1-carbonilo (descrito aquí, en este documento, anteriormente, arriba, en la parte del intermediario),

25

Ejemplo 82

{(3SR,4RS)-3-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-(4-metanosulfonil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona



30

Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general II:

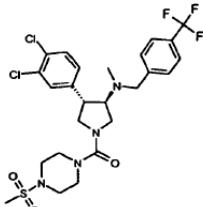
35

- Intermediario de pirrolidina: [(3RS,4SR)-4-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amina (VIII-2),
- cloruro de carbamoilo: Cloruro de 4-metanosulfonil-[1,4]diazepan-1-carbonilo (este compuesto, se preparó a partir del 1-Metanosulfonil-[1,4]diazepan, mediante la utilización del mismo procedimiento que ha utilizado para la preparación del cloruro de 4-metanosulfonil-piperazin-1-carbonilo),

ES-MS m/e: 625,2 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 83

- 5  $\{(3S,4R)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[metil-(4-trifluorometil-bencil)-amino]-pirrolidin-1-il\}-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona$



Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

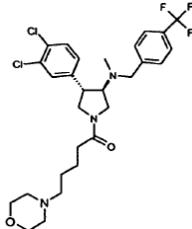
- Intermediario de pirrolidina: [(3S,4R)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-metilamino-pirrolidin-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona (XII-3),

- 10 - Aldehído: 4-Trifluorometil-benzaldehído (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 592,8 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 84

- 15  $1-\{(3S,4R)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[metil-(4-trifluorometil-bencil)-amino]-pirrolidin-1-il\}-5-morfolin-4-il-pentan-1-ona$



Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general I:

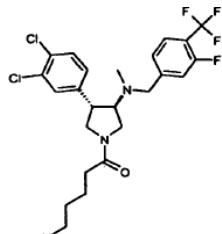
- Intermediario de pirrolidina: [(3S,4R)-4-(3,4-Dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-(4-trifluorometil-bencil)-amina (VIII-3),

- 20 - Ácido carboxílico: Ácido 5-morfolin-4-il-pentanóico (descrito en J. Molecular Structure 2001, 560, página 261),

ES-MS m/e: 573,7 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 85

- 5-Amino-1- $\{(3S,4R)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il\}-pentan-1-ona$



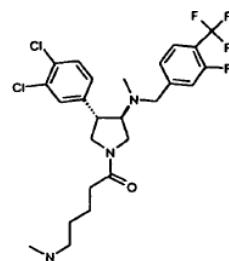
Reacción de sustitución nuleofílica en concordancia con el procedimiento general VII:

- 30 - Intermediario de pirrolidina: 5-Bromo-1- $\{(3S,4R)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il\}-pentan-1-ona$  (XV-1),  
  - Amina: amoníaco acuoso (comercialmente disponible en el mercado),

- 35 ES-MS m/e: 519,9 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 86

- 1- $\{(3S,4R)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il\}-5-metilamino-pentan-1-ona$



Reacción de sustitución nuleofílica en concordancia con el procedimiento general VII:

- Intermediario de pirrolidina: 5-Bromo-1-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il)-pentan-1-ona (XV-1),

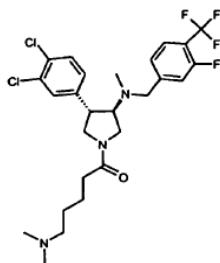
5 - Amina: metilamina (THF solución) (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 533,8 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 87

10

1-((3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il)-5-dimetilamino-pentan-1-ona



Reacción de sustitución nuleofílica en concordancia con el procedimiento general VII:

- Intermediario de pirrolidina: 5-Bromo-1-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il)-pentan-1-ona (XV-1),

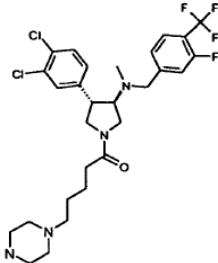
15 - Amina: dimetilamina (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 547,9 ( $M+H^+$ ).

20

Ejemplo 88

1-((3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il)-5-piperazin-1-il-pentan-1-ona



25 Reacción de sustitución nuleofílica en concordancia con el procedimiento general VII:

- Intermediario de pirrolidina: 5-Bromo-1-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il)-pentan-1-ona (XV-1),

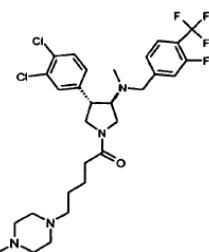
30 - Amina: Piperazina (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 588,8 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 89

35 1-((3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-pentan-1-ona

a



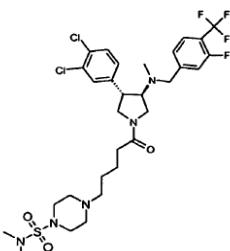
5 Reacción de sustitución nuleofílica en concordancia con el procedimiento general VII:

- Intermediario de pirrolidina: 5-Bromo-1-((3SR,4RS)-3-(3,4-dichlorofenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il)-pentan-1-ona (XV-1),
- Amina: 1-Metil-piperazina (comercialmente disponible en el mercado),

10 ES-MS m/e: 602,8(M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 90

15 Dimetilamida del ácido 4-((3SR,4RS)-3-(3,4-dichlorofenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]pirrolidin-1-il)-5-oxo-pentil)-piperazin-1-sulfónico



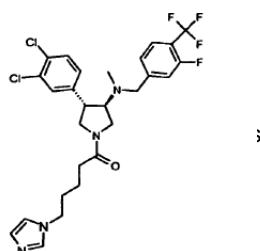
Reacción de sustitución nuleofílica en concordancia con el procedimiento general VII:

- Intermediario de pirrolidina: 5-Bromo-1-((3SR,4RS)-3-(3,4-dichlorofenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il)-pentan-1-ona (XV-1),
- Amina: Dimetilamida del ácido piperazin-1-sulfónico (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 695,8 (M+H<sup>+</sup>).

25 Ejemplo 91

1-((3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]pirrolidin-1-il)-5-imidazol-1-il-pantan-1-ona



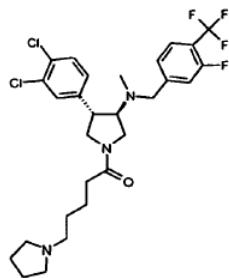
Reacción de sustitución nuleofílica en concordancia con el procedimiento general VII:

- Intermediario de pirrolidina: 5-Bromo-1-((3SR,4RS)-3-(3,4-dichlorofenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il)-pentan-1-ona (XV-1),
- Amina: 1H-Imidazol (comercialmente disponible en el mercado),

35 ES-MS m/e: 570,6 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 92

1-((3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]pirrolidin-1-y,1)-5-pirrolidin-1-ilpentan-1-ona



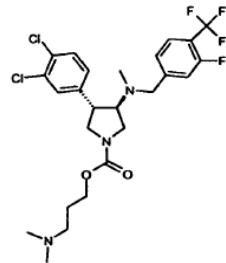
Reacción de sustitución nuleofílica en concordancia con el procedimiento general VII:

- Intermediario de pirrolidina: 5-Bromo-1-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il)-pentan-1-ona (XV-1),
- Amina: pirrolidina (comercialmente disponible en el mercado),  
ES-MS m/e: 573,7 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 93

10

Éster 3-dimetilaminopropílico del ácido (3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencilmethyl-amino)-pirrolidin-1-carboxílico



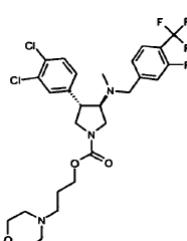
Reacción de sustitución nuleofílica en concordancia con el procedimiento general VIII:

- 15 - Intermediario de pirrolidina: Éster 3-cloro-propílico del ácido (3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carboxílico XVI-1),  
- Amina: dimetilamina (comercialmente disponible en el mercado),

20 ES-MS m/e: 550,3 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 94

Éster 3-morfolin-4-il-propílico del ácido (3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencilmethyl-amino)-pirrolidin-1-carboxílico



25

Reacción de sustitución nuleofílica en concordancia con el procedimiento general VIII:

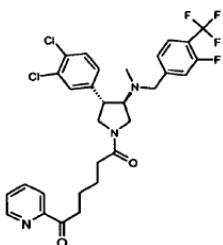
- Intermediario de pirrolidina: Éster 3-cloro-propílico del ácido (3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carboxílico (XVI-1),  
- Amina: morfolina (comercialmente disponible en el mercado),

30

ES-MS m/e: 591,8 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 95

1-((3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencilmethyl-amino)-pirrolidin-1-il]-6-piridin-2-il-hexano-1,6-diona



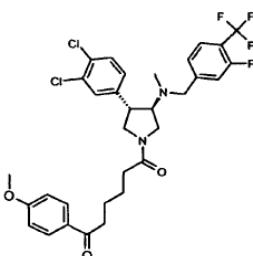
Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general I:

- 5 - Intermediario de pirrolidina: [(3RS,4SR)-4-(3,4-Dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amina (VIII-1),  
 - Ácido carboxílico: Ácido 6-oxo-6-piridin-2-il-hexanóico (Journal fuer Praktisher Chemie, 1966, 34, 272),  
 ES-MS m/e: 610,1 ( $M+H^+$ ).

