

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 406 085**

51 Int. Cl.:

**C07D 207/06** (2006.01)

**C07D 207/08** (2006.01)

**C07D 211/16** (2006.01)

**C07D 403/10** (2006.01)

**C07D 407/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2007 E 07730150 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2013 EP 2035371**

54 Título: **Derivados de fenil-metanona sustituida y su empleo como inhibidores de receptores de GlyT1 y GlyT2**

30 Prioridad:

**22.06.2006 EP 06115916**

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

**05.06.2013**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**JOLIDON, SYNESE;  
NARQUIZIAN, ROBERT;  
NORCROSS, ROGER y  
PINARD, EMMANUEL**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

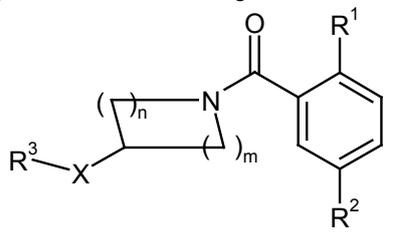
**ES 2 406 085 T3**

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 fenil-metanona sustituida y su empleo como inhibidores de receptores de GlyT1 y GlyT2

5 La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general



en la que

R<sup>1</sup> es -OR<sup>1</sup>, morfolinilo, tetrahidropirano, piperidinilo, fenilo o pirazolilo, que están sin sustituir o sustituidos por alquilo inferior o halógeno;

10 R<sup>1'</sup> es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, o es -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-cicloalquilo;

R<sup>2</sup> es -S(O)<sub>2</sub>-alquilo inferior, -S(O)<sub>2</sub>NH-alquilo inferior, NO<sub>2</sub> o CN;

R<sup>3</sup> es fenilo o piridinilo, que están sin sustituir o sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, CN, NO<sub>2</sub>, halógeno, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, arilo o sulfonamida;

15 X es -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -CH<sub>2</sub>O- o -OCH<sub>2</sub>-;

n es el número 1 ó 2;

m es el número 1 ó 2;

o es el número 0 ó 1;

y a sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

20 La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general I, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización para el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos. Ahora se ha encontrado de modo sorprendente que los compuestos de la fórmula general I son buenos inhibidores del transportador de glicina 1 (GlyT-1) y que tienen buena selectividad como inhibidores del transportador de glicina 2 (GlyT-2).

25 La US 2005/154024 describe compuestos que contienen un grupo heteroarilo de 5 miembros en lugar de grupos de fenilo o piridinilo, que son útiles para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

30 La WO05/014563 y WO05/023261 describe inhibidores de GlyT1, que contienen un grupo de piperacina, que está enlazado directamente sobre grupos arilo/heteroarilo.

35 La esquizofrenia es una enfermedad neurológica devastadora y progresiva, caracterizada por síntomas positivos episódicos, tales como delirios, alucinaciones, trastornos mentales y psicosis y síntomas negativos persistentes, por ejemplo afecto plano, trastornos de atención y retiro de la vida social y trastornos cognitivos (Lewis, D.A. y Lieberman, J.A., *Neuron* **28**, 325-33, 2000). Durante décadas, la investigación se ha centrado en la hipótesis de la "hiperactividad dopaminérgica" que ha conducido a acciones terapéuticas que incluyen el bloqueo del sistema dopaminérgico (Vandenberg, R.J. y Aubrey, K.R., *Exp. Opin. Ther. Targets* **5**(4), 507-518, 2001; Nakazato, A. y Okuyama, S. y col., *Exp. Opin. Ther. Patents* **10**(1), 75-98, 2000). Esta estrategia farmacológica apenas aborda los síntomas negativos y cognitivos, que son la mejor predicción del resultado funcional (Sharma, T., *Br. J. Psychiatry* **174** (supl. 28), 44-51, 1999).

40 A mediados de la década de los años 1960 se propuso un modelo complementario de esquizofrenia basándose en la acción psicomimética provocada por el bloqueo del sistema glutamato debido a compuestos del tipo fenciclidina (PCP) y agentes afines (cetamina), que son antagonistas de receptores de NMDA no competitivos. De modo interesante se observa en voluntarios sanos que la acción psicomimética inducida por la PCP incorpora los síntomas positivos y negativos, así como la disfunción cognitiva, de modo que se parece mucho a la esquizofrenia de los pacientes (Javitt, D.C. y col., *Biol. Psychiatry* **45**, 668-679, 1999). Además, los ratones transgénicos que expresan niveles reducidos de la subunidad NMDAR1 presentan anomalías de comportamiento similares a las observadas en modelos de esquizofrenia inducidos farmacológicamente, confirmando al modelo en el que la actividad reducida del receptor de NMDA se traduce en un comportamiento similar a la esquizofrenia (Mohn, A.R. y col., *Cell* **98**, 427-236, 1999).

45 La neurotransmisión del glutamato, en particular la actividad de receptor de NMDA, desempeña un papel crucial en la plasticidad sináptica, en el aprendizaje y en la memoria, de modo que los receptores de NMDA parece que sirven como palanca gradual para abrir el umbral de la plasticidad sináptica y la formación de memoria (Wiley, NY; Bliss, T.V. y Collingridge, G.L., *Nature* **361**, 31-39, 1993). Los ratones transgénicos que sobreexpresan la subunidad NR2B de la NMDA presentan una mayor plasticidad sináptica y una capacidad superior para el aprendizaje y la memoria (Tang, J.P. y col., *Nature* **401**, 63-69, 1999).

Por lo tanto, si un déficit de glutamato está implicado en la patofisiología de la esquizofrenia, cabría suponer que la mejora de la transmisión del glutamato, en particular mediante la activación del receptor de NMDA, producirá efectos no solo antipsicóticos, sino también de mejora cognitiva.

5 Se sabe que el aminoácido glicina tiene por lo menos dos funciones importantes en el SNC. Actúa como un aminoácido inhibitor, fijando los receptores de glicina sensibles a la estricnina e influyen en la actividad excitante, actuando como un co-agonista esencial del glutamato para la función de receptor del N-metil-D-aspartato (NMDA). El glutamato se libera de un modo dependiente de la actividad en los terminales sinápticos, mientras que la glicina está aparentemente presente en un nivel más constante y parece que modula/controla el receptor en su respuesta al glutamato.

10 Una de las vías más eficaces de controlar las concentraciones sinápticas del neurotransmisor consiste en influir en su reabsorción en las sinapsis. Los transportadores neurotransmisores, cuando se eliminan los neurotransmisores del espacio extracelular, pueden controlar su vida útil extracelular y, de este modo, modular la magnitud de la transmisión sináptica (Gainetdinov, R.R. y col., Trends in Pharm. Sci. 23(8), 367-373, 2002).

15 Los transportadores de glicina, que forman parte del grupo del sodio y del cloruro de neurotransmisores transportadores, desempeñan un papel importante en la terminación de las acciones glicinérgicas post-sinápticas y en el mantenimiento de una baja concentración extracelular de glicina por reabsorción de la glicina en los terminales nerviosos presinápticos y envolviendo procesos gliales finos.

