

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 430 357**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2010 E 10743180 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013 EP 2470524**

54 Título: **Derivados de pirrolidina como antagonistas del receptor de NK3**

30 Prioridad:

25.08.2009 EP 09168630

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

20.11.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**JABLONSKI, PHILIPPE;
KNUST, HENNER;
NETTEKOVEN, MATTHIAS;
PATINY-ADAM, ANGÉLIQUE;
RATNI, HASANE y
RIEMER, CLAUS**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

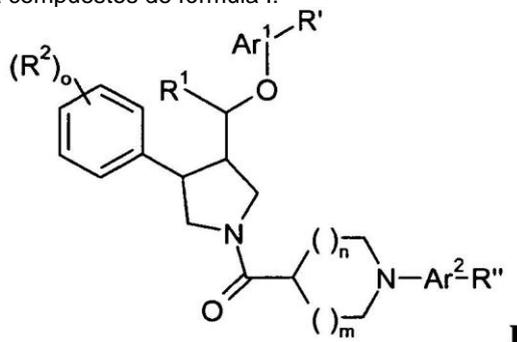
ES 2 430 357 T3

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 pirrolidina como antagonistas del receptor de NK3

5 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I:



en la que:

- 10 R^1 es hidrógeno o alquilo inferior,
 R^2 es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno o es halógeno o CN, e
 independientemente, en caso de o sea 2,
 Ar^1 es arilo o heteroarilo,
 Ar^2 es arilo o heteroarilo,
 R'/R'' son, independientemente, hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, C(O)-alquilo inferior, ciano o
 15 alquilo inferior sustituido con halógeno,
 m es 0, 1 ó 2 en caso de n sea 0, o
 m es 0 ó 1, en caso de que n sea 1,
 n es 0 ó 1,
 o es 1 ó 2,
 20 o a sales farmacéuticamente activas, mezclas racémicas, enantiómeros, isómeros ópticos o formas tautoméricas de los mismos.

La invención incluye todas las formas estereoisoméricas, incluyendo los diastereoisómeros y enantiómeros del compuesto de fórmula I, así como las mezclas racémicas y no racémicas de las mismas.

25 Se ha encontrado que los presentes compuestos son antagonistas del receptor de NK-3 de alto potencial para el tratamiento de la depresión, el dolor, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

30 Las tres taquiquininas de mamífero principales, la sustancia P (SP), la neuroquinina A (NKA) y la neuroquinina B (NKB) pertenecen a la familia de los neuropéptidos que comparten la secuencia pentapéptido COOH-terminal común Phe-X-Gly-Leu-Met-NH₂. Como neurotransmisores, estos péptidos ejercen su actividad biológica mediante tres receptores de neuroquinina (NK) diferentes, denominados NK-1, NK-2 y NK-3. SP se une preferentemente al receptor de NK-1, NKA al receptor de NK-2 y NKB al receptor de NK-3.

35 El receptor de NK-3 se caracteriza por una expresión predominante en el SNC y se ha demostrado su participación en la modulación del sistema monoaminérgico central. Estas propiedades convierten el receptor de NK-3 en una diana 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 283:185-188, 2000; Exp. Opin. Ther. Patents 10:939-960, 2000; Neuroscience 74:403-414, 1996; Neuropeptides 32:481-488, 1998).

40 La esquizofrenia es uno de los trastornos neuropsiquiátricos principales, caracterizada por alteraciones mentales severas y crónicas. Esta devastadora enfermedad afecta a aproximadamente 1% de la población mundial. Los síntomas se inician en la adultez temprana, seguidos de un periodo de disfunción interpersonal y social. La esquizofrenia se manifiesta como alucinaciones auditivas y visuales, paranoia, delirios (síntomas positivos), embotamiento emocional, depresión, anhedonia, empobrecimiento del discurso, déficits de memoria y de la
 45 atención, así como aislamiento social (síntomas negativos).

50 Durante décadas, científicos y médicos han realizado esfuerzos con el objetivo de descubrir un agente ideal para el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia. Sin embargo, la complejidad de los trastornos, debido a un amplio abanico de síntomas, ha dificultado dichos esfuerzos. No existen características focales específicas para el diagnóstico de la esquizofrenia y ningún síntoma individual se encuentra presente consistentemente en todos los pacientes. En consecuencia, el diagnóstico de la esquizofrenia como un único trastorno o como una diversidad de trastornos diferentes es una cuestión que se ha debatido pero que todavía no se ha resuelto. La dificultad principal en el desarrollo de un nuevo fármaco para la esquizofrenia es la falta de conocimientos sobre la causa y la

naturaleza de esta enfermedad. Se han propuesto algunas hipótesis neuroquímicas basándose en estudios farmacológicos, con el fin de racionalizar el desarrollo de una terapia correspondiente: las hipótesis de la dopamina, de la serotonina y del glutamato. Sin embargo, considerando la complejidad de la esquizofrenia, puede resultar necesario un perfil de afinidad a múltiples receptores apropiado de eficacia contra los signos y síntomas positivos y negativos. Además, un fármaco ideal contra la esquizofrenia preferentemente presentaría una dosis baja, permitiendo la dosificación de una vez al día, debido al bajo cumplimiento de los pacientes esquizofrénicos.