10

Ejemplo 96

1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-6-(4-metoxi-fenil)-hexano-1,6-diona



15 Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general I:

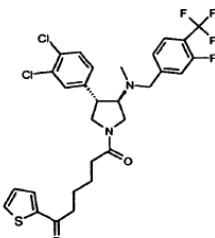
- Intermediario de pirrolidina: [(3RS,4SR)-4-(3,4-Dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amina (VIII-1),  
 - Ácido carboxílico: Ácido 6-(4-metoxi-fenil)-6-oxo-hexanóico (comercialmente disponible en el mercado),

20

ES-MS m/e: 611,2 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 97

25 1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-6-tiofen-2-il-hexano-1,6-diona



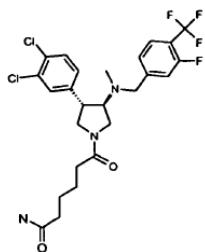
Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general I:

- 30 - Intermediario de pirrolidina: [(3RS,4SR)-4-(3,4-Dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amina (VIII-1),  
 - Ácido carboxílico: Ácido 6-oxo-6-tiofen-2-il-hexanóico (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 587,1 ( $M+H^+$ ).

35 Ejemplo 98

Amida del ácido 6-{(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-6-oxo-hexanóico



Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general I:

- Intermediario de pirrolidina: [(3RS,4SR)-4-(3,4-Dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-

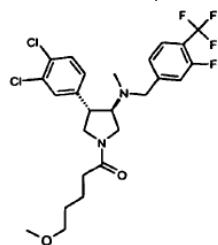
5 metil-amina (VIII-1),

- Ácido carboxílico: Ácido 5-carbamoyl-pentanóico (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 548,2 ( $M+H^+$ ).

10 Ejemplo 99

1-{(3S,4R)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-5-metoxi-pantan-1-ona



Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general I:

15

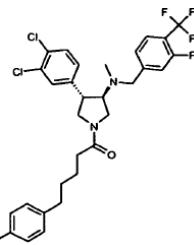
- Intermediario de pirrolidina: [(3RS,4SR)-4-(3,4-Dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amina (VIII-1),

- Ácido carboxílico: Ácido 5-metoxi-pentanóico (comercialmente disponible en el mercado),

20 ES-MS m/e: 535,1 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 100

25 5-(4-Cloro-fenil)-1-[(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il]-pentan-1-ona



Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general I:

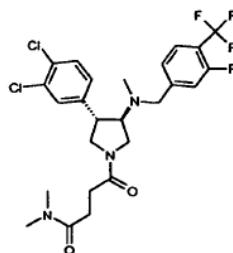
30 - Intermediario de pirrolidina: [(3RS,4SR)-4-(3,4-Dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amina (VIII-1),

- Ácido carboxílico: Ácido 5-(4-cloro-fenil)-pentanóico (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 615,1 ( $M+H^+$ ).

35 Ejemplo 101

4-[(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il]-N,N-dimetil-4-oxo-butiramida



5 Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general I:

- Intermediario de pirrolidina: [(3RS,4SR)-4-(3,4-Dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-[3-fluoro-4-trifluorometil-bencil]-metil-amina (VIII-1),

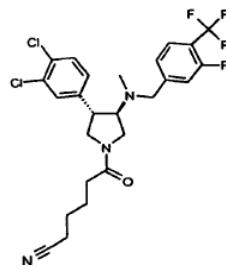
- Ácido carboxílico: Ácido N,N-dimetil-succinámico (comercialmente disponible en el mercado),

10

ES-MS m/e: 548,2 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 102

15 6-[(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il]-6-oxo-hexanonitrilo



A una solución en régimen de agitación de 5-bromo-1-[(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-

metil-amino]-pirrolidin-1-il]-pentan-1-ona (XV-1) (40 mg, 0,068 mmol) en DMF (2 ml), se le añadió cianuro potásico (5,0 mg, 0,077 mmol) y éter 18 corona-6 (18 mg, 0,068 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de

20

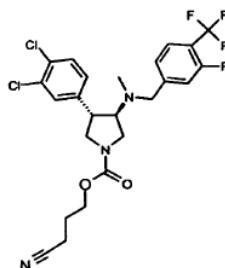
40 °C, durante el transcurso de toda la noche y, ésta, se concentró, bajo la acción del vacío. El producto. se purificó, mediante HPLC de preparación, para proporcionar 3,2 mg (9 %) del producto del epígrafe, como un aceite incoloro.

ES-MS m/e: 530,1 ( $M+H^+$ ).

25

Ejemplo 103

Éster 3-ciano-propílico del ácido (3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carboxílico

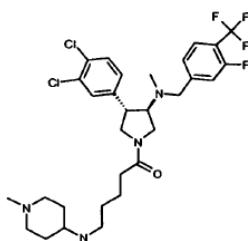


A una solución en régimen de agitación de éster 3-cloro-propílico del ácido (3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carboxílico (XVI-1) (40 mg, 0,068 mmol) en DMF (2 ml), se le añadió cianuro potásico (5,0 mg, 0,077 mmol) y éter 18 corona-6 (18 mg, 0,068 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de 40 °C, durante el transcurso de toda la noche, y ésta se concentró, bajo la acción del vacío. El producto se purificó, mediante HPLC de preparación, para proporcionar 18 mg (45 %) del producto del epígrafe, como un aceite incoloro. ES-MS m/e: 532,1 ( $M+H^+$ ).

35

Ejemplo 104

1-[(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il]-5-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-pentan-1-ona



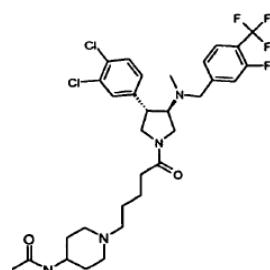
5 Reacción de sustitución nuleofílica en concordancia con el procedimiento general VII:

- Intermediario de pirrolidina: 5-Bromo-1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il} -pentan-1-ona (XV-1),
- Amina: 1-Metil-piperidin-4-ilamina (comercialmente disponible en el mercado),

10 ES-MS m/e: 617,3 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 105

15 N-[1-(5-{(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-5-oxo-pentil]-piperidin-4-il]-acetamida



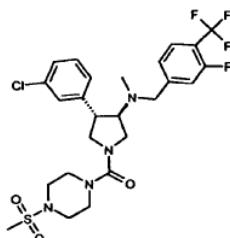
Reacción de sustitución nuleofílica en concordancia con el procedimiento general VII:

- Intermediario de pirrolidina: 5-Bromo-1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il} -pentan-1-ona (XV-1),
- Amina: N-Piperidin-4-il-acetamida (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 645,4 ( $M+H^+$ ).

25 Ejemplo 106

{(3SR,4RS)-3-(3-Cloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona



Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general II:

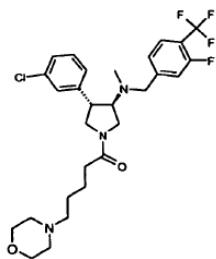
- Intermediario de pirrolidina: [(3RS,4SR)-4-(3-Chloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-{(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino} (VIII-4),

- Cloruro de carbamoilo: Cloruro de 4-metanosulfonil-piperazin-1-carbonilo (descrito aquí, en esta publicación, anteriormente, arriba),

35 ES-MS m/e: 576,8 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 107

40 1-{(3SR,4RS)-3-(3-Chloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-5-morfolin-4-il-pantan-1-ona



5 Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general II:

- Intermediario de pirrolidina: [(3RS,4SR)-4-(3-Cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amina (VIII-4),

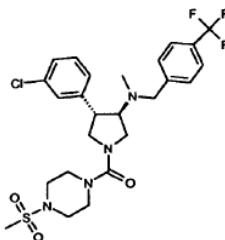
- Ácido carboxílico: Ácido 5-morfolin-4-il-pantanóico (descrito en J. Molecular Structure 2001, 560, página 261),

10

ES-MS m/e: 555,8 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 108

15 1-{(3SR,4RS)-3-(3-Cloro-fenil)-4-[metil-(4-trifluorometil-bencil)-amino]-pirrolidin-1-il}-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona



Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general II:

- Intermediario de pirrolidina: [(3RS,4SR)-4-(3-Cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-(4-trifluorometil-bencil)-amina (VIII-5),

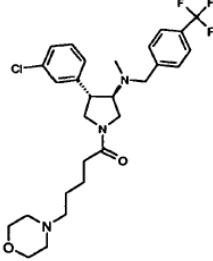
20

- Cloruro de carbamoílo: Cloruro de 4-metanosulfonil-piperazin-1-carbonilo (descrito aquí, en esta publicación, anteriormente, arriba),