20 Se han clonado dos genes distintos de transportadores de glicina (GlyT-1 y GlyT-2) de cerebro de mamífero, que permiten obtener transportadores con una homología del ~50 % en la secuencia de aminoácidos. El GlyT-1 presenta cuatro isoformas que surgen de un empalme alternativo y del uso de un promotor alternativo (1a, 1b, 1c y 1d). Solamente se han encontrado dos de tales isoformas en el cerebro de roedores (GlyT-1a y GlyT-1b). El GlyT-2 presenta también un cierto grado de heterogeneidad. Se han identificado dos isoformas del GlyT-2 (2a y 2b) en cerebros de roedores. Se sabe que el GlyT-1 está ubicado en el SNC y en tejidos periféricos, mientras que el GlyT-2 es específico del SNC. El GlyT-1 tiene una distribución predominantemente glial y se ha encontrado no solo en zonas correspondientes a los receptores de glicina sensibles a la estricnina, sino también en zonas exteriores a los mismos, en las que se postula que intervienen en la modulación de la función del receptor del NMDA (López-Corcuera, B. y col., Mol. Mem. Biol. 18, 13-20, 2001). Por lo tanto, una estrategia para mejorar la actividad de los receptores de NMDA consiste en elevar la concentración de glicina en el microentorno local de los receptores del NMDA sináptico inhibiendo el transportador de la GlyT-1 (Bergereon, R. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95, 15730-15734, 1998; Chen, L. y col., J. Neurophysiol., 89 (2), 691-703, 2003).

35 Los inhibidores de transportadores de glicina son idóneos para el tratamiento de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos. La mayoría de estados patológicos implicados son psicosis, esquizofrenia (Armer, R.E. y Miller, D.J., Exp. Opin. Ther. Patents 11 (4), 563-572, 2001), los trastornos del ánimo psicótico, por ejemplo los trastornos depresivos graves, los trastornos de ánimo asociados con trastornos psicóticos, por ejemplo la manía o depresión aguda asociada con trastornos bipolares y los trastornos de ánimo asociados con la esquizofrenia, (Pralong, E.T. y col., Prog. Neurobiol. 67, 173-202, 2002), los trastornos autistas (Carlsson, M.L., J. Neural Transm. 105, 525-535, 1998), los trastornos cognitivos, tales como demencias, incluida la demencia resultante de la edad y la demencia senil del tipo Alzheimer, los trastornos de memoria en animales mamíferos, incluidos los humanos, los trastornos por déficit de atención y el dolor (Armer, R.E. y Miller, D.J., Exp. Opin. Ther. Patents 11 (4), 563-572, 2001).

40 Por consiguiente, una mayor activación de los receptores de NMDA mediante la inhibición del GlyT-1 conduce a agentes que pueden tratar la psicosis, la esquizofrenia, la demencia y otras enfermedades, en las que están alterados los procesos cognitivos, por ejemplo los trastornos por déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

45 Son objetos de la presente invención los compuestos de la fórmula general I propiamente dichos, el uso de los compuestos de la fórmula I y de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades relacionadas con la activación de los receptores del NMDA mediante la inhibición del GlyT-1, su obtención, los medicamentos basados en un compuesto según con la invención y su producción así como el uso de los compuestos de la fórmula I para el control o prevención de enfermedades tales como la psicosis, la disfunción de la memoria y del aprendizaje, la esquizofrenia, la demencia y otras enfermedades en las que están alterados los procesos cognitivos, tales como los trastornos por déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

50 Las indicaciones preferidas para el uso de los compuestos de la presente invención son la esquizofrenia, el trastorno cognitivo y la enfermedad de Alzheimer.

60 Además, la invención abarca todas las mezclas racémicas, todos los enantiómeros correspondientes y/o isómeros ópticos.

Tal como se utiliza en esta descripción, el término "alquilo inferior" indica un grupo saturado de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo preferidos son grupos de 1 - 4 átomos de carbono.

5 Tal como se utiliza en esta descripción, el término "cicloalquilo" indica un anillo carbonado saturado, que tiene de 3 a 6 átomos de carbono.

El término "alcoxi inferior" indica un resto saturado de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono ya definido antes y dicho resto está unido a través de un átomo de oxígeno.

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

El término "alquilo sustituido por halógeno" indica por ejemplo los grupos siguientes: 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>CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH(CF<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C[(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub> o CH(CH<sub>2</sub>F)CH<sub>2</sub>F.

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

Los compuestos preferidos de la presente solicitud son también aquellos, en los que X es un -CH<sub>2</sub>- y R<sup>3</sup> es fenilo, que está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, CN, NO<sub>2</sub>, halógeno, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, arilo o sulfonamida, por ejemplo los compuestos siguientes:

rac-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[3-(4-trifluormetil-bencil)-pirrolidin-1-il]-metanona,  
 rac-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-[3-(4-trifluormetil-bencil)-pirrolidin-1-il]-metanona,  
 rac-(4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[3-(4-trifluormetil-bencil)-pirrolidin-1-il]-metanona,  
 30 rac-(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[3-(4-trifluormetil-bencil)-pirrolidin-1-il]-metanona o  
 rac-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[3-(4-trifluormetil-bencil)-pirrolidin-1-il]-metanona.

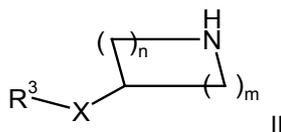
Los compuestos preferidos de la presente solicitud son también aquellos, en los que X es -OCH<sub>2</sub>- y R<sup>3</sup> es fenilo, que está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, CN, NO<sub>2</sub>, halógeno, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, arilo o sulfonamida, por ejemplo los compuestos siguientes:

rac-[3-(4-cloro-fenoximetil)-pirrolidin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,  
 rac-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[3-p-toliloximetil-pirrolidin-1-il]-metanona,  
 40 rac-[3-(bifenil-4-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,  
 rac-4-{1-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoil]-pirrolidin-3-ilmetoxi}-benzonitrilo,  
 rac-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[3-(4-nitro-fenoximetil)-pirrolidin-1-il]-metanona,  
 rac-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[3-(4-trifluormetoxi-fenoximetil)-pirrolidin-1-il]-metanona,  
 rac-[3-(3,4-dicloro-fenoximetil)-pirrolidin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona o  
 45 rac-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[3-(3-metoxi-fenoximetil)-pirrolidin-1-il]-metanona.

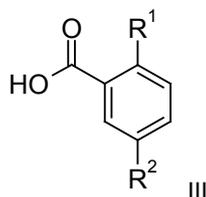
Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos, en los que X es -NH- o -CH<sub>2</sub>O-.

Los compuestos presentes de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica, por ejemplo, por los procesos (a)-(c) descritos a continuación, dicho proceso consiste en:

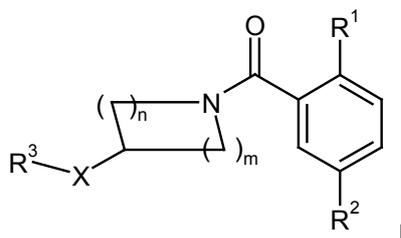
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



55 con un compuesto de la fórmula

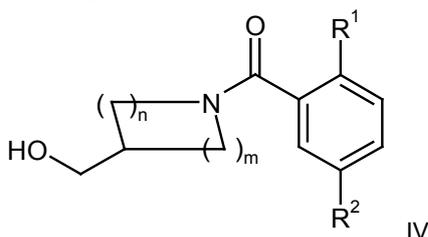


en presencia de un agente activante del tipo TBTU (tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) para obtener un compuesto de la fórmula



5 en la que los sustituyentes  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados definidos antes y m y n con independencia entre sí son el número 1 ó 2;