En los últimos años han aparecido en la literatura estudios clínicos con antagonistas selectivos de receptores de NK1 y NK2 que han mostrado resultados en el tratamiento de la emesis, la depresión, la ansiedad, el dolor y la migraña (NK1), y el asma (NK2 y NK1). Los datos más interesantes han sido producidos en el tratamiento de la emesis, náuseas y depresión inducidas por la quimioterapia con NK1 y en el asma con los antagonistas de receptores de NK2. En contraste, no han aparecido datos clínicos en la literatura sobre los antagonistas de receptores de NK3 hasta el año 2000. Osanetant (SR 142.801), de Sanofi-Synthelabo, ha sido el primer antagonista no peptídico potente y selectivo identificado, descrito para los receptores de la taquiquinina NK3 para el potencial tratamiento de la esquizofrenia, que ha sido publicado en la literatura (Current Opinion in Investigational Drugs 2(7):950-956, 2001, y Psychiatric Disorders Study 4, Schizophrenia, junio de 2003, Decision Resources, Inc., Waltham, Massachusetts). El fármaco propuesto, SR 142.801, se ha demostrado en un ensayo de fase II que es activo sobre los síntomas positivos de la esquizofrenia, tales como las alteraciones del comportamiento, los delirios, las alucinaciones, las emociones extremas, la actividad motora excitada y el habla incoherente, aunque inactivo en el tratamiento de los síntomas negativos, que son la depresión, la anhedonia, el aislamiento social o los déficits de memoria y de atención.

Los antagonistas de receptores de la neuroquinina-3 han sido descritos como útiles en el dolor o la inflamación, así como en la esquizofrenia, Exp. Opinion Ther. Patents 10(6):939-960, 2000, y Current Opinion in Investigational Drugs 2(7):950-956, 2001, y Psychiatric Disorders, estudio 4, Schizophrenia, junio de 2003, Decision Resources, Inc., Waltham, Massachusetts).

Son objetivos de la presente invención nuevos compuestos de fórmula I, su preparación, medicamentos basados en un compuesto según la invención y su producción, así como la utilización de compuestos de 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 por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

Las indicaciones preferentes utilizando los compuestos de la presente invención son la depresión, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

Las definiciones siguientes de los términos generales utilizados en la presente description resultan aplicables con independencia de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene entre 1 y 8 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo y similares. Los grupos de alquilo inferior preferentes son grupos con 1 a 4 átomos de carbono.

La expresión "alquilo inferior sustituido con halógeno" se refiere a un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, en el que se sustituye por lo menos un átomo de hidrógeno con halógeno, por ejemplo -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CF₂CF₃ y similares. Los grupos de alquilo inferior preferentes sustituidos con grupos de halógeno son grupos con 1 a 4 átomos de carbono.

El término "halógeno" se refiere a cloro, yodo, flúor y bromo.

El término "arilo" se refiere a un radical hidrocarburo aromático cíclico que consiste de uno o más anillos fusionados que contienen 6 a 14 átomos de carbono en el que por lo menos un anillo es de naturaleza aromática, por ejemplo fenilo, bencilo, naftilo o indanilo. Resulta preferente el grupo fenilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical hidrocarburo aromático cíclico que consiste de uno o más anillos fusionados que contienen 5 a 14 átomos anulares, que preferentemente contienen 5 a 10 átomos anulares, en el que por lo menos un anillo es de naturaleza aromática, y que contiene por lo menos un heteroátomo, seleccionado de entre N, O o S; por ejemplo quinoxalinilo, dihidroisoquinolinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, triazolilo, [1,3,4]oxadiazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, furilo, imidazolilo o benzofuranilo. El grupo heteroarilo preferente es piridinilo.

La expresión "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" comprende sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Una realización de la invención son compuestos de fórmula I en caso de que n y m sean 1.

Particularmente, dichos compuestos son compuestos en los que Ar¹ y Ar² son ambos grupos piridinilo, por ejemplo los compuestos siguientes:

- 5 4-((3S,4R)-3-(4-cloro-fenil)-4-[1-((S)-5-cloro-piridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-carbonil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo,
 10 1-(4-((3S,4R)-3-(4-cloro-fenil)-4-[1-((S)-5-cloro-piridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-carbonil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il)-metanona,
 15 4-((3S,4R)-3-(4-cloro-fenil)-4-[1-((S)-5-cloro-piridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-carbonil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-carbonitrilo,
 20 4-((3S,4R)-3-(4-cloro-fenil)-4-[1-((S)-5-cloro-piridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-il)-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-metanona,
 4-((3S,4R)-3-(4-cloro-fenil)-4-[1-((S)-5-cloro-piridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-il)-(6'-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-metanona o
 4-((3R,4S)-3-[1-((S)-5-cloro-piridín-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-1-carbonil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo.

Otra realización son compuestos, en los que Ar¹ es un grupo piridinilo y R² es fenilo, por ejemplo 1-[4-(4-((3S,4R)-3-(4-clorofenil)-4-[1-((S)-5-cloro-piridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-carbonil)-piperidín-1-il)-fenil]-etanona.

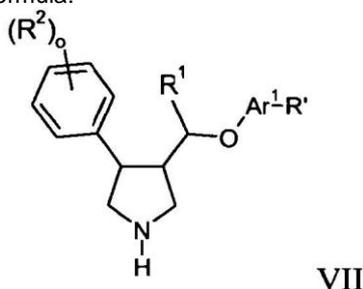
- 25 Una realización adicional son compuestos, en los que Ar¹ es un grupo piridinilo y R² es un grupo piridazina, por ejemplo 6-(4-((3S,4R)-3-(4-cloro-fenil)-4-[1-((S)-5-cloro-piridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-carbonil)-piperidín-1-il)-piridazín-3-carbonitrilo ó 6-(4-((3S,4R)-3-(4-cloro-fenil)-4-[1-((S)-5-fluoro-piridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-carbonil)-piperidín-1-il)-piridazín-3-carbonitrilo.