ES-MS m/e: 558,6 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 109

1-{(3SR,4RS)-3-(3-Cloro-fenil)-4-[metil-(4-trifluorometil-bencil)-amino-pirrolidin-1-il]-5-morfolin-4-ilpentan-1-ona



Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general II:

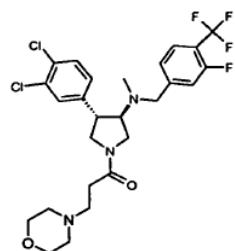
30 - Intermediario de pirrolidina: [(3RS,4SR)-4-(3-Cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-(4-trifluorometil-bencil)-amina (VIII-5),

- Ácido carboxílico: Ácido 5-morfolin-4-il-pantanóico (descrito en J. Molecular Structure 2001, 560, página 261),

ES-MS m/e: 537,9 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 110

1-{(3S,4R)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-3-morfolin-4-il-propan-1-ona



Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general 1:

- Intermediario de pirrolidina: [(3RS,4SR)-4-(3,4-Dicloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-[3-fluoro-4-trifluorometil-bencil]-metil-amina (VIII-1),

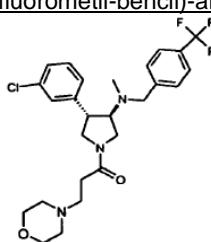
5 - Ácido carboxílico: Ácido 3-Morfolin-4-il-propiónico (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 561,8 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 111

10

1-{(3SR,4RS)-3-(3-Cloro-fenil)-4-[metil-(4-trifluorometil-bencil)-amino]-pirrolidin-1-il}-3-morfolin-4-il-propan-1-ona



Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general I:

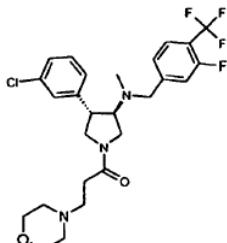
- Intermediario de pirrolidina: [(3RS,4SR)-4-(3-Cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-(4-trifluorometil-bencil)-amina (VIII-5),

15 - Ácido carboxílico: Ácido 3-morfolin-4-il-propiónico (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 510,1 (M+H<sup>+</sup>).

20 Ejemplo 112

1-{(3SR,4RS)-3-(3-Cloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-3-morfolin-4-il-propan-1-ona



Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general I:

25

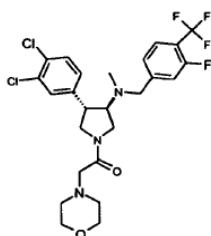
- Intermediario de pirrolidina: [(3RS,4SR)-4-(3-Cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-[3-fluoro-4-trifluorometil-bencil]-metil-amina (VIII-4),

- Ácido carboxílico: Ácido 3-morfolin-4-il-propiónico (comercialmente disponible en el mercado),

30 ES-MS m/e: 527,7 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 113

1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-morfolin-4-il-etanona



Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general VI:

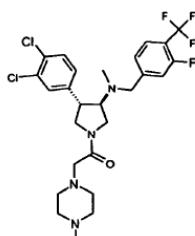
2-Bromo-1-((3SR,4RS)-3-(3,4-dichlorophenyl)-4-[(3-fluoro-4-trifluoromethylbenzyl)metilamino]pirrolidin-1-il)ethanona (XIV-1)

- Amina: Morfolina (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 547,8(M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 114

1-((3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]pirrolidin-1-il}-2-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona



Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general VI:

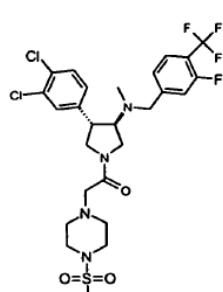
2-Bromo-1-((3SR,4RS)-3-(3,4-dichlorophenyl)-4-[(3-fluoro-4-trifluoromethylbenzyl)metilamino]pirrolidin-1-il)ethanona (XIV-1)

- Amina: 1-Metil-piperazina (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 560,7 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 115

1-((3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]pirrolidin-1-il}-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-etanona



Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general VI:

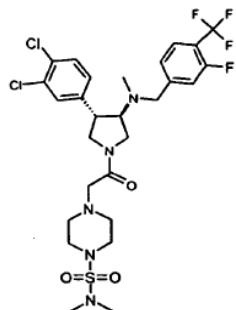
2-Bromo-1-((3SR,4RS)-3-(3,4-dichlorophenyl)-4-[(3-fluoro-4-trifluoromethylbenzyl)metilamino]pirrolidin-1-il)ethanona (XIV-1)

- Amina: 1-Metanosulfonil-piperazina (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 624,5 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 116

Dimetilamida del ácido 4-(2-[(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etyl)-piperazin-1-sulfónico



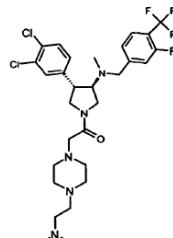
5 Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general VI:

2-Bromo-1-[(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il]-etanona (XIV-1)

10 - Amina: Dimetilamida del ácido piperazin-1-sulfónico (comercialmente disponible en el mercado),  
ES-MS m/e: 653,7 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 117

15 1-[(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il]-2-[4-(2-dimetilamino-etyl)-piperazin-1-il]-etanona



Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general VI:

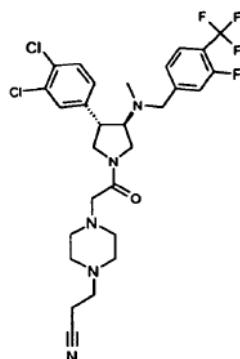
20 2-Bromo-1-[(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il]-etanona (XIV-1)

- Amina: Dimetil-(2-piperazin-1-il-etyl)-amina (comercialmente disponible en el mercado),  
ES-MS m/e: 617,8 ( $M+H^+$ ).

25

Ejemplo 118

3-[4-(2-[(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etyl)-piperazin-1-il]-propionitrilo



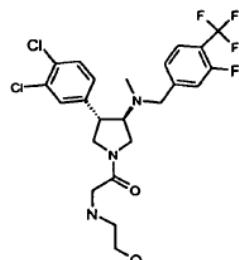
Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general VI:

2-Bromo-1-<{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il}-etanona  
(XIV-1)

- 5 - Amina: 3-Piperazin-1-il-propionitrilo (comercialmente disponible en el mercado),  
ES-MS m/e: 599,7 ( $M+H^+$ ).

10 Ejemplo 119

1-<{(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-(2-hidroxi-  
etilamino)-etanona



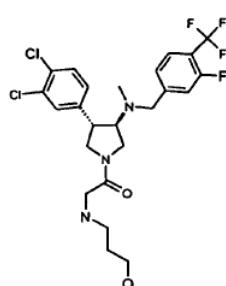
Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general VI:

15 2-Bromo-1-<{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il}-etanona  
(XIV-1)

- 20 - Amina: 2-Amino-ethanol (comercialmente disponible en el mercado),  
ES-MS m/e: 521,9 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 120

1-<{(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-(3-hidroxi-  
propilamino)-etanona



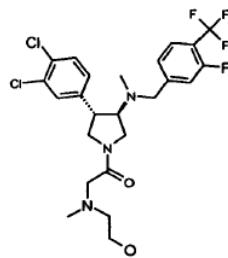
Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general VI:

2-Bromo-1-<{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il}-etanona  
(XIV-1)

- 30 - Amina: 3-Amino-propan-1-ol (comercialmente disponible en el mercado),  
ES-MS m/e: 535,8 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 121

1-<{(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-(2-hidroxi-ethyl)-  
metil-amino)-etanona



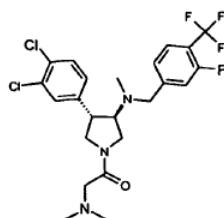
Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general VI:

2-Bromo-1-((3SR,4RS)-3-(3,4-dichlorophenyl)-4-[(3-fluoro-4-trifluoromethylbenzyl)metilamino]pirrolidin-1-il)ethanone (XIV-1)

- 5 - Amina: 2-Metilamino-ethanol (comercialmente disponible en el mercado),  
 ES-MS m/e: 535,8 ( $M+H^+$ ).