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

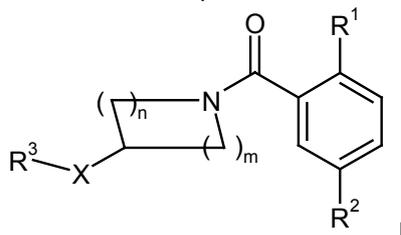


con un compuesto de la fórmula

10

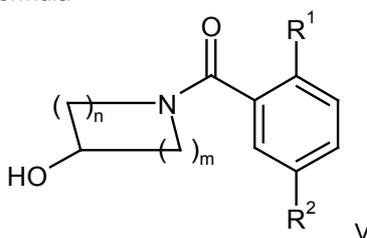


en condiciones de Mitsunobu en presencia de una fosfina para obtener un compuesto de formula



15 en la que los sustituyentes  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados definidos antes, X es  $-OCH_2-$  y m y n con independencia entre sí son el número 1 ó 2;

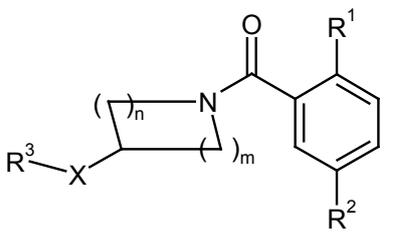
c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



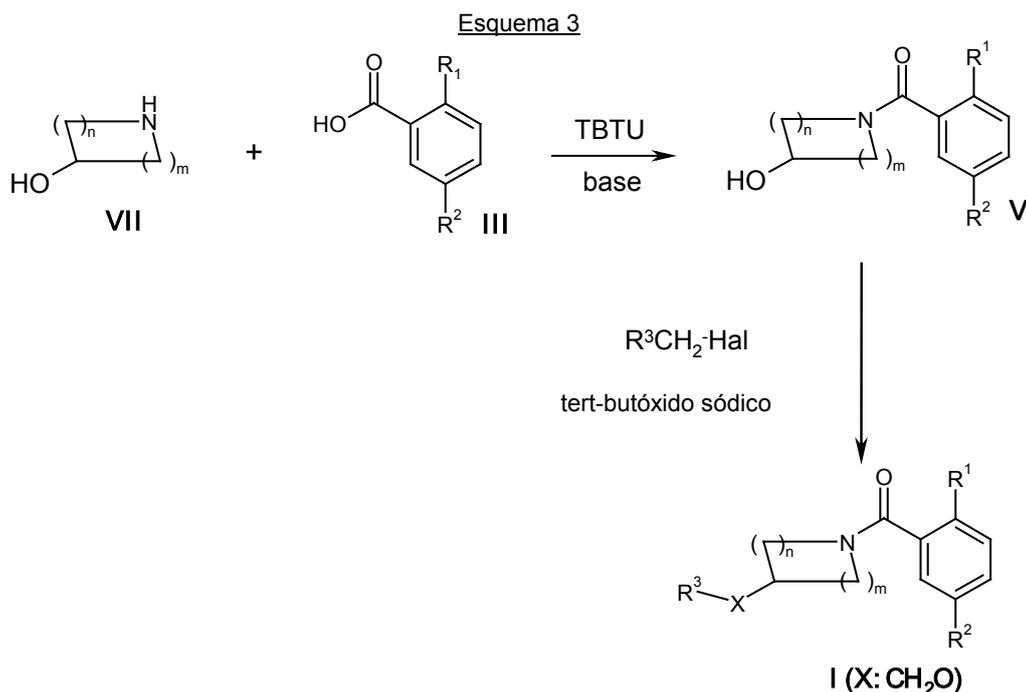
20 con un compuesto de la fórmula



25 en la que Hal es un átomo de halógeno, por ejemplo cloro, bromo, yodo, en presencia de una base del tipo tert-butóxido sódico para obtener un compuesto de formula







5 Los compuestos de la fórmula general I pueden obtenerse también por métodos alternativos, descritos en el  
 esquema 3. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula I (X: CH<sub>2</sub>O) pueden obtenerse por reacción de un compuesto  
 hidroxilo de la fórmula V con un agente alquilante de la fórmula R<sup>3</sup>-CH<sub>2</sub>-Hal, en la que Hal es un átomo de halógeno  
 10 pueden obtenerse por reacción de aminas de la fórmula VII con un ácido adecuadamente sustituido de la fórmula III,  
 en presencia de un agente activante del tipo TBTU (tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-  
 tetrametiluronio) y una base del tipo N-etildisopropilamina.

#### Aislamiento y purificación de los compuestos

15 El aislamiento y purificación de los compuestos y productos intermedios descritos en este documento pueden  
 llevarse a cabo, si se desea, mediante un procedimiento adecuado de separación o purificación, por ejemplo, filtra-  
 ción, extracción, cristalización, cromatografía de columna, cromatografía de capa fina, cromatografía de capa  
 gruesa, cromatografía de líquidos preparativa de alta o baja presión o una combinación de estos procedimientos.  
 Los ejemplos ilustrativos específicos de los procedimientos de separación y aislamiento se encontrarán con relación  
 a las obtenciones y ejemplos descritos a continuación. Sin embargo, pueden aplicarse obviamente otros  
 20 procedimientos equivalentes de separación o aislamiento. Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la  
 fórmula I pueden separarse mediante cromatografía HPLC quiral.

#### Sales de compuestos de la fórmula I

25 Los compuestos de la fórmula I pueden ser básicos, por ejemplo en los casos, en los que el resto R<sup>3</sup> contenga un  
 grupo básico, por ejemplo un resto amina alifática o aromática. En tales casos, los compuestos de la fórmula I  
 pueden convertirse en la correspondiente sal de adición de ácido.

30 La conversión se realiza por tratamiento por lo menos con una cantidad estequiométrica de un ácido apropiado, por  
 ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico o similares o  
 con ácidos orgánicos, tales como el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido glicólico, el ácido pirúvico, el ácido  
 oxálico, el ácido málico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido tartárico,  
 el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido cinámico, el ácido mandélico, el ácido metanosulfónico, el ácido etano-  
 sulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido salicílico y similares. Por ejemplo, se disuelve la base en un disolvente  
 orgánico inerte, por ejemplo el éter de dietilo, acetato de etilo, cloroformo, etanol o metanol y similares, y se añade el  
 35 ácido en un disolvente similar. Se mantiene la temperatura entre 0 °C y 50 °C. La sal resultante precipita  
 espontáneamente o puede sacarse de la solución con un disolvente menos polar.

40 Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de la fórmula I pueden convertirse en las correspondientes  
 bases libres por tratamiento por lo menos con un equivalente estequiométrico de una base idónea, por ejemplo el  
 hidróxido sódico o potásico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, amoníaco y similares.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha encontrado en concreto que los compuestos de la presente invención son buenos inhibidores del transportador de glicina I (GlyT-1).

5 Los compuestos se investigan con arreglo a los métodos que se describen seguidamente.

Soluciones y materiales

10 Medio DMEM completo: mezcla nutriente F-12 (Gibco Life-technologies), suero fetal bovino (FBS) al 5 %, (Gibco Life technologies), penicilina/estreptomicina al 1 % (Gibco Life technologies), higromicina: 0,6 mg/ml (Gibco Life technologies), glutamina 1 mM (Gibco Life technologies)

15 Tampón de absorción (UB): NaCl 150 mM, Hepes-tris 10 mM, pH 7,4, CaCl<sub>2</sub> 1 mM, KCl 2,5 mM, MgSO<sub>4</sub> 2,5 mM, (+)-D-glucosa 10 mM.

Células Flp-in<sup>TM</sup>-CHO (Invitrogen nº de catálogo: R758-07) transfectadas de forma estable con cDNA de mGlyT1b.