- 30 La preparación de compuestos de fórmula I de la presente invención puede llevarse a cabo en vías sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de los compuestos de la invención se muestran en los esquemas siguientes. El experto en la materia posee los conocimientos necesarios para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes. Los sustituyentes e índices utilizados en la descripción siguiente de los procedimientos presentan los significados proporcionados en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario.

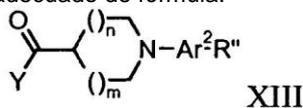
- 35 Los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante los métodos proporcionados posteriormente, mediante los métodos proporcionados en los ejemplos o mediante métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para las etapas de reacción individuales son conocidas por el experto en la materia. La secuencia de reacción no se encuentra limitada a la mostrada en el esquema 1; sin embargo, dependiendo de los materiales de partida y su reactividad respectiva, puede alterarse libremente la secuencia de las etapas de reacción. Los materiales de partida
 40 se encuentran disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos análogos a los métodos proporcionados posteriormente, mediante métodos descritos en referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o mediante métodos conocidos de la técnica.

- 45 Los presentes compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden prepararse mediante métodos conocidos de la técnica, por ejemplo mediante el procedimiento descrito posteriormente, comprendiendo el procedimiento:

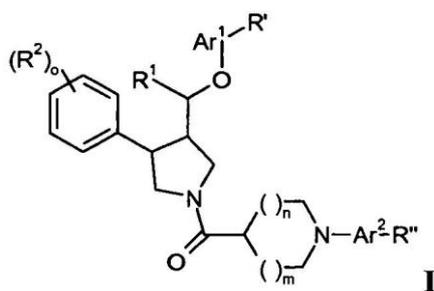
a) el acoplamiento de un compuesto de fórmula:



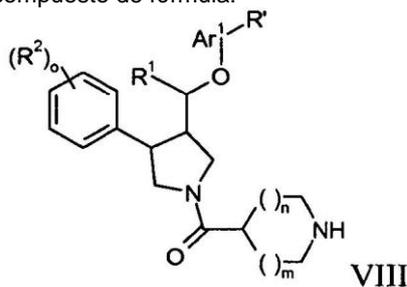
con un cloruro de ácido o ácido carboxílico adecuado de fórmula:



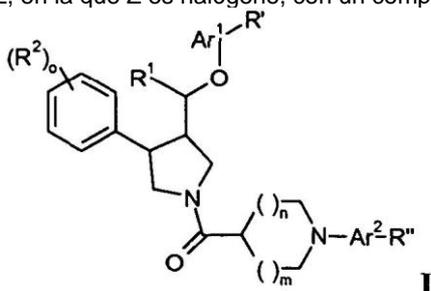
- 50 en la que Y es halógeno o hidroxilo, con un compuesto de fórmula:



en la que los sustituyentes R¹, R², R', R'', Ar¹ y Ar² y las definiciones de o, n y m se han proporcionado anteriormente, b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



5 con un compuesto de fórmula R''-Ar²-Z, en la que Z es halógeno, con un compuesto de fórmula:



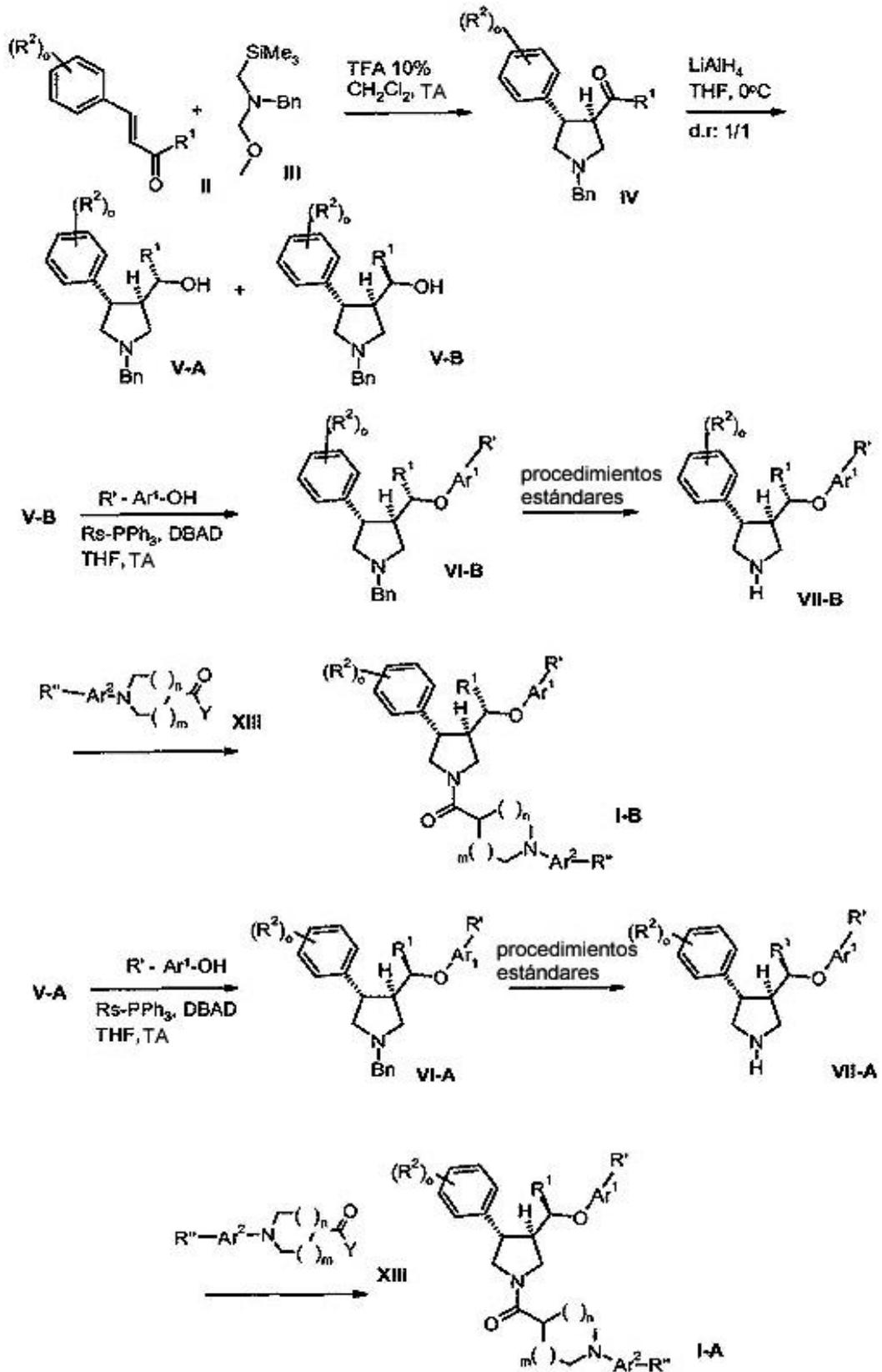
en la que los sustituyentes R¹, R², R', R'', Ar¹ y Ar² y las definiciones de o, n y m se han proporcionado anteriormente, o, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