10 Ejemplo 122

1-((3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]pirrolidin-1-il}-2-dimetilamino-ethanona



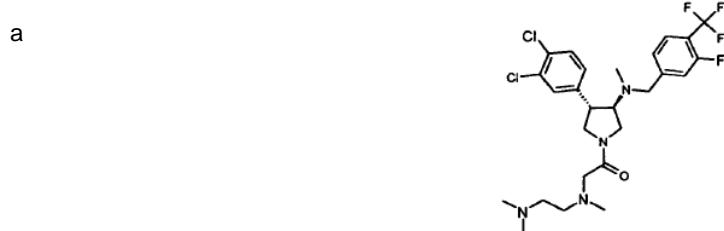
Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general VI:

2-Bromo-1-((3SR,4RS)-3-(3,4-dichlorophenyl)-4-[(3-fluoro-4-trifluoromethylbenzyl)metilamino]pirrolidin-1-il)ethanone (XIV-1)

- 15 - Amina: Dimetilamina (comercialmente disponible en el mercado),  
 20 ES-MS m/e: 505,9 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 123

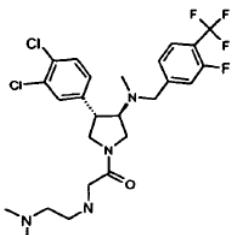
25 1-((3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]pirrolidin-1-il}-2-[(2-dimetilamino-ethyl)-metil-amino]ethanona



- 30 Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general VI:

2-Bromo-1-((3SR,4RS)-3-(3,4-dichlorophenyl)-4-[(3-fluoro-4-trifluoromethylbenzyl)metilamino]pirrolidin-1-il)ethanone (XIV-1)

- 35 - Amina: N,N,N'-Trimetil-ethano-1,2-diamina (comercialmente disponible en el mercado),  
 ES-MS m/e: 562,9 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 1241-{(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-(2-dimetilamino-ethylamino)-etanona

5 [Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general VI:

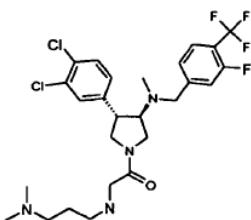
2-Bromo-1-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il)-etanona (XIV-1)

10 - Amina: N,N-Dimetil-etano-1,2-diamina (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 549,7 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 125

15

1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-(3-dimetilamino-propilamino)-etanona

Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general VI:

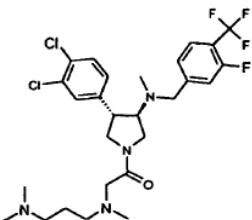
20 2-Bromo-1-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il)-etanona (XIV-1)

- Amina: N,N-Dimetil-propano-1,3-diamina (comercialmente disponible en el mercado),

25 ES-MS m/e: 563,2 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 126

30 1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-[(3-dimetilamino-propil)-methyl-amino]-etanona



Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general VI:

2-Bromo-1-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il)-etanona (XIV-1)

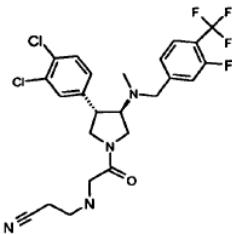
35

- Amina: N,N,N'-Trimetil-propano-1,3-diamina (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 576,8 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 127

- 5 3-{(2-{(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etilamino)-propionitrilo}



Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general VI:

- 10 2-Bromo-1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il}-etanona (XIV-1)

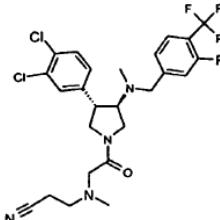
- Amina: 3-Amino-propionitrilo (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 530,8 (M+H<sup>+</sup>).

15

Ejemplo 128

- 3-{(2-{(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-metil-amino}-propionitrilo



- 20 Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general VI:

2-Bromo-1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il}-etanona (XIV-1)

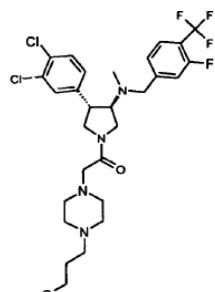
- 25 - Amina: 3-Metilamino-propionitrilo (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 544,9 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 129

30

- 1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-[4-(3-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-etanona



Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general VI:

- 35 2-Bromo-1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il}-etanona (XIV-1)

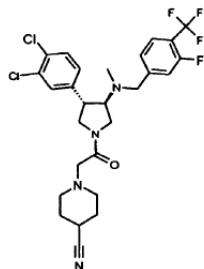
- Amina: 3-Piperazin-1-il-propan-1-ol (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 605,3 ( $M+H^+$ ).

5

Ejemplo 130

1-(2-{(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etyl)-piperidin-4-carbonitrilo



10 Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general VI:

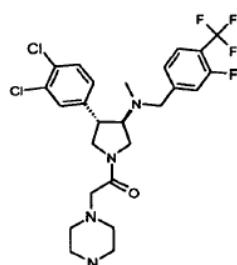
2-Bromo-1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il}-etanona (XIV-1)

15 - Amina: Piperidin-4-carbonitrilo (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 570,7 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 131

1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-piperazin-1-il-etanona



Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general VI:

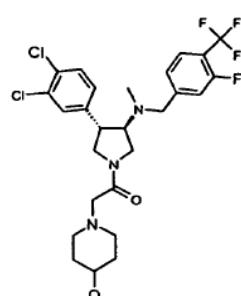
25 2-Bromo-1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il}-etanona (XIV-1)

- Amina: Piperazina (comercialmente disponible en el mercado),

30 ES-MS m/e: 546,7 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 132

1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etanona



Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general VI:

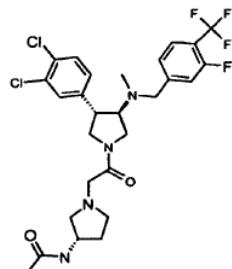
2-Bromo-1-<{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il}-etanona  
(XIV-1)

- 5 - Amina: Piperidin-4-ol (comercialmente disponible en el mercado),  
ES-MS m/e: 561,8 (M+H<sup>+</sup>).

10 Ejemplo 133

N-[(S)-1-(2-<{(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-ethyl)-pirrolidin-3-il]-acetamida

Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general VI:



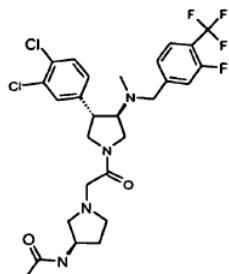
- 15 2-Bromo-1-<{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il}-etanona  
(XIV-1)

- Amina: (S)-N-Pirrolidin-3-il-acetamida (comercialmente disponible en el mercado),

- 20 ES-MS m/e: 588,8 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 134

N-[(R)-1-(2-<{(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-ethyl)-pirrolidin-3-il]-acetamida



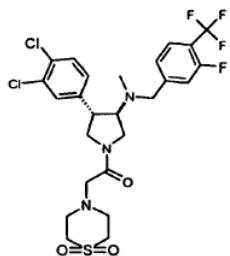
Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general VI:

2-Bromo-1-<{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il}-etanona  
(XIV-1)

- 30 - Amina: (R)-N-Pirrolidin-3-il-acetamida (comercialmente disponible en el mercado),  
ES-MS m/e: 588,8 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 135

1-<{(3S,4R)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-(1,1-dioxo-λ<sup>6</sup>-tiomorfolin-4-il)-etanona



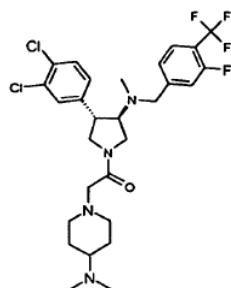
Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general VI:

2-Bromo-1-((3SR,4RS)-3-(3,4-dichlorophenyl)-4-[(3-fluoro-4-trifluoromethylbenzyl)metilamino]pirrolidin-1-il)ethanona (XIV-1)

- 5 - Amina: 1,1-diÓido de tiomorfolina (comercialmente disponible en el mercado),  
ES-MS m/e: 595,6 (M+H<sup>+</sup>).

10 Ejemplo 136

1-((3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]pirrolidin-1-il)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)ethanona



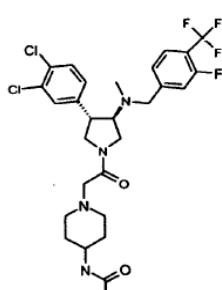
Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general VI:

15 2-Bromo-1-((3SR,4RS)-3-(3,4-dichlorophenyl)-4-[(3-fluoro-4-trifluoromethylbenzyl)metilamino]pirrolidin-1-il)ethanona (XIV-1)

- 20 - Amina: Dimetil-piperidin-4-il-amina (comercialmente disponible en el mercado),  
ES-MS m/e: 588,8 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 137

25 N-[1-(2-((3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-piperidin-4-il]-acetamida



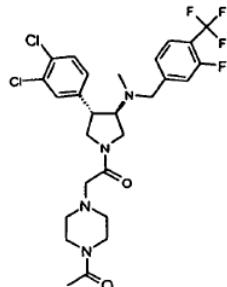
Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general VI:

- 30 2-Bromo-1-((3SR,4RS)-3-(3,4-dichlorophenyl)-4-[(3-fluoro-4-trifluoromethylbenzyl)metilamino]pirrolidin-1-il)ethanona (XIV-1)

- Amina: N-Piperidin-4-il-acetamida (comercialmente disponible en el mercado),  
ES-MS m/e: 602,8 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 138

5 2-(4-Acetyl-piperazin-1-il)-1-1(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il}-etanona



Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general VI:

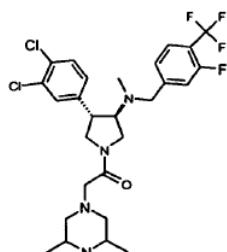
10 2-Bromo-1-[(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il}-etanona (XIV-1)

- Amina: 1-Piperazin-1-il-etanona (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 588,8 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 139

15 1-[(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il}-2-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)-etanona



20 Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general VI:

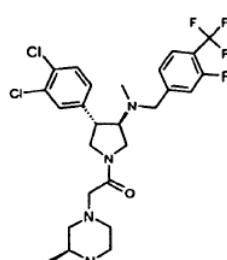
20 2-Bromo-1-[(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il}-etanona (XIV-1)

- Amina: 2,6-Dimetil-piperazina (comercialmente disponible en el mercado),

25 ES-MS m/e: 574,9 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 140

30 1-[(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-etanona



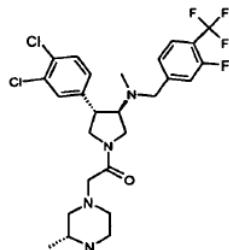
Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general VI:

2-Bromo-1-<{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil amino]-pirrolidin-1-il}-etanona  
(XIV-1)

- 5 - Amina: (S)-2-Metil-piperazina (comercialmente disponible en el mercado),  
ES-MS m/e: 560,8 (M+H<sup>+</sup>).

10 Ejemplo 141

1-<{(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-etanona



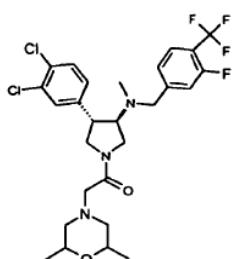
Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general VI:

15 2-Bromo-1-<{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il}-etanona  
(XIV-1)

- 20 - Amina: (R)-2-Metil-piperazina (comercialmente disponible en el mercado),  
ES-MS m/e: 560,8 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 142

25 1-<{(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-etanona



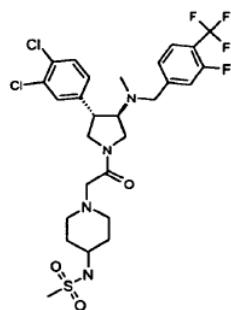
Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general VI:

2-Bromo-1-<{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil amino]-pirrolidin-1-il}-etanona  
(XIV-1)

- 30 - Amina: 2,6-Dimetil-morfolina (comercialmente disponible en el mercado),  
ES-MS m/e: 575,8 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 143

N-[1-(2-<{(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-ethyl]-piperidin-4-il]-metanosulfonamida



Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general VI:

2-Bromo-1-((3SR,4RS)-3-(3,4-dichlorophenyl)-4-[(3-fluoro-4-trifluoromethylbenzyl)methylamino]pyrrolidin-1-yl)-ethanona (XIV-1)

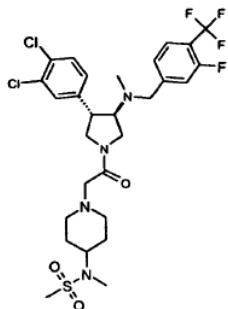
5

- Amina: N-Piperidin-4-il-metanosulfonamida (comercialmente disponible en el mercado),

ES-MS m/e: 638,9 ( $M+H^+$ ).

10 Ejemplo 144

N-[1-(2-((3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]pirrolidin-1-il)-2-oxo-etyl)-piperidin-4-il]-N-metil-metanosulfonamida



Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general VI:

15

2-Bromo-1-((3SR,4RS)-3-(3,4-dichlorophenyl)-4-[(3-fluoro-4-trifluoromethylbenzyl)methylamino]pyrrolidin-1-yl)-ethanona (XIV-1)

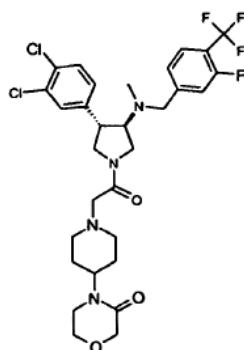
20

- Amina: N-Metil-N-piperidin-4-il-metanosulfonamida (descrita en el documento de patente internacional WO 2008 0 707 740),

ES-MS m/e: 652,7 ( $M+H^+$ ).

25 Ejemplo 145

4-[1-(2-((3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]pirrolidin-1-il)-2-oxo-etyl)-piperidin-4-il]-morfolin-3-ona



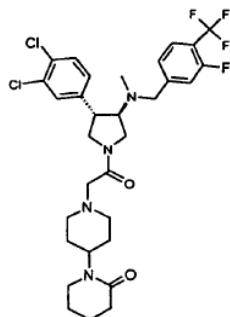
Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general VI:

2-Bromo-1-[(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il]-etanona  
(XIV-1)

- 5 - Amina: 4-Piperidin-4-il-morfolin-3-ona (descrita en el documento de patente internacional WO 2006 / 055951),  
ES-MS m/e: 644,8 ( $M+H^+$ ).

10 Ejemplo 146

1'-(2-[(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil)-[1,4']bipiperidinil-2-ona



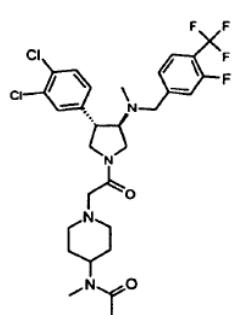
Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general VI:

15 2-Bromo-1-[(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il]-etanona  
(XIV-1)

- 20 - Amina: [1,4']Bipiperidinil-2-ona (descrita en documento de patente internacional WO 2006 / 055 951),  
ES-MS m/e: 642,8 ( $M+H^+$ ).

25 Ejemplo 147

N-[1-(2-[(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil)-piperidin-4-il]-N-metil-acetamida



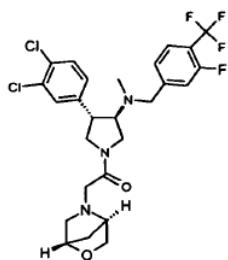
Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general VI:

30 2-Bromo-1-[(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il]-etanona  
(XIV-1)

- 35 - Amina: N-Metil-N-piperidin-4-il-acetamida (comercialmente disponible en el mercado),  
ES-MS m/e: 617,2 ( $M+H^+$ ).

Ejemplo 148

1-[(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il]-2-(1S,4R)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-etanona



Reacción de acoplamiento en concordancia con el procedimiento general VI:

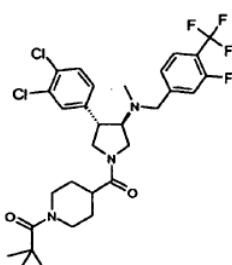
5 2-Bromo-1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dichloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il}-ethanona  
(XIV-1)

- Amina: (1S,4R)-2-Oxa-5-aza-biciclo[2,2,1]heptano (comercialmente disponible en el mercado),

10 ES-MS m/e: 561,8 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 149

{(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidin-4-il]-metanona



15 Aminación reductora en concordancia con el procedimiento general III:

- Intermediario de pirrolidina: [(3SR,4RS)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-metilamino-pirrolidin-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropano-arbonil)-piperidin-4-il]-metanona (XII-4),

- Aldehído: 3-Fluoro-4-trifluorometil-benzaldehído (comercialmente disponible en el mercado),

20 ES-MS m/e: 614,3 (M+H<sup>+</sup>)

PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

25 Tal y como se ha mencionado anteriormente, arriba, los compuestos de la fórmula I, y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente utilizables, poseen unas valiosas propiedades farmacológicas. Se ha encontrado el hecho de que, los compuestos de la presente invención, son antagonistas de los receptores de neuroquinina 3 (NK3). Los compuestos, se investigaron en concordancia con los tests de ensayo que se proporcionan abajo, a continuación.

30 Procedimiento experimental

Los compuestos, se investigaron en concordancia con los tests de ensayo que se proporcionan abajo, a continuación.