Ensayo de inhibición de la absorción de glicina (mGlyT-1b)

20 En el día 1 se depositan en placas de cultivo de 96 hoyos las células de mamífero (Flp-in<sup>TM</sup>-CHO), transfectadas con cDNA de mGlyT-1b, con una densidad de 40.000 células/hoyo en medio F-12 completo, sin higromicina. En el día 2, se aspira el medio y se lavan las células dos veces con tampón de absorción (UB). A continuación se incuban las células a 22°C durante 20 min (i) sin competidor potencial, (ii) con glicina no radiactiva 10 mM, o (iii) con una concentración de un inhibidor potencial. Se utiliza un abanico de concentraciones del potencial inhibidor para generar datos para calcular la concentración de inhibidor que provoca un efecto del 50 % (p.ej. IC<sub>50</sub>, la concentración de competidor que inhibe en un 50 % la absorción de la glicina). Después se añade de inmediato una solución que contiene la glicina-[H<sup>3</sup>] 60 nM (11-16 Ci/mmoles) y glicina no radiactiva 25 µM. Se incuban las placas con agitación suave y se interrumpe la reacción pos aspiración de la mezcla y lavado (tres veces) con UB enfriado con hielo. Se lisan las células con el líquido de centelleo, se agitan durante 3 horas y se realiza el recuento de la radiactividad de las células en un contador de centelleo.

30 Los compuestos más preferidos tienen un valor de IC<sub>50</sub> (µM) del GlyT-1 comprendido entre 0,09 y 0,50, que se recoge en la tabla siguiente.

Ejemplo nº	IC <sub>50</sub> (µM)	Ejemplo nº	IC <sub>50</sub> (µM)	Ejemplo nº	IC <sub>50</sub> (µM)
2	0,22	16	0,32	33	0,17
11	0,11	29	0,20	35	0,13
13	0,09	30	0,27	36	0,13
14	0,50	31	0,45	37	0,17
15	0,24	32	0,21		

35 Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede realizarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

40 Los compuestos de la fórmula I pueden procesarse con excipientes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes para la producción de las preparaciones farmacéuticas. Por ejemplo, pueden utilizarse como materiales soporte para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura la lactosa, el almidón de maíz y sus derivados, el talco, el ácido esteárico y sus sales y similares. Los materiales soporte idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas y los polioles semisólidos y líquidos y similares. Sin embargo, dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo puede que no sea necesario el uso de soportes en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los materiales soportes idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerina, aceites vegetales y similares. Los materiales soporte idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas y los polioles semilíquidos y líquidos.

50 Las preparaciones farmacéuticas pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes y emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para variar la presión osmótica, sustancias tampón, agentes enmascarantes y antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.

55 Los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, al igual que un proceso para su producción que consiste en incorporar uno o varios compuestos de la fórmula I y/o sales de adición de ácido

farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, una o varias sustancias adicionales terapéuticamente valiosas, a una forma de administración galénica junto con uno o varios excipientes terapéuticamente inertes.

5 Las indicaciones más preferidas con arreglo a la presente invención son aquellas que incluyen los trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o prevención de la esquizofrenia, del trastorno cognitivo y de la enfermedad de Alzheimer.

10 La dosificación puede variar dentro de amplios límites y obviamente tendrá que ajustarse a los requisitos individuales en cada caso particular. Para pacientes adultos se toma en consideración una dosificación de 0,01 a 1000 mg de un compuesto de la fórmula general I al día, o de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosificación diaria podrá administrarse en una dosis única o dividirse en varias subdosis, y, además, podrá rebasarse el límite superior indicado, si se considera indicado.

Formulación de tabletas (granulación húmeda):

Elem.	Ingrediente	mg/tableta			
		5 mg	25 mg	100mg	500mg
1.	compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
2.	lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	celulosa microcristalina	30	30	30	150
5.	estearato magnésico	1	1	1	1
	total	167	167	167	831

15

1. Procedimiento de fabricación:

1. Se mezclan los elementos 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.
2. Se seca el granulado a 50°C.
3. Se pasa el granulado por un molino idóneo.
4. Se añade el elemento 5 y se mezcla durante tres minutos; se comprime en una prensa apropiada.

20

Formulación de cápsulas:

Elem.	Ingrediente	mg/cápsula			
		5 mg	25 mg	100mg	500mg
1.	compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
2.	lactosa hidratada	159	123	148	---
3.	almidón de maíz	25	35	40	70
4.	talco	10	15	10	25
5.	estearato magnésico	1	2	2	5
	total	200	200	300	600

25

1. Procedimiento de fabricación:

1. Se mezclan los elementos 1, 2 y 3 en una mezcladora apropiada durante 30 minutos.
2. Se añaden los elementos 4 y 5 y se mezclan durante 3 minutos.
3. Se envasa en cápsulas adecuadas.

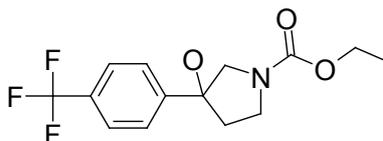
30 Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención pero no se pretende con ellos limitar el alcance de la misma. En los ejemplos se emplean las abreviaturas siguientes:  
TBTU: tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio.

Obtención de compuestos intermedios de la fórmula II

35 Ejemplo A1

rac-3-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidina

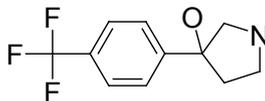
a) rac-3-hidroxi-3-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidina-1-carboxilato de etilo



40 Se suspenden 364 mg de magnesio en 2 ml de éter, en atmósfera de nitrógeno. Se añaden 150 µl de 4-bromobenzo-trifluoruro y después se añade por goteo a temperatura ambiente una solución de 12,6 mmoles de 4-bromobenzotrifluoruro en 1,5 ml de éter durante un periodo de 10 minutos. La mezcla tiene un comportamiento ligeramente exotérmico y se vuelve de color rojo-pardo mientras se forma el reactivo de Grignard por agitación durante 1,5 h. Se enfría la mezcla a 0°C. Se le añade por goteo una solución de 12,5 mmoles de 1-N-etoxicarbonil-3-

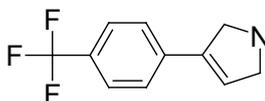
5 pirrolidona en 14 ml de éter. Se deja que la mezcla reaccionante vuelva a temperatura ambiente y se agita durante 2 h 30 min. Se añade por goteo a 0°C NH<sub>4</sub>Cl del 20 % para interrumpir la reacción. Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente. Se extrae la fase acuosa 3 veces con éter. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran. Se purifica el residuo a través de gel de sílice (eluyente: heptano-acetato de etilo = 1/1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (61%) en forma de sólido amarillo. EM (m/e) = 362,2 ([M+59], 100%).

b) rac-3-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-ol



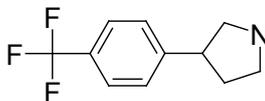
10 A una solución de 1,98 mmoles del rac-3-hidroxi-3-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidina-1-carboxilato de etilo en 15 ml de dioxano, se le añaden 8 ml de una solución 2,5N de KOH en butanol. Se agita la solución a reflujo durante 2 horas. Se elimina el disolvente con vacío y se recoge el residuo en agua. Se extrae la fase acuosa 3 veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentran y se secan. Se suspende el compuesto en hexano/éter (~2:1), se filtra y se enjuaga con hexano, obteniéndose el compuesto epigrafiado (57%) en forma de sólido ligeramente marrón. EM (m/e) = 232,1 ([M+1], 100%).

c) 3-(4-trifluorometil-fenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol



20 A una suspensión de 0,43 mmoles del rac-3-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-ol en 0,4 ml de diclorometano se le añaden en atmósfera de argón 0,4 ml de TFA. Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante 5 días y se concentra. Se disuelve el residuo en acetato de etilo y se le añade NaOH 2N hasta pH 9-10. Se secan las fases orgánicas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (18%) en forma de aceite. EM (m/e) = 214,2 ([M+1], 100%).