10 La preparación de compuestos de fórmula I se describe en mayor detalle en los esquemas generales I a V y en los Ejemplos 1 a 21.

Abreviaturas:

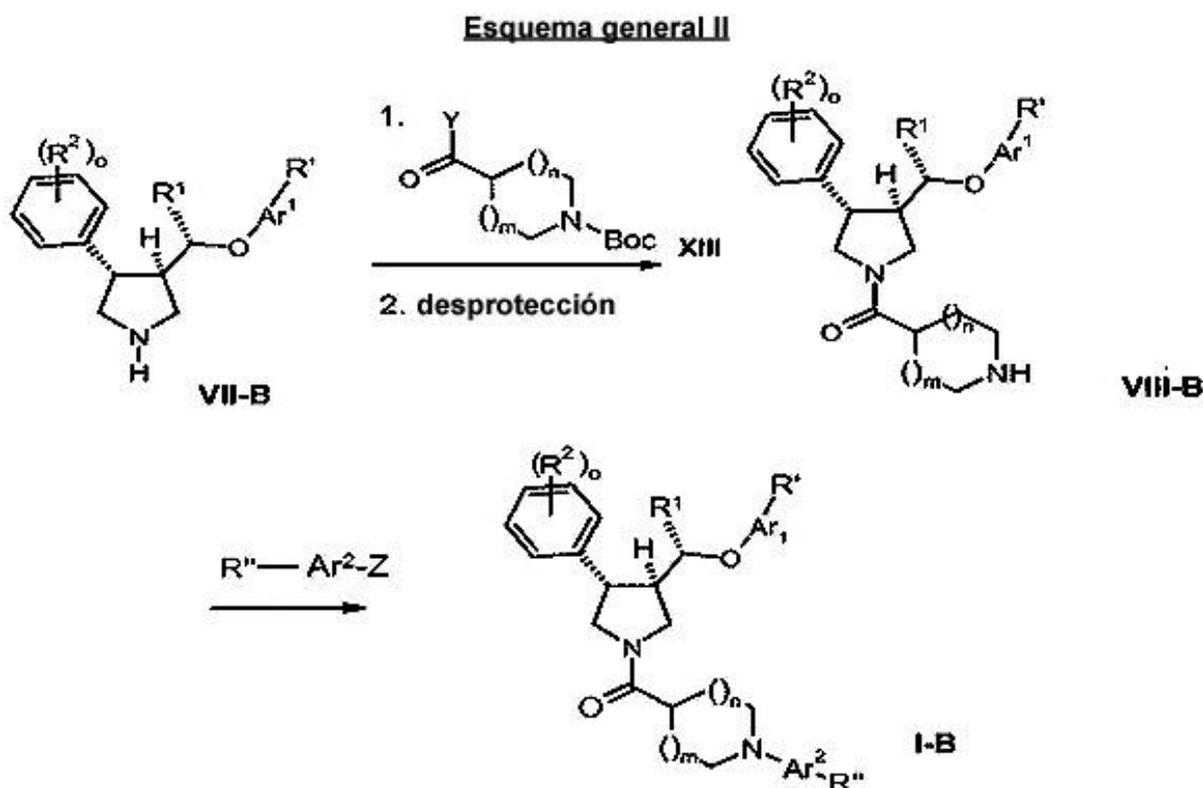
- 15 CH₂Cl₂: diclorometano,
 DMAP: dimetilaminopiridina,
 HOBt: hidrato de 1-hidroxi-benzotriazol,
 EDC: hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida,
 20 Et₃N: trietilamina,
 EtOAc: acetato de etilo,
 H: hexano,
 TA: temperatura ambiente,
 PPh₃: trifenilfosfina,
 25 DBAD: azodicarboxilato de di-*tert*-butilo.