35 Test de ensayo de unión, competitivo, [<sup>3</sup>H]SR14280

Se procedió a realizar un experimento de ensayo o unión del receptor hNK3, utilizando el [<sup>3</sup>H]SR142801 (Nº de catálogo, TRK1035, actividad específica: 74,0 Ci/mmol, Amersham, GE Healthcare UK limited, Buckinghamshire, UK) y membrana aislada de células HEK293, que expresan, de una forma transitoria, el receptor NK3 humano, recombinante. Después de descongelarse, los homogenados de membrana, se centrifugaron, a 48.000 X g, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, a una temperatura de 4 °C, los gránulos se volvieron a suspender en un tampón de unión 50 mM Tris-HCl, 4 mM MnCl<sub>2</sub>, 1 µM fosforamidon, 0,1% BSA, a un valor pH 7,4, a una concentración de ensayo final de 5 µg proteína / pozo. Para los experimentos de inhibición, se procedió a incubar las membranas, con [<sup>3</sup>H] SR142801, a una concentración igual al valor K<sub>D</sub> del radioligando, y 10 concentraciones del compuesto inhibitorio (0,0003 - 10 µM) (en un volumen total de reacción de 500 µl), durante un transcurso de tiempo de 75 minutos, a la temperatura ambiente (RT). Al final de la incubación, las membranas, se filtraron en una unidad filtrante del tipo "Unitfilter" (microplaca blanca de 96 pozos, con filtro CF/C unido, preincubado, durante un transcurso

de tiempo de 1 hora, en 0,3% PEI + 0,3% BSA, Packard BioScience, Meriden, CT) con un recolector del tipo "Filtermate 196 harvester" (Packard BioScience) y se lavaron, 4 veces, con un tampón 50 mM Tris-HCl, pH 7,4, enfriado con hielo. Se midió la unión no específica, en presencia de 10  $\mu$ M SB222200, para ambos radioligandos. La radiactividad, en el filtro, se contó (5 minutos), en un contador de centelleo de microplaca del tipo "Packard Top-5 count microplate scintillation counter", con una corrección de extinción, después de la adición de 45  $\mu$ l de Microscint 40 (Canberra Packard S.A., Zürich, Switzerland), y agitando, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. Las curvas de inhibición, se ajustaron, según la ecuación de Hill:  $y = 100/(1+(x/IC_{50})^{n_H})$ , en donde,  $n_H$  = factor de inclinación, utilizando un sistema de software informático correspondiente al tipo "Excel-fit 4 software" (Microsoft). Los valores de  $IC_{50}$ , se derivaron de la curva de inhibición y de los valores de la constante de afinidad ( $K_i$ ), utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff  $K_i = IC_{50}/(1+[L]/K_D)$ , en donde,  $[L]$ , es la concentración de radioligando y,  $K_D$ , es su constante de disociación al receptor, derivada de la isoterma de saturación. Todos los experimentos, se realizaron por duplicado, y se calculó la media  $\pm$  error standard (SEM) de los valores individuales de  $K_i$ .

10 Algunos resultados de los compuestos con una buena afinidad del receptor hNK-3, se muestran en la tabla 1 que se facilita a continuación.

15 Tabla 1

Nº de Ejemplo	Datos de $K_i$ ( $\mu$ M)	Nº de Ejemplo	Datos de $K_i$ ( $\mu$ M)
17	0,0909	88	0,0247
19	0,0807	89	0,0269
23	0,091	90	0,0086
26	0,0825	91	0,0572
27	0,078	92	0,0466
29	0,0699	95	0,0243
30	0,0284	98	0,0527
31	0,0083	99	0,0366
32	0,0333	102	0,0708
33	0,0336	105	0,0622
34	0,0322	107	0,0812
36	0,0526	110	0,0267
37	0,0762	113	0,0457
43	0,0849	114	0,0402
47	0,0691	115	0,013
51	0,0173	116	0,0169
52	0,0713	117	0,0193
56	0,022	118	0,0112
57	0,0748	124	0,0964
59	0,0154	125	0,0768
60	0,0036	126	0,0805
62	0,011	127	0,0997
63	0,0086	128	0,072
64	0,0028	129	0,0171
65	0,0041	130	0,0254
66	0,003	131	0,0334
67	0,0062	132	0,0263
68	0,0059	133	0,0232
69	0,0047	134	0,0432
70	0,0105	135	0,0437
71	0,0134	136	0,0189
72	0,0027	137	0,0087
73	0,0019	138	0,0088
74	0,0054	139	0,0249
75	0,0046	140	0,0479
76	0,0018	141	0,0597
77	0,0268	142	0,0197
78	0,0048	143	0,012
79	0,0019	144	0,0059
80	0,0208	145	0,0137
81	0,0146	146	0,0149
82	0,0397	147	0,0138
83	0,006	148	0,0251
84	0,0155	149	0,0031
86	0,0976		
87	0,0512		

- 5 Los compuestos de la fórmula I, así como también sus sales de adición de ácidos, farmacéuticamente utilizables, pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas, pueden administrarse oralmente, por ejemplo, en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones, o suspensiones. La administración, no obstante, puede también realizarse rectalmente, como por ejemplo, en forma de supositorios, o parenteralmente, como por ejemplo, en forma de soluciones de inyección.
- 10 Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente utilizables, pueden procesarse con excipientes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la producción de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. La lactosa, el almidón de maíz o derivados de éste, el talco, el ácido esteárico o sus sales, etc., pueden utilizarse como tales tipos de excipientes, por ejemplo, para tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura.
- 15 15 Los excipientes apropiados, para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, etc.
- 20 Los excipientes apropiados, para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.
- 25 Los excipientes apropiados, para las soluciones de inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.
- 30 25 Los excipientes apropiados, para los supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o solidificados, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos, etc.
- 35 Adicionalmente, además, las preparaciones farmacéuticas, pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, agentes saborizantes (condimentos), sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Éstas pueden también contener todavía otras substancias terapéuticamente valiosas.
- 35 La dosificación, puede variar, dentro de unos amplios límites y, por supuesto, ésta se ajustará a los requerimientos individuales en cada caso particular. De una forma general, en el caso de la administración oral, una dosificación diaria de aproximadamente 10 a 1000 mg por persona, de un compuesto de la fórmula general (I), debería ser apropiada, a pesar de que, el anteriormente citado límite superior, puede también excederse, en caso necesario.

Ejemplo A

- 40 40 SE fabrican tabletas de la composición que se facilita a continuación, de la forma usual:

mg / tableta

45	Substancia activa	5
	Lactosa	45
	Almidón de maíz	15
	Celulosa microcristalina	34
	Esterato magnésico	1
50	Peso de la tableta	100

Ejemplo B

Se fabrican cápsulas de la composición que se facilita a continuación:

55		<u>mg / cápsula</u>
	Substancia activa	10
	Lactosa	155
	Almidón de maíz	30
	Talco	5
60	Peso de la carga de la cápsula	200

Se procede, en primer lugar, a mezclar la substancia activa, la lactosa y el almidón de maíz, en un mezclador y, a continuación, en una máquina trituradora. La mezcla, se devuelve al agitador, se añade el talco a ésta, y se procede a mezclar a fondo. La mezcla, se carga, mecánicamente, en las cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo C

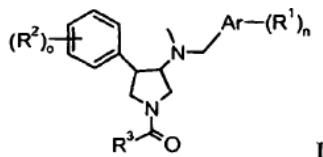
Se fabrican supositorios de la composición que se facilita a continuación:

5	<u>mg / suppositorio</u>
Substancia activa	10
Masa para supositorios	1285
Total	1300

- 10 Se procede a fundir la masa para supositorios, en un recipiente de vidrio o de acero, se procede a mezclar a fondo, y se enfría a una temperatura de 45°C. A continuación de ello, la substancia activa, se añade a ésta, y se procede a agitar, hasta que ésta se haya dispersado completamente. La mezcla, se vierte en los moldes de supositorios del tamaño apropiado, se deja enfriar y, a continuación, se retiran los supositorios de los moldes, y se envasan individualmente en papel de cera o en folio metálico.

## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula I



en donde,

- 5 Ar, es arilo, seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, bencilo, naftilo ó indanilo;
- 10  $R^1$ , es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido por halógeno, alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido por halógeno, ciano, amino, mono- ó di-alquilamino C<sub>1-8</sub>, C(O)-alquilo C<sub>1-8</sub>, ó es arilo, de la forma que se ha definido para Ar, ó es heteroarilo, seleccionado de entre el grupo consistente en quinoxalinilo, dihidroisoquinolinilo, pirazin-2-ilo, pirazol-1-ilo, 2,4-dihidropirazol-3-ona, piridinilo, isoxazolilo, benzo[1,3]dioxol, piridilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, benzotriazol-5-ilo, benzoimidazol-5-ilo, [1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,6]naftiridin-2-ilo, imidazo[4,5-b]piridin-6-ilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, furilo, imidazol-1-ilo, ó benzofuranilo;
- 15  $R^2$ , es hidrógeno ó halógeno;
- 20  $R^3$ , es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-heterociclico, seleccionado de entre el grupo consistente en morfolinilo, [1,4]diazepam-1-ilo, piperazinilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo ó 1,1-dioxo- $\lambda^6$ -tiomorfolinilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes R<sup>4</sup>; ó es alquilo C<sub>1-8</sub>,
- 25 alcoxi C<sub>1-8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-alquilo C<sub>1-8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CN, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-heteroarilo, de la forma que se ha definido para R<sup>1</sup>,
- 30 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)-heteroarilo, de la forma que se ha definido para R<sup>1</sup>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-heterociclico, de la forma que se ha definido anteriormente, arriba, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-arilo, de la forma que se ha definido para Ar, opcionalmente sustituido por alcoxi C<sub>1-8</sub> ó halógeno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-arilo, de la forma que se ha definido para Ar, opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR'-heterociclico, de la forma que se ha definido anteriormente, arriba, opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-8</sub>, -CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR'R", -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR'-CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR'R", -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR'-CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)-NR'R" ó es -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR'R";
- 35  $R^4$ , es hidroxi, alquilo C<sub>1-8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR'R", -NR'-C(O)-alquilo C<sub>1-8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CN, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-8</sub>, -NR'-S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-8</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-NR'R", -C(O)-alquilo C<sub>1-8</sub>, -C(O)-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, en donde, el cicloalquilo puede encontrarse sustituido por alquilo C<sub>1-8</sub>, ó es -C(O)-NR'R", heterociclico, de la forma que se ha definido para R<sup>3</sup>, opcionalmente sustituido por =O, ó es heteroarilo, de la forma que se ha definido para R<sup>1</sup>, opcionalmente sustituido por alcoxi C<sub>1-8</sub> ó ciano, ó es arilo, de la forma que se ha definido para Ar, opcionalmente sustituido por alcoxi C<sub>1-8</sub>, ciano, ó es 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo;
- 40 R' y R" son, de una forma independiente la una con respecto a la otra, alquilo C<sub>1-8</sub> ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OH,
- 45 n, es 1 ó 2; en el caso en que n sea 1 ó 2, R<sup>1</sup>, puede ser igual o diferente;
- 50 o, es 1 ó 2; en el caso en que n sea 1 ó 2, R<sup>2</sup>, puede ser igual o diferente;
- p,p' son las mismas o diferentes, y son 0, 1, 2, 3 ó 4;
- o una sal farmacéuticamente activa, una mezcla racémica, un enantiómero, un isómero óptico, o una forma tautomérica de ésta.
- 2.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1, en donde, Ar, es fenilo,

3.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 2, en donde, R<sup>3</sup>, es heterociclico -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> insustituido, seleccionado de entre el grupo consistente en morfolino, [1,4]diazepan-1-ilo, piperazinilo, pirrolidinil-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo ó 1,1-dioxo-λ<sup>6</sup>-tiomorfolinilo.

5 4.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 3, en donde, los compuestos, son

1-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-ilo)-5-morfolin-4-il-pantan-1-ona

1-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(metil-(4-trifluorometil-bencil)-amino]-pirrolidin-1-ilo)-5-morfolin-4-il-pantan-1-ona

10 1-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-ilo)-5-piperazin-1-il-pantan-1-ona

1-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-ilo)-5-pirrolidin-1-il-pantan-1-ona

15 1-((3SR,4RS)-3-(3-cloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-ilo)-5-morfolin-4-il-pantan-1-ona

1-((3S,4R)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-ilo)-3-morfolin-4-il-propan-1-ona

1-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-ilo)-2-morfolin-4-il-etanona

20 1-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-ilo)-2-piperazin-1-il-etanona ó

1-((3S,4R)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-ilo)-2-(1,1-dioxo-λ<sup>6</sup>-tiomorfolin-4-il)-etanona.

25 5.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 2, en donde, R<sup>3</sup>, es -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-heterociclico, seleccionado de entre el grupo consistente en morfolino, [1,4]diazepan-1-ilo, piperazinilo, pirrolidinil-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo ó 1,1-dioxo-λ<sup>6</sup>-tiomorfolinilo, sustituido por uno o dos sustituyentes R<sup>4</sup>.

30 6.- Un compuesto de la fórmula 1, según la reivindicación 5, en donde, R<sup>4</sup>, es -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-8</sub>.

7.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 6, en donde, los compuestos, son

{(3RS,4SR)-3-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-4-fenil-pirrolidin-1-ilo}-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilo)-metanona

35 {(3SR,4RS)-3-(4-cloro-fenil)-4-[(3,4-dicloro-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-ilo}-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilo)-metanona

[(3RS,4SR)-3-(bifenil-4-ilmetil-metil-amino)-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-1-ilo]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilo)-metanona

[(3RS,4SR)-3-[(4-cloro-3-fluoro-bencil)-metil-amino]-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-1-ilo]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilo)-metanona

40 {(3SR,4RS)-3-(4-cloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-ilo}-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilo)-metanona

{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-ilo}-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilo)-metanona

[(3RS,4SR)-3-[(3,4-dicloro-bencil)-metil-amino]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-ilo]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilo)-metanona

45 [(3RS,4SR)-3-[(4-cloro-bencil)-metil-amino]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-ilo]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilo)-metanona

4-([(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metanosulfonil-piperazin-1-carbonil)-pirrolidin-3-ilo]-metil-amino)-metil-benzonitrilo

50 {(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3,4-difluoro-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-ilo}-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilo)-metanona

{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(2,3-dihidro-benzofuran-6-ilmetil)-metil-amino]-pirrolidin-1-ilo}-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilo)-metanona

55 {(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(4-fluoro-3-metil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-ilo}-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilo)-metanona

{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(1H-indol-6-ilmetil)-metil-amino]-pirrolidin-1-ilo}-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilo)-metanona

4-([(3RS,4SR)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metanosulfonil-piperazin-1-carbonil)-pirrolidin-3-ilo]-metil-amino)-metil-2-fluoro-benzonitrilo

60 {(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-ilo}-(S)-4-metanosulfonil-3-metil-piperazin-1-ilo)-metanona

{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-ilo}-(R)-4-metanosulfonil-3-metil-piperazin-1-ilo)-metanona

65 {(3SR,4RS)-3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-ilo}-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilo)-metanona

{(3SR,4RS)-3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-ilo}-(4-

- metanosulfonil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona  
 {(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[metil-(4-trifluorometil-bencil)-amino]-pirrolidin-1-il}-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona ó  
 1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-etanona.
- 5 8.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 5, en donde,  $R^4$ , es alquilo  $C_{1-8}$ .
- 9.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 6, en donde, los compuestos, son  
 10 1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-5-(4-metil-piperazin-1-il)-pentan-1-ona  
 1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona  
 15 1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-etanona  
 1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-etanona  
 1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-((R)-  
 20 3-metil-piperazin-1-il)-etanona ó  
 1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-etanona.
- 25 10.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 5, en donde,  $R^4$ , es  $-S(O)_2-NR'R''$ .
- 11.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 10, en donde, los compuestos, son  
 Dimetilamida del ácido 4-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonil}-piperazin-1-sulfónico  
 30 Dimetilamida del ácido 4-(2-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-ethyl)-piperazin-1-sulfónico, ó  
 Dimetilamida del ácido 4-(5-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-5-oxo-pentil)-piperazin-1-sulfónico.
- 35 12.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 5, en donde,  $R^4$ , es  $-NR'-S(O)_2$ -alquilo  $C_{1-8}$ .
- 13.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 12, en donde, los compuestos, son  
 N-[1-(2-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-ethyl)-  
 40 piperidin-4-il]-metanosulfonamida ó  
 N-[1-(2-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-ethyl)-  
 piperidin-4-il]-N-metil-metanosulfonamida.
- 45 14.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 5, en donde,  $R^4$ , es  $-C(O)$ -alquilo  $C_{1-8}$ .
- 15.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 14, en donde, los compuestos, son  
 1-(4-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonil}-  
 50 piperazin-1-il)-etanona ó  
 2-(4-acetil-piperazin-1-il)-1-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-etanona.
- 16.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 5, en donde,  $R^4$ , es  $-NR'-C(O)$ -alquilo  $C_{1-8}$ .
- 55 17.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 16, en donde, los compuestos, son  
 N-[1-(5-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il}-5-oxo-pentil)-  
 piperidin-4-il]-acetamida  
 N-[1-(2-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-ethyl)-  
 60 piperidin-4-il]-N-metil-acetamida  
 N-[(S)-1-(2-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-ethyl)-  
 pirrolidin-3-il]-acetamida  
 N-[(R)-1-(2-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-ethyl)-  
 pirrolidin-3-il]-acetamida ó  
 65 N-[1-(2-{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-ethyl)-  
 piperidin-4-il]-acetamida.

18.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 5, en donde,  $R^4$ , es  $-(CH_2)_p-NR'R''$ .

19.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 18, en donde, los compuestos, son

- 5  $\{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}\}-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-metanona$   
 $1\{-(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}\}-2-[4-(2-dimetilamino-etyl)-piperazin-1-il]-etanona$
- 10  $\{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}\}-[4-(3-dimetilamino-propil)-piperazin-1-il]-metanona$   
 $\{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}\}-[4-(2-dimetilamino-etyl)-piperazin-1-il]-metanona$  ó  
 $1\{-(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}\}-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-etanona.$

20.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 5, en donde,  $R^4$ , es heteroarilo, seleccionado de entre el grupo consistente en quinoxalinilo, dihidroisoquinolinilo, pirazin-2-il, pirazol-1-il, 2,4-dihidropirazol-3-ona, piridinilo, isoxazolilo, benzo[1,3]dioxol, piridilo, pirimidin-4-il, pirimidin-5-il, benzotriazol-5-il, benzoimidazol-5-il, [1,3,4]-oxadiazol-2-il, [1,2,4]triazol-1-il, [1,6]naftiridin-2-il, imidazo[4,5-b]piridin-6-il, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, furilo, imidazol-1-il, ó benzofuranilo, opcionalmente sustituido por alcoxi  $C_{1-8}$ , ó ciano.