25 d) 3-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidina

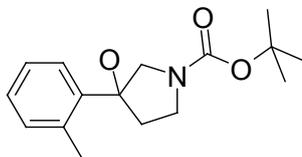


30 Se disuelven 0,08 mmoles del 3-(4-trifluorometil-fenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol en MeOH y se añade HCl en éter hasta pH 1. Después de 5 minutos de agitación se evaporan los disolventes. A una solución de esta sal en 0,7 ml de metanol se le añaden en atmósfera de argón 2 mg de Pd al 10 % sobre C y se hidrogena la mezcla con presión atmosférica de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 h. Se enfría la mezcla, se hace borbotear argón a través de ella, se diluye con metanol, se filtra y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (64%) en forma de aceite. EM (m/e) = 216,3 ([M+1], 100%).

#### Ejemplo A2

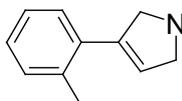
35 rac-3-o-tolil-pirrolidina

a) rac-3-hidroxi-3-o-tolil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



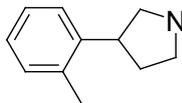
40 Se prepara de modo similar al descrito en el ejemplo A1(a) a partir de la N-boc-3-pirrolidinona y bromuro de o-tolil-magnesio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (m/e) = 278,2 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

b) 3-o-tolil-2,5-dihidro-1H-pirrol



45 Se prepara de modo similar al descrito en el ejemplo A1(c) a partir del rac-3-hidroxi-3-o-tolil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite anaranjado. EM (m/e) = 160,2 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

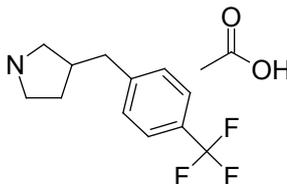
c) rac-3-o-tolil-pirrolidina



5 Se prepara de modo similar al descrito en el ejemplo B3 a partir del 3-o-tolil-2,5-dihidro-1H-pirrol, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (m/e) = 162,3 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

Ejemplo A3

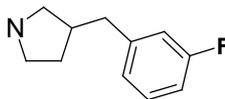
ácido rac-3-(4-trifluorometil-bencil)-pirrolidina-acético



10 Se prepara de modo similar al descrito en el ejemplo A1(d) a partir de la 1-bencil-3-(4-trifluorometil-bencil)-pirrolidina (CAS: 336182-64-0) sustituyendo el HCl por ácido acético, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente marrón. EM (m/e) = 230,4 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

Ejemplo A4

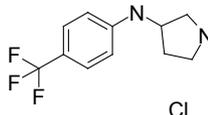
rac-3-(3-fluor-bencil)-pirrolidina



20 Se prepara de modo similar al descrito en el ejemplo A1(d) a partir de la 1-bencil-3-(3-fluor-bencil)-pirrolidina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM (m/e) = 180 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

Ejemplo A5

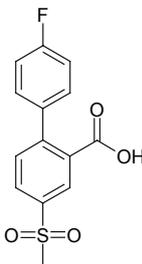
clorhidrato de la rac-pirrolidin-3-il-(4-trifluorometil-fenil)-amina



25 Se prepara de modo similar al descrito en el ejemplo A1(d) a partir de la (1-bencil-pirrolidin-3-il)-(4-trifluorometil-fenil)-amina (CAS: 816468-46-9), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 230,9 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

Ejemplo B1

ácido 4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico

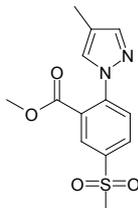


35 Se agita a temperatura ambiente durante 48 horas una mezcla de 6,1 mmoles de ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico (CAS: 845616-08-2), 12,2 mmoles de ácido 4-fluorbencenoborónico, 18,4 mmoles de carbonato sódico y 0,3 mmoles de acetato de paladio (II) en 30 ml de agua. Se filtra la mezcla y se acidifica el líquido filtrado con HCl del 37%. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se filtra el sólido, se lava con agua y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado (92%). Sólido amarillo. EM (m/e) = 293,2 ([M-H], 100%).

Ejemplo B2

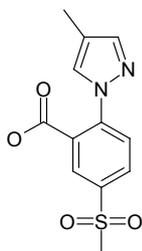
ácido 5-metanosulfonil-2-(4-metil-pirazol-1-il)-benzoico

a) 5-metanosulfonyl-2-(4-metil-pirazol-1-il)-benzoato de metilo



5 En un tubo de vidrio se introducen sucesivamente 0,29 mmoles de 2-yodo-5-metanosulfonyl-benzoato de metilo (CAS: 847547-09-5), 0,35 mmoles de 4-metilpirazol, 0,59 mmoles de carbonato potásico, 0,06 mmoles de CuI y una solución de 0,12 mmoles del trans-1,2-diaminociclohexano en 0,4 ml de dioxano (desgasificado). Se llena el tubo con gas argón y se sella con un tapón. Se calienta la mezcla reaccionante a 120°C durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se le añaden diclorometano y agua. Se extrae la fase acuosa 2 veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran. Se purifica el compuesto en bruto en un cartucho de 10 g de Flashpack. Eluyente: heptano/acetato de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado (57%) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (m/e) = 295,0([M+H]<sup>+</sup>, 100%).

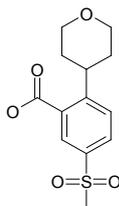
(b) ácido 5-metanosulfonyl-2-(4-metil-pirazol-1-il)-benzoico



15 A 2,08 mmoles de 5-metanosulfonyl-2-(4-metil-pirazol-1-il)-benzoato de metilo en 2,2 ml de THF y 2,2 ml de agua se les añaden 3,12 mmoles de hidróxido de litio y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 2 horas. Pasado este tiempo se elimina el disolvente con vacío, se recoge el residuo en agua y se acidifica por adición de HCl 3N, obteniéndose después de filtrar el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (88%). EM (m/e) = 279,1 ([M-H], 100%).

#### Ejemplo B3

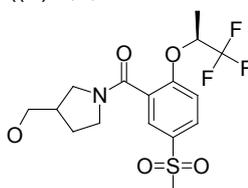
ácido 5-metanosulfonyl-2-(tetrahidro-piran-4-il)-benzoico



25 A 0,07 mmoles de ácido 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonyl-benzoico (CAS: 847547-05-1) en 0,5 ml de metanol se les añaden en atmósfera de argón 20 mg de Pd/C y después 0,07 mmoles de formiato amónico. Se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante 30 minutos, se filtra y se concentra. Se añade agua y se acidifica la solución con HCl 2N hasta pH 1. Se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM (m/e) = 283,2 ([M-H], 100%).