Esquema general I



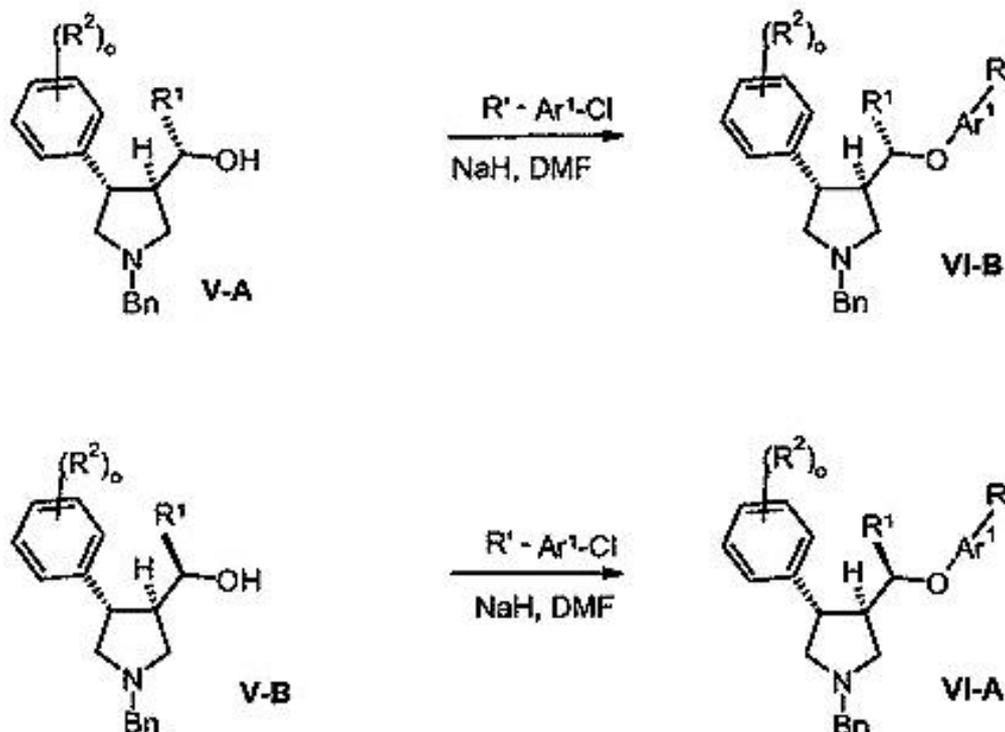
en la que Y es hal\u00f3geno o hidroxilo; R¹ es un alquilo inferior y las otras definiciones son las proporcionadas anteriormente.

Las pirrolidinas 3,4-disustituidas IV se preparan mediante una cicloadición 1,3-dipolar estereoespecífica entre el derivado (E)-4-fenil-but-3-en-2-ona II y la azometinilida generada *in situ* a partir de N-(metoximetil)-N-(fenilmetil)-N-(trimetilsilil)metilamina III en presencia de una cantidad catalítica de ácido, tal como TFA. La reducción de la fracción acetilo utilizando condiciones estándares, por ejemplo LiAlH_4 , rinde los dos diastereoisómeros V-A y V-B, que posteriormente se separaron mediante cromatografía de columna. A continuación, cada uno de los diastereoisómeros se convirtió separadamente en los derivados finales I-A e I-B de la misma manera. Por ejemplo, V-B se sometió a una reacción de Mitsunobu estándar con, por ejemplo, fenol, piridinol, proporcionando el éter arílico VI-B. A continuación, se llevó a cabo la N-desbencilación selectiva utilizando varios procedimientos conocidos que eran compatibles con los patrones de sustitución de los anillos aromáticos, proporcionando VII-B. Los derivados finales I-B se prepararon mediante un acoplamiento con un cloruro de ácido o ácido carboxílico XIII adecuado utilizando métodos conocidos, en los que Y es hidroxilo o halógeno, R^1 es un fracción metilo y las otras definiciones proporcionadas anteriormente.



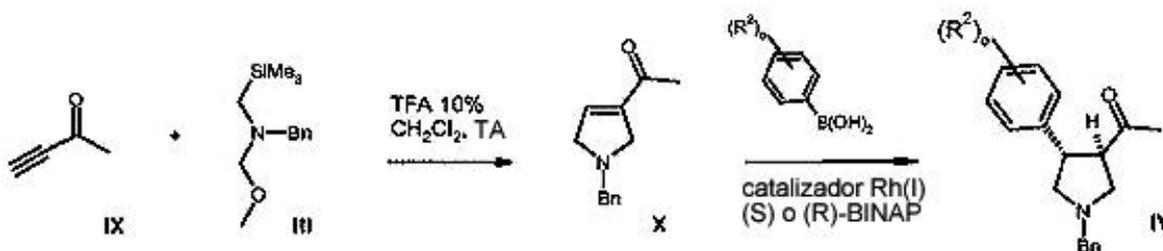
Alternativamente, la pirrolidina VII-B puede someterse a acoplamiento con un derivado de ácido carboxílico, que después de la desprotección selectiva de Boc generó el intermediario VIII-B. Se prepararon derivados finales I-B mediante un acoplamiento con $\text{R}''\text{-Ar}^2\text{-Z}$ XIII utilizando reacciones y procedimientos bien conocidos (por ejemplo la sustitución nucleofílica aromática, acoplamiento de Buchwald), en los que Z es halógeno y las demás definiciones son las proporcionadas anteriormente.

De la misma manera, el diastereómero VII-A puede convertirse en los derivados finales I-A:

Esquema general III

Alternativamente a la reacción de Mitsunobu mostrada en el Esquema 1, los derivados V-A y V-B pueden utilizarse en una reacción de sustitución nucleofílica aromática en el caso de que la fracción Ar sea un o-piridinilo o un o-pirimidinilo, rindiendo, respectivamente, VI-B y VI-A.