21.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 20, en donde, los compuestos, son

- 25  $\{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}\}-[4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il]-metanona$   
 $\{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}\}-[4-piridin-2-il-piperazin-1-il]-metanona$   
 $\{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}\}-[4-piridin-4-il-piperazin-1-il]-metanona$   
 $\{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}\}-[2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-metanona$   
 $2-(4\{-(3S,4R)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonil}\)-piperazin-1-il)-nicotinonitrilo$   
 $6-(4\{-(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonil}\)-piperazin-1-il)-nicotinonitrilo, ó$   
 $\{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}\}-[4-(6-metoxi-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona.$
- 40 22.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 5, en donde,  $R^4$ , es arilo, opcionalmente sustituido por alcoxi  $C_{1-8}$ , ó ciano.

23.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 22, en donde, los compuestos, son

- 45  $\{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}\}-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metanona$   
 $2-(4\{-(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonil}\)-piperazin-1-il)-benzonitrilo, ó$   
 $4-(4\{-(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonil}\)-piperazin-1-il)-benzonitrilo.$

24.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 5, en donde,  $R^4$ , es  $-(CH_2)_pOH$ .

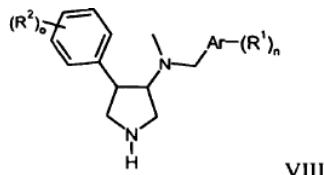
25.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 24, en donde, los compuestos, son

- 55  $\{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}\}-[4-(3-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-metanona$   
 $\{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}\}-[4-(2-hidroxi-etyl)-piperazin-1-il]-metanona$   
 $1-(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il]-2-[4-(3-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-etanona$   
 $1\{-(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}\}-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etanona, ó$   
 $\{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}\}-[4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[4,4']bipiridinil-1-il]-metanona.$

- 26.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 5, en donde,  $R^4$ , es  $-C(O)-NR'R''$ .
- 27.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 26, en donde, el, compuesto, es
- 5 28.- Dietilamida del ácido 4-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonil}-piperazin-1-carboxílico.
- 28.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 5, en donde,  $R^4$ , es  $-(CH_2)_p-CN$ .
- 10 29.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 28, en donde, los compuestos, son
- 3-4-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-carbonil}-piperazin-1-il)-propionitrilo
- 15 3-[4-(2-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-piperazin-1-il]-propionitrilo, ó  
1-(2-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-piperidin-4-carbonitrilo.
- 30.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 5, en donde,  $R^4$ , es heterociclico, seleccionado de entre el grupo consistente en morfolinilo, [1,4]diazepam-1-ilo, piperazinilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo ó 1,1-dioxo- $\lambda^6$ -tiomorfolinilo, opcionalmente sustituido por  $=O$ .
- 31.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 30, en donde, los compuestos, son
- 25 4-[1-(2-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-piperidin-4-il]-morfolin-3-ona  
1'-(2-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-[1,4']bipiperidinil-2-ona.
- 30 32.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 5, en donde,  $R^4$ , es 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo
- 33.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 30, en donde, el compuesto, es
- 35 1-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il)-2-(1S,4R)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-etenona.
- 34.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 5, en donde,  $R^4$ , es  $-C(O)-cicloalquilo C_{3-7}$ , sustituido por alquilo  $C_{1-8}$ .
- 40 35.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 34, en donde, el compuesto, es
- (3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidin-4-il]-metanona.
- 45 36.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 2, en donde,  $R^3$ , es  $-(CH_2)_pNR'R''$ .
- 37.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 36, en donde, los compuestos, son
- 50 1-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il)-5-metilamino-pentan-1-ona, ó  
1-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il)-5-dimetilamino-pentan-1-ona
- 55 38.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 2, en donde,  $R^3$ , es  $-(CH_2)_p-heteroarilo$ , seleccionado de entre el grupo consistente en quinoxalinilo, dihidroisoquinolinilo, pirazin-2-ilo, pirazol-1-ilo, 2,4-dihidropirazol-3-ona, piridinilo, isoxazolilo, benzo[1,3]dioxol, piridilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, benzotriazol-5-ilo, benzoimidazol-5-ilo, [1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,6]naftiridin-2-ilo, imidazo[4,5-b]piridin-6-ilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, furilo, imidazol-1-ilo, ó benzofuranilo
- 60 39.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 38, en donde, el compuestos, es
- 1-((3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il)-5-imidazol-1-il-pentan-1-ona.
- 65 40.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 2, en donde,  $R^3$ , es  $-(CH_2)_p-C(O)-heteroarilo$ , seleccionado de entre el grupo consistente en quinoxalinilo, dihidroisoquinolinilo, pirazin-2-ilo, pirazol-1-ilo, 2,4-

dihidropirazol-3-ona, piridinilo, isoxazolilo, benzo[1,3]dioxol, piridilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, benzotriazol-5-ilo, benzoimidazol-5-ilo, [1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,6]naftiridin-2-ilo, imidazo[4,5-b]piridin-6-ilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, furilo, imidazol-1-ilo, ó benzofuranilo

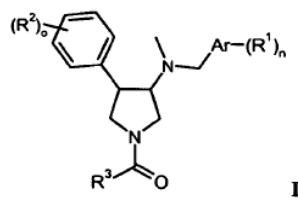
- 5 41.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 40, en donde, el compuesto, es  
 1-<{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-6-piridin-2-il-hexano-1,6-diona.
- 10 42.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 2, en donde,  $R^3$ , es  $-(CH_2)_p-C(O)-NR'R''$ .  
 43.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 42, en donde, el compuesto, es  
 6-<{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-6-oxohexanóico.
- 15 44.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 2, en donde,  $R^3$ , es  $-(CH_2)_p-O\text{-alquilo } C_{1-8}$ .  
 45.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 44, en donde, el compuesto, es  
 20 1-1(3S,4R)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-5-metoxi-pentan-1-ona.  
 46.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 2, en donde,  $R^3$ , es  $-(CH_2)_p-CN$ .  
 47.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 46, en donde, el compuesto, es  
 25 6-<{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-6-oxohexanonitrilo.  
 48.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 2, en donde,  $R^3$ , es  $-(CH_2)_p-NR'-(CH_2)_pR'R''$ .
- 30 49.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 48, en donde, los compuestos, son  
 1-<{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-(2-dimetilamino-étilamino)-etanona  
 1-<{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-(3-dimetilamino-propilamino)-etanona  
 35 1-<{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-etanona.  
 50.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 2, en donde,  $R^3$ , es  $-(CH_2)_p-NR'-(CH_2)_p-CN$ .  
 40 51.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 50, en donde, los compuestos, son  
 3-(2-<{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-étilamino)-propionitrilo, ó  
 45 3-[(2-<{(3SR,4RS)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metilamino]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-étil)-metil-amino]-propionitrilo.
- 52.- Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula I, según se define en la reivindicación 1, procedimientos éste, el cual comprende  
 50 a) acoplar un compuesto de la fórmula



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

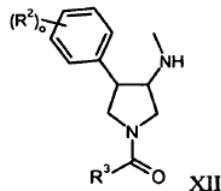
55  $R^3-C(O)-OH$  ó  $R^3-C(O)-Cl$

para la obtención de un compuesto de la fórmula

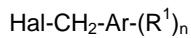


en donde, los grupos Ar, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, y las definiciones o, ó n, se han descrito en la reivindicación 1, ó

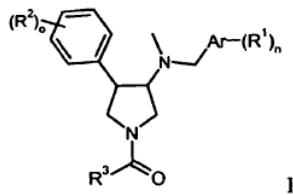
b) alquilar un compuesto de la fórmula



5 con un compuesto de la fórmula



para la obtención de un compuesto de la fórmula



10 en donde, los grupos Ar, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> y las definiciones o, y n, son tal y como se han descrito en la reivindicación 1, y en caso deseado, convertir los compuestos obtenidos, en sales de adición de ácidos, farmacéuticamente aceptables.

15 53.- Un medicamento que contiene uno o más compuestos según se reivindican en una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 51, y excipientes farmacéuticamente aceptables.

54.- Un medicamento, según la reivindicación 53, para el tratamiento de la depresión, el dolor, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad, y el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).

20 55.- El uso de un compuesto, según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 51, para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de la depresión, el dolor, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad, y el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).