#### Ejemplo C1

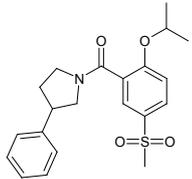
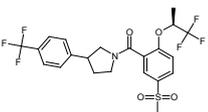
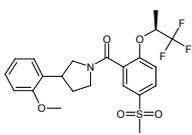
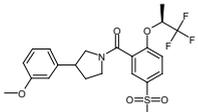
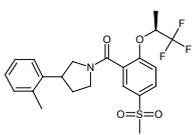
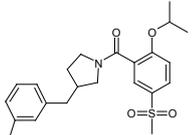
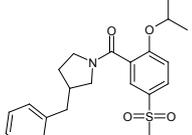
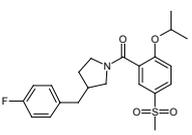
35 rac-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona

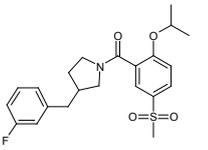
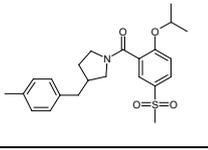
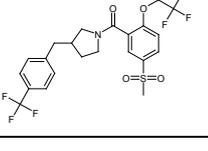
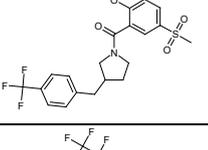
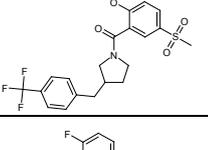
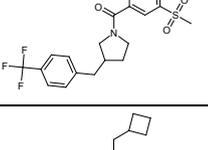
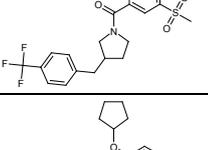
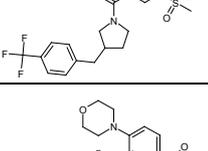
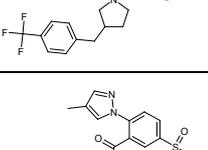
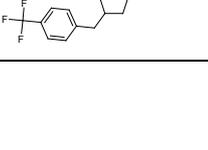


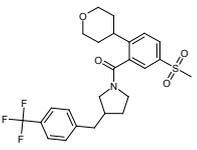
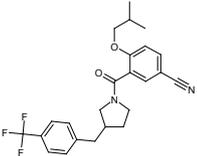
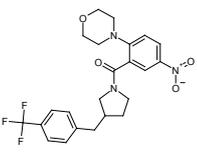
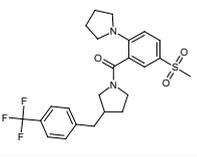
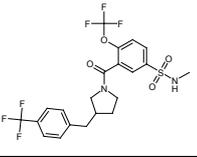
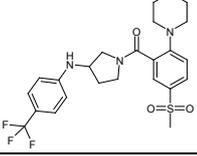
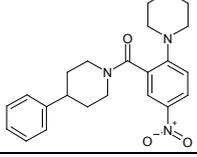
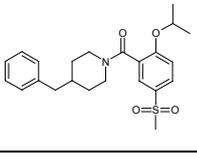
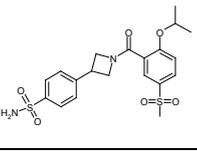
- 5 A una solución de 0,01 moles de ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (CAS: 845616-82-2) en 40 ml de N,N-dimetilformamida se le añaden sucesivamente 3,57 g de TBTU, 8,5 ml de N-etildisopropilamina y 1 g de rac-pirrolidin-3-il-metanol (CAS: 5082-74-6). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h y después se concentra con vacío. Se recoge la mezcla en acetato de etilo y se lava dos veces con agua y dos veces con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se seca la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtra. Se evapora el disolvente. Se purifica el aceite en bruto a través de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca mate. EM (m/e) = 396,1 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

#### Síntesis de compuestos de la fórmula I

- 10 De modo similar al descrito en el ejemplo C1 se obtienen los compuestos de 1 a 27 de la siguiente tabla a partir de derivados de ácidos y derivados de aminas (los compuestos marcados con un asterisco\* no forman parte del presente invento):

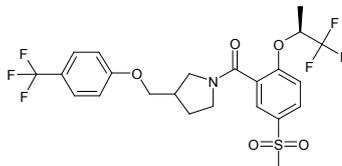
Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático PM hallado [M+H <sup>+</sup> ]	Materiales de partida	PM
1*		rac-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(3-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona 388,3	rac-3-fenil-pirrolidina (CAS: 936-44-7) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (CAS: 845616-02-6)	387,4
2*		rac-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[3-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona 510,2	rac-3-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidina (ejemplo A1) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (CAS: 845616-82-2)	509,4
3*		rac-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[3-(2-metoxi-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona 472,2	rac-3-(2-metoxi-fenil)-pirrolidina (CAS: 91246-24-1) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (CAS: 845616-82-2)	471,4
4*		rac-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[3-(3-metoxi-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona 472,2	rac-3-(3-metoxi-fenil)-pirrolidina (CAS: 38175-35-8) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (CAS: 845616-82-2)	471,4
5*		rac-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[3-(3-metoxi-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona 456,4	rac-rac-3-o-tolil-pirrolidina (ejemplo A2) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (CAS: 845616-82-2)	455,4
6		rac-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[3-(3-metil-bencil)-pirrolidin-1-il]-metanona 416	rac-3-(3-metil-bencil)-pirrolidina (CAS: 887594-96-9) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (CAS: 845616-02-6)	415,5
7		rac-(3-bencil-pirrolidin-1-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona 402,3	rac-3-bencil-pirrolidina (CAS: 170304-83-3) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (CAS: 845616-02-6)	401,5
8		rac-[3-(4-fluor-bencil)-pirrolidin-1-il]-[2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil]-metanona 420,2	rac-3-(4-fluor-bencil)-pirrolidina (CAS: 193220-17-6) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (CAS: 845616-02-6)	419,5

Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático PM hallado [M+H <sup>+</sup> ]	Materiales de partida	PM
9		rac-[3-(3-fluor-bencil)-pirrolidin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona 420,2	rac-3-(3-fluor-bencil)-pirrolidina (ejemplo A4) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (CAS: 845616-02-6)	419,5
10		rac-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[3-(4-metil-bencil)-pirrolidin-1-il]-metanona 416,3	rac-3-(4-metil-bencil)-pirrolidina (CAS: 193220-16-5) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (CAS: 845616-02-6)	415,5
11		rac-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[3-(4-trifluormetil-bencil)-pirrolidin-1-il]-metanona 524,3	ácido rac-3-(4-trifluormetil-bencil)-pirrolidina-acético (ejemplo A3) y ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (CAS: 845616-82-2)	523,4
12		rac-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[3-(4-trifluormetil-bencil)-pirrolidin-1-il]-metanona 470,2	ácido rac-3-(4-trifluormetil-bencil)-pirrolidina-acético (ejemplo A3) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (CAS: 845616-02-6)	469,5
13		rac-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-[3-(4-trifluormetil-bencil)-pirrolidin-1-il]-metanona 560,2	ácido rac-3-(4-trifluormetil-bencil)-pirrolidina-acético (ejemplo A3) y ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-benzoico (CAS: 845616-42-4)	559,4
14		rac-(4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[3-(4-trifluormetil-bencil)-pirrolidin-1-il]-metanona 506,2	ácido rac-3-(4-trifluormetil-bencil)-pirrolidina-acético (ejemplo A3) y ácido 4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo B1)	505,5
15		rac-(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[3-(4-trifluormetil-bencil)-pirrolidin-1-il]-metanona 496,3	ácido rac-3-(4-trifluormetil-bencil)-pirrolidina-acético (ejemplo A3) y ácido 2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoico (CAS: 845616-33-3)	495,5
16		rac-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[3-(4-trifluormetil-bencil)-pirrolidin-1-il]-metanona 496,3	ácido rac-3-(4-trifluormetil-bencil)-pirrolidina-acético (ejemplo A3) y ácido 2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoico (CAS: 845616-05-9)	495,5
17		rac-(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-trifluormetil-bencil)-pirrolidin-1-il]-metanona 497,3	ácido rac-3-(4-trifluormetil-bencil)-pirrolidina-acético (ejemplo A3) y ácido 5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-benzoico (CAS: 847971-96-4)	496,5
18		rac-[5-metanosulfonil-2-(4-metil-pirazol-1-il)-fenil]-[3-(4-trifluormetil-bencil)-pirrolidin-1-il]-metanona 492,2	ácido rac-3-(4-trifluormetil-bencil)-pirrolidina-acético (ejemplo A3) y ácido 5-metanosulfonil-2-(4-metil-pirazol-1-il)-benzoico (ejemplo B2)	491,5