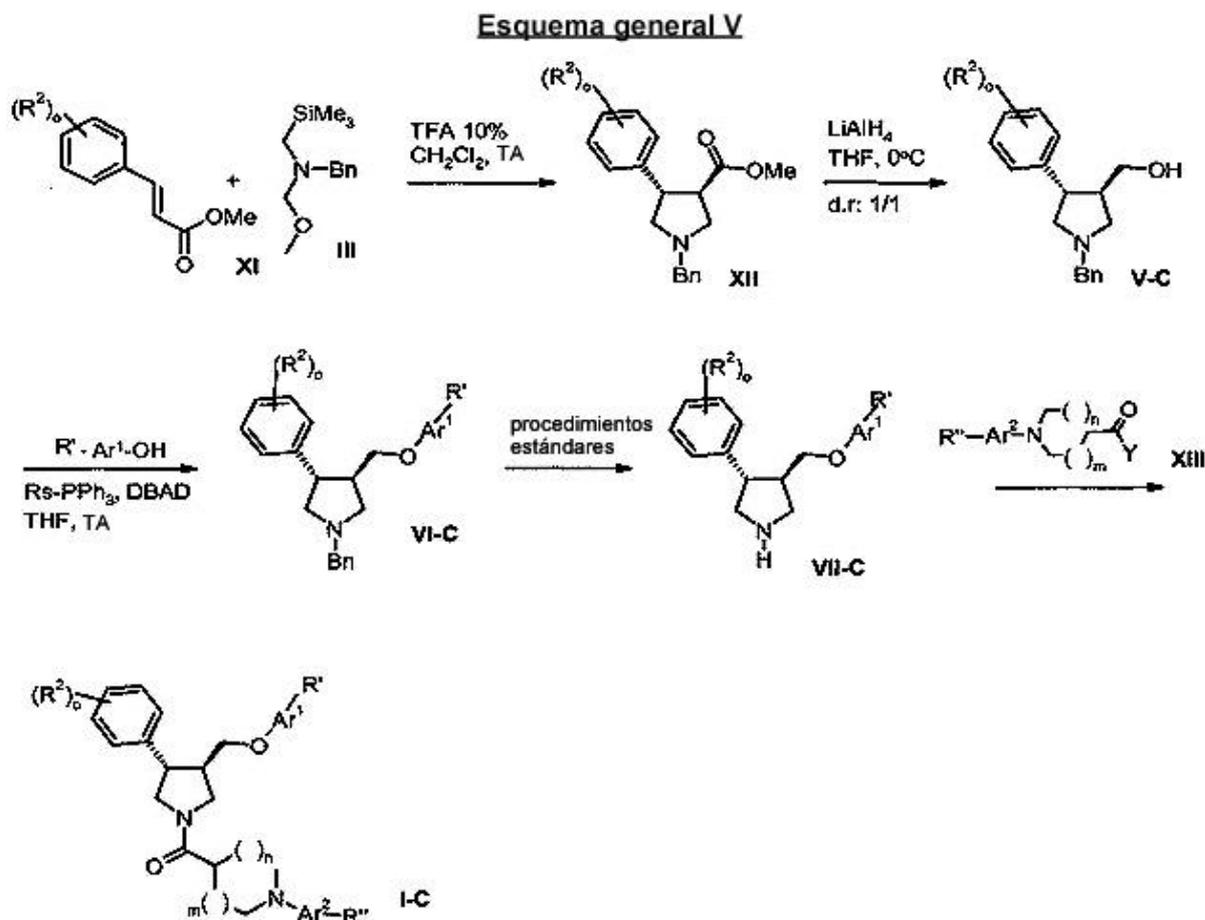
5

Esquema general IV

Un método alternativo para la preparación de intermediarios IV (con R1 es Me) se subraya en el Esquema 4. Una cicloadición 1,3-dipolar entre but-3-in-2-ona IX disponible comercialmente y la azometinilida generada *in situ* a partir de N-(metoximetil)-N-(fenilmetil)-N-(trimetilsilil)metilamina III en presencia de una cantidad catalítica de ácido, tal como TFA, proporcionó el derivado dihidropirrol X. Una adición 1,4 de un ácido borónico catalizada por un catalizador Rh(I), tal como Rh-acetilacetona-t-bis(etileno) en presencia de un ligando fosfina quirral, tal como (R) o (S)-BINAP proporcionó la pirrolidina IV disustituida ópticamente enriquecida. Se ha informado anteriormente de 1,4-arilación asimétrica catalizada por Rh (Tet. Lett. 45(16):3265, 2004).

10

15



Los derivados del tipo I-C con R¹ igual a H se prepararon mediante la ruta siguiente (Esquema 5). Las pirrolidinas 3,4-disustituidas XII se prepararon mediante una cicloadición 1,3-dipolar estereoespecífica entre los derivados (E)-3-fenil sustituido-etil-éster de ácido acrílico XI y la azometinilida generada *in situ* a partir de N-(metoximetil)-N-(fenilmetil)-N-(trimetilsilil)metilamina III en presencia de una cantidad catalítica de ácido, tal como TFA. La reducción de la fracción éster utilizando condiciones estándares, por ejemplo LiAlH₄, rindió el alcohol primario V-C. La reacción de Mitsunobu estándar con, por ejemplo, fenol, piridinol, pirimidinol, proporcionó el éter arílico VI-C. A continuación, se llevó a cabo la N-desbencilación selectiva utilizando varios procedimientos conocidos que son compatibles con los patrones de sustitución de los anillos aromáticos, proporcionando VII-C. Se obtuvieron los derivados finales I-C mediante un acoplamiento con un cloruro de ácido adecuado o ácido carboxílico XIII utilizando métodos conocidos.

PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

Tal como se ha indicado anteriormente, los compuestos de fórmula I y las sales de adición farmacéuticamente utilizables de los mismos presentan valiosas propiedades farmacológicas. Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son antagonistas de los receptores de la neuroquinina-3 (NK-3). Los compuestos se investigaron de acuerdo con los ensayos proporcionado posteriormente en la presente memoria.

20 Procedimiento experimental

Los compuestos se investigaron de acuerdo con los ensayos proporcionados posteriormente en la presente memoria.

25 Ensayo de unión competitiva de [³H]SR142801

Se llevó a cabo un experimento de unión de receptor de hNK3 utilizando [³H]SR142801 (nº de catálogo TRK1035, actividad específica: 74,0 Ci/mmol, Amersham, GE Healthcare UK Limited, Buckinghamshire, Reino Unido) y membranas aisladas a partir de células HEK293 que expresaban transitoriamente receptor de NK3 humano recombinante. Tras la descongelación, los homogenados de membranas se centrifugaron a 48.000xg durante 10 minutos a 4°C; los pellets se resuspendieron en el tampón de unión de Tris-HCl 50 mM, MnCl₂ 4 mM, fosforamidón 1 μM, tampón de unión de BSA, pH 7,4, hasta una concentración final de ensayo de 5 μg de proteína/pocillo. Para los experimentos de inhibición, las membranas de incubaron con [³H]SR142801 a una concentración igual al valor de K_D

5 del radioligando y 10 concentraciones del compuesto inhibidor (0,0003 a 10 mM) (en un volumen total de reacción de 500 µl) durante 75 minutos a temperatura ambiente (TA). Al final de la incubación, se filtraron las membranas sobre la unidad de filtración (microplaca blanca de 96 pocillos con filtro GF/C unido, preincubada durante 1 hora en PEI al 0,3% + BSA al 0,3%, Packard BioScience, Meriden, CT) con un recolector Filtermate 196 (Packard BioScience) y se lavó 4 veces con tampón Tris-HCl 50 mM helado, pH 7,4. Se midió la unión no específica en presencia de SB222200 10 µM para ambos radioligandos. Se realizó un recuento de la radioactividad sobre el filtro (5 minutos) en un contador de centelleo de microplacas Packard Top-count con corrección de extinción tras añadir 45 µl de microscint 40 (Canberra Packard S.A., Zürich, Suiza) y agitando durante 1 hora. Las curvas de inhibición se ajustaron según la ecuación de Hill: $y = 100/(1+(x/IC_{50})^{n_H})$, en la que n_H = factor de pendiente, utilizando el software Excel-fit 4 (Microsoft). Los valores de IC_{50} se derivaron de la curva de inhibición y los valores de la constante de afinidad (K_i) se calcularon utilizando la ecuación de Cheng-Prussoff: $K_i = IC_{50}/(1+[L]/K_D)$, en la que [L] es la concentración de radioligando y K_D es su constante de disociación en el receptor, derivada de la isoterma de saturación. Todos los experimentos se llevaron a cabo por duplicado y se calcularon las medias ± errores estándar (SEM) de los valores individuales de K_i .

15 Se muestran algunos resultados de compuestos con una buena afinidad para el receptor de hNK-3 en la Tabla 1, a continuación.

Tabla 1

Ejemplo	K_i (nM)	Ejemplo	K_i (nM)
1	0,4	12	2,1
2	1,9	13	0,7
3	2,1	14	1,2
4	0,8	15	0,5
5	0,4	16	0,8
6	0,5	17	1,5
7	1,2	18	3,1
8	1,3	19	1,2
9	0,5	20	0,9
10	6,1	21	2,8
11	0,5		

20 Los compuestos de fórmula I, así como las sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables de los mismos, pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo en la forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, por ejemplo en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración también puede llevarse a cabo rectalmente, por ejemplo en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo en forma de soluciones para inyección.

30 Los compuestos de fórmula I y las sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables de los mismos pueden procesarse con excipientes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes, para la producción de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Puede utilizarse lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sales del mismo, como excipientes para, por ejemplo, tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura.

35 Son excipientes adecuados para las cápsulas de gelatina blanda, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, etc.

Son excipientes adecuados para la preparación de soluciones y jarabes, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.

40 Son excipientes adecuados para soluciones para inyección, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.

Son excipientes adecuados para supositorios, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos, etc.

45 Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizadores, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para modificar la presión osmótica, tampones, agentes enmascaradores o antioxidantes. También pueden contener todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.

50 La dosis puede variar dentro de amplios límites y evidentemente se ajustará a los requisitos individuales en cada

caso particular. En general, en el caso de la administración oral, debería resultar apropiada una dosis diaria de entre aproximadamente 10 y 1.000 mg por persona de un compuesto de fórmula general I, aunque el límite superior anteriormente indicado también puede excederse en caso necesario.

5 Ejemplo A

Se prepararon tabletas de la composición siguiente del modo habitual:

	<u>mg/tableta</u>
Sustancia activa	5
Lactosa	45
Almidón de maíz	15
Celulosa microcristalina	34
Estearato de magnesio	1
Peso de la tableta	100

Ejemplo B

10 Se prepararon cápsulas de la composición siguiente:

	<u>mg/cápsula</u>
Sustancia activa	10
Lactosa	155
Almidón de maíz	30
Talco	5
Peso del relleno de la cápsula	200

La sustancia activa, la lactosa y el almidón de maíz en primer lugar se mezclaron en un mezclador y después en un aparato triturador. La mezcla se devuelve al mezclador, se añade el talco a la misma y se mezcla uniformemente. Se rellenan cápsulas de gelatina dura con la mezcla utilizando un aparato.