Ej. n°	Estructura	Nombre sistemático PM hallado [M+H <sup>+</sup> ]	Materiales de partida	PM
19		rac-[5-metanosulfonil-2-(tetrahydro-piran-4-il)-fenil]-[3-(4-trifluorometil-bencil)-pirrolidin-1-il]-metanona 496,3	ácido rac-3-(4-trifluorometil-bencil)-pirrolidina-acético (ejemplo A3) y ácido 5-metanosulfonil-2-(tetrahydro-piran-4-il)-benzoico (ejemplo B3)	495,5
20		rac-4-isobutoxi-3-[3-(4-trifluorometil-bencil)-pirrolidina-1-carbonil]-benzonitrilo 431,3	ácido rac-3-(4-trifluorometil-bencil)-pirrolidina-acético (ejemplo A3) y ácido 5-ciano-2-isobutoxi-benzoico (CAS: 845616-16-2)	430,4
21		rac-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-[3-(4-trifluorometil-bencil)-pirrolidin-1-il]-metanona 464,3	ácido rac-3-(4-trifluorometil-bencil)-pirrolidina-acético (ejemplo A3) y ácido 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoico (CAS: 4036-83-3)	463,4
22		rac-(5-metanosulfonil-2-pirrolidin-1-il-fenil)-[3-(4-trifluorometil-bencil)-pirrolidin-1-il]-metanona 481,3	ácido rac-3-(4-trifluorometil-bencil)-pirrolidina-acético (ejemplo A3) y ácido 5-metanosulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzoico (CAS: 847971-88-4)	480,5
23		rac-N-metil-4-trifluorometoxi-3-[3-(4-trifluorometil-bencil)-pirrolidina-1-carbonil]-bencenosulfonamida 511,3	ácido rac-3-(4-trifluorometil-bencil)-pirrolidina-acético (ejemplo A3) y ácido 5-metilsulfamoil-2-trifluorometoxi-benzoico (CAS: 845616-28-6)	510,4
24		rac-(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-trifluorometil-fenil-amino)-pirrolidin-1-il]-metanona 498,0	clorhidrato de la rac-pirrolidin-3-il-(4-trifluorometil-fenil)-amina (ejemplo A5) y ácido 5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-benzoico (CAS: 847971-96-4)	497,5
25*		(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-(4-fenil-piperidin-1-il)-metanona 396,2	1-metil-4-fenil-piperidina (producto comercial) y ácido 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoico (CAS: 4036-83-3)	395,4
26		(4-bencil-piperidin-1-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona 416,4	4-bencilpiperidina (producto comercial) y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (CAS: 845616-02-6)	415,5
27*		4-[1-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-azetidín-3-il]-bencenosulfonamida 511,2 (M+OAc)	4-azetidín-3-il-bencenosulfonamida y ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (CAS: 845616-02-6)	452,5

**Ejemplo 28**

rac-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[3-(4-trifluorometil-fenoximetil)-pirrolidin-1-il]-metanona

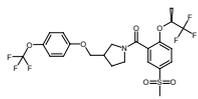
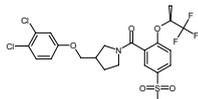
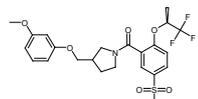
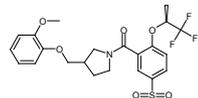
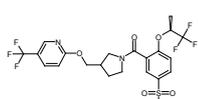


- 5 A una solución de 70 mg de rac-(3-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C1) en 1,4 ml de tetrahidrofurano se le añaden 30 mg de 4-hidroxibenzotri-fluoruro y 50 mg de difenil-2-piridilfosfina. Se añaden 43 mg de azodicarboxilato de di-tert-butilo. Se agita la mezcla a 70°C durante 23 horas. Se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el aceite a través de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo), obteniéndose una goma amarilla. Se disuelve la goma en acetato de etilo. Se lava la solución 3 veces con HCl 5N,
- 10 una vez con agua, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (m/e) = 540,3 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

De modo similar al descrito en el ejemplo 28 se obtienen los compuestos de 29 a 39 de la tabla siguiente a partir de la rac-(3-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C1) y del reactivo fenol correspondiente:

15

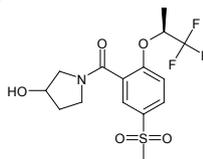
Ej. nº	Estructura	Nombre sistemático PM hallado [M+H <sup>+</sup> ]	Materiales de partida	PM
29		rac-[3-(4-cloro-fenoximetil)-pirrolidin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona 506,1	4-clorofenol y rac-(3-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C1)	505,9
30		rac-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[3-(p-toliloximetil)-pirrolidin-1-il]-metanona 486,2	p-cresol y rac-(3-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C1)	485,5
31		rac-[3-(bifenil-4-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona 548,3	4-hidroxibifenilo y rac-(3-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C1)	547,5
32		rac-4-[1-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoil]-pirrolidin-3-ilmetoxi]-benzonitrilo 497,0	4-hidroxibenzonitrilo y rac-(3-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C1)	496,5
33		rac-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[3-(4-nitro-fenoximetil)-pirrolidin-1-il]-metanona 517,1	4-nitrofenol y rac-(3-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C1)	516,4
34		rac-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[3-(4-metoxi-fenoximetil)-pirrolidin-1-il]-metanona 502,0	monometiléter de hidroquinona y rac-(3-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C1)	501,5

Ej. nº	Estructura	Nombre sistemático PM hallado [M+H <sup>+</sup> ]	Materiales de partida	PM
35		rac-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[3-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-pirrolidin-1-il]-metanona 556,1	4-trifluorometoxi-fenil y rac-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C1)	555,4
36		rac-[3-(3,4-dicloro-fenoximetil)-pirrolidin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona 540,2	3,4-diclorofenol y rac-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C1)	540,3
37		rac-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[3-(3-metoxi-fenoximetil)-pirrolidin-1-il]-metanona 502,0	3-metoxifenol y rac-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C1)	501,5
38		rac-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[3-(2-metoxi-fenoximetil)-pirrolidin-1-il]-metanona 502,0	2-metoxifenol y rac-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C1)	501,5
39		rac-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[3-(5-trifluorometil-piridin-2-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-metanona 541,1	5-trifluorometil-piridin-2-ol y rac-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo C1)	540,4

**Ejemplo 40**

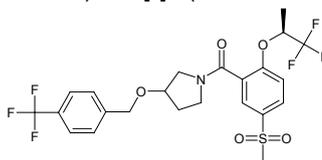
rac-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[3-(4-trifluorometil-benciloxi)-pirrolidin-1-il]-metanona

- 5 a) rac-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona



- 10 Se prepara de modo similar al descrito en el ejemplo C1 a partir del ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (CAS: 845616-82-2) y rac-3-pirrolidinol. Se cristaliza el material en bruto en diclorometano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 382,3 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

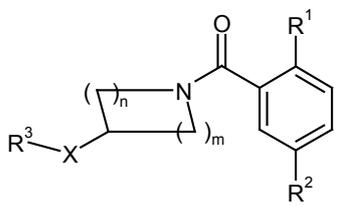
- b) rac-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[3-(4-trifluorometil-benciloxi)-pirrolidin-1-il]-metanona



- 15 A una solución de 100 mg de la rac-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona en 1 ml de DMF se le añaden en atmósfera de argón a 0°C 0,042 ml de cloruro de 4-(trifluorometil)bencilo y después 31,2 mg de tert-butoxido sódico. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 días y se concentra. Se disuelve el residuo en acetato de etilo y se extrae 2 veces con agua. Se seca la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. Se purifica el residuo a través de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo), obteniéndose el
- 20 compuesto epigrafiado en forma de aceite. EM (m/e) = 540,2 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

## REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general



5 en la que

$R^1$  es  $-OR^1$ , morfolinilo, tetrahidropiraniolo, pirrolidinilo, fenilo o pirazolilo, que están sin sustituir o sustituidos por alquilo  $C_{1-6}$  o halógeno;

$R^1$  es alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , sustituido por halógeno, o es  $-(CH_2)_o$ -cicloalquilo;

$R^2$  es  $-S(O)_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-S(O)_2NH$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $NO_2$  o  $CN$ ;

10  $R^3$  es fenilo o piridinilo, que están sin sustituir o sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_1-C_6$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ , halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , sustituido por halógeno, alcoxi  $C_{1-6}$ , sustituido por halógeno, arilo o sulfonamida;

$X$  es  $-CH_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-CH_2O-$  o  $-OCH_2-$ ;

$n$  es el número 1 ó 2;

15  $m$  es el número 1 ó 2;

$o$  es el número 0 ó 1;

y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

20 2. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que  $X$  es  $-CH_2-$  y  $R^3$  es fenilo, que está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ , halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , sustituido por halógeno, alcoxi  $C_{1-6}$ , sustituido por halógeno, fenilo o sulfonamida.

3. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 2, dichos compuestos son

25 *rac*-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[3-(4-trifluorometil-bencil)-pirrolidin-1-il]-metanona,  
*rac*-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-[3-(4-trifluorometil-bencil)-pirrolidin-1-il]-metanona,  
*rac*-(4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[3-(4-trifluorometil-bencil)-pirrolidin-1-il]-metanona,  
*rac*-(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[3-(4-trifluorometil-bencil)-pirrolidin-1-il]-metanona o  
*rac*-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[3-(4-trifluorometil-bencil)-pirrolidin-1-il]-metanona.

30 4. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que  $X$  es  $-OCH_2-$  y  $R^3$  es fenilo, que está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ , halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , sustituido por halógeno, alcoxi  $C_{1-6}$ , sustituido por halógeno, arilo o sulfonamida.

35 5. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 4, dichos compuestos son:

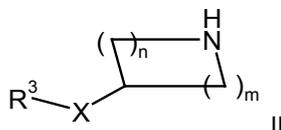
*rac*-[3-(4-cloro-fenoximetil)-pirrolidin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,  
*rac*-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[3-(4-toliloximetil-pirrolidin-1-il)-metanona,  
*rac*-[3-(bifenil-4-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,  
40 *rac*-4-{1-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoi]-pirrolidin-3-ilmetoxi}-benzonitrilo,  
*rac*-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[3-(4-nitro-fenoximetil)-pirrolidin-1-il]-metanona,  
*rac*-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[3-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-pirrolidin-1-il]-metanona,  
*rac*-[3-(3,4-dicloro-fenoximetil)-pirrolidin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona o  
*rac*-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[3-(3-metoxi-fenoximetil)-pirrolidin-1-il]-metanona.

45 6. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que  $X$  es  $-NH-$ .

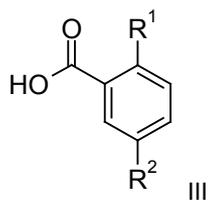
7. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que  $X$  es  $-CH_2O-$ .

50 8. Un proceso para obtener un compuesto de la fórmula I definida en la reivindicación 1, dicho proceso consiste en:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

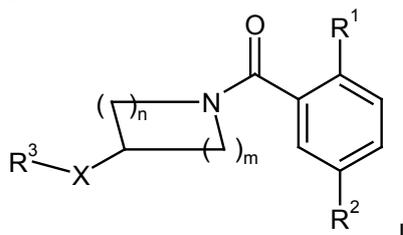


con un compuesto de la fórmula



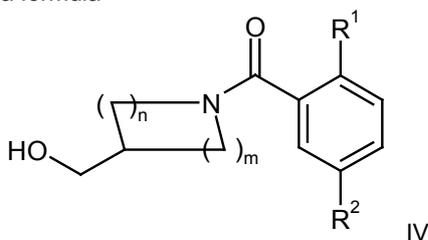
en presencia de un agente activante del tipo TBTU (tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio)

5 para obtener un compuesto de la fórmula



en la que los sustituyentes  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y m y n con independencia entre sí son el número 1 ó 2;

10 b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

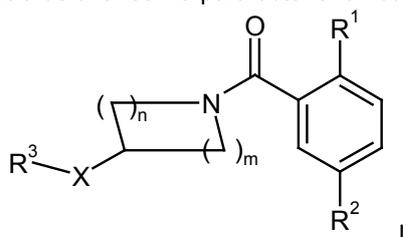


con un compuesto de la fórmula



15

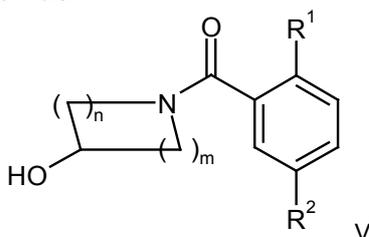
en condiciones de Mitsunobu en presencia de una fosfina para obtener un compuesto de formula



en la que los sustituyentes  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados definidos en la reivindicación 1, X es  $-OCH_2-$  y m y n con independencia entre sí son el número 1 ó 2;

20

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

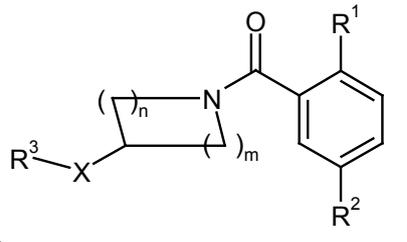


con un compuesto de la fórmula

25



en la que Hal es un átomo de halógeno, por ejemplo cloro, bromo, yodo, en presencia de una base del tipo tert-butóxido sódico para obtener un compuesto de formula



en la que los sustituyentes  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados definidos en la reivindicación 1, X es  $-\text{CH}_2\text{O}-$  y m y n con independencia entre sí son el número 1 ó 2; y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

- 5
9. Un medicamento que contiene uno o más compuestos reivindicados en la reivindicación 1 y excipientes farmacéuticamente aceptables.
10. Un medicamento según la reivindicación 9, en el que las enfermedades son la psicosis, el dolor, la disfunción de la memoria o del aprendizaje, la esquizofrenia, la demencia y otras enfermedades en las que se hallan desequilibrados los procesos cognitivos, los trastornos por déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.
- 15
11. El uso de un compuesto reivindicado en la reivindicación 1 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de la psicosis, el dolor, la disfunción de la memoria o del aprendizaje, la esquizofrenia, la demencia y otras enfermedades en las que se hallan desequilibrados los procesos cognitivos, los trastornos por déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.