15

Ejemplo C

Se prepararon supositorios que presentaban la composición siguiente:

	<u>mg /supositorio</u>
Sustancia activa	15
Masa del supositorio	1285
Total	1300

20

La masa de supositorio se fundió en un recipiente de vidrio o de acero, se mezcló uniformemente y se enfrió hasta 45°C. A continuación, se añadió a la misma la sustancia activa en forma de polvos finos y se agitó hasta conseguir su total dispersión. La mezcla se vertió en moldes para supositorio de tamaño adecuado, se dejó que se enfriase, después se sacaron los supositorios de los moldes y se empaquetaron individualmente en papel de cera o en papel metálico.

25

Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención. Todas las temperaturas se proporcionan en grados centígrados.

30 Procedimiento general I: acoplamiento de amidas entre una pirrolidina VII y un ácido carboxílico XIII

A una solución bajo agitación de un derivado de ácido carboxílico (disponible comercialmente o conocido de la literatura o descrita posteriormente en la presente memoria) (1 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ se añadieron 1,3 mmoles de EDC, 1,3 mmoles de HOBT y Et₃N (1,3 mmoles). Tras una hora a TA, se añadió un intermediario pirrolidina de fórmula general (VII). La mezcla se agitó a TA durante la noche y después se vertió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo vacío. La cromatografía flash o HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título.

35

40 Procedimiento general II: Sustitución nucleofílica aromática

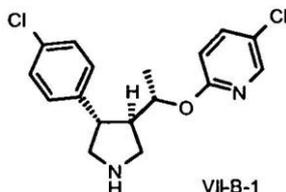
A una solución bajo agitación de una amina de tipo VIII (1 mmol) en DMF (5 ml) se añadió EtNiPr₂ (1,5 mmoles) y una cloropiridina, cloropirimidina o cloropiridazina sustituida (1,3 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 60°C hasta completarse la reacción (se realizó un seguimiento de la reacción mediante CCF o CL-EM). La mezcla de reacción se concentró al vacío, se introdujo en EtOAc y se lavó con H₂O varias veces. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío y después se purificó mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, rindiendo el producto del título.

45

Intermediarios pirrolidina de fórmula VII-B

Pirrolidina VII-B-1

5 5-Cloro-2-((S)-1-[(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etoxi)-piridina



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

10 A una solución de N-(metoximetil)-N-(fenilmetil)-N-(trimetilsilil)metilamina (9,76 g, 0,041 moles) en CH₂Cl₂ (40 ml) a 0°C, se añadió gota a gota durante un periodo de 5 minutos but-3-in-2-ona (2,0 g, 0,029 moles) seguido de ácido trifluoroacético (0,22 ml, 0,003 moles) (reacción muy exotérmica). Se retiró el baño de hielo tras 30 minutos y la solución se agitó a 25°C durante 2 h adicionales. A continuación, se concentró y se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, EtOAc/heptano 1:1), proporcionando 2,90 g (49%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. EM-EP m/e: 202,2 (M+H⁺).

b) 1-[(3R,4S)-1-Bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etanona (IV-1)

20 Se cargó un matraz de dos cuellos bajo argón con rodio(acac)bis-etileno (45 mg, 0,05 eq.), (R)-BINAP (110 mg, 0,05 eq.) y ácido 4-cloro-fenilborónico (1,20 g, 2,2 eq.). Se añadieron 100 ml de MeOH y 10 ml de H₂O, seguido de 1-(1-bencil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-etanona (0,70 g). La mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 8 horas, se enfrió hasta la TA y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash (SiO₂, EtOAc/heptano, 2:1) proporcionó 0,36 g (33 %) del producto del título en forma de un aceite amarillo pálido. EM-EP m/e: 314,0 (M+H⁺).

c) (S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etanol (V-A-1) y (R)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etanol (V-B-1)

25 A una solución de 1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etanona (0,52 g, 1,65 mmoles) en THF (20 ml) a 0°C se añadió en apertes LiAlH₄ (55 mg, 1,45 mmoles). Se continuó la agitación durante una hora y la mezcla de reacción se desactivó cuidadosamente mediante la adición de NH₄Cl acuoso, se concentró al vacío y el producto se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se separaron los dos diastereoisómeros mediante cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H, 1:1), rindiendo (R)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etanol (V-B-1) 0,24 g (46%) en forma de sólido blanco. EM-EP m/e: 316,4 (M+H⁺) y (S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etanol (V-A-1) 0,25 g (47%) en forma de un sólido blanco EM-EP m/e: 316,1 (M+H⁺).

d) 2-[(S)-1-[(3R,4S)-1-Bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etoxi]-5-cloropiridina (VI-B-1)

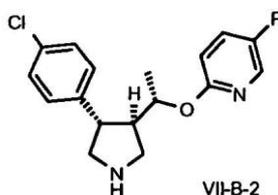
35 A una suspensión de PPh₃ (polímero PPh₃ unido, 3 mmoles PPh₃/g de resina) (0,44 g, 1,69 mmoles) en THF (50 ml) a 0°C se añadió 5-cloropiridin-2-ol (0,15 g, 1,15 mmoles) y después DBAD (0,28 g, 1,23 mmoles). Tras 5 minutos se añadieron (R)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etanol (0,25 g, 0,79 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA, se filtró sobre Celite y se concentró al vacío. La extracción con EtOAc/NaOH aq. 1 M, seguido de cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H, 1:3) rindió 0,22 g (65%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro. EM-EP m/e: 427,8 (M+H⁺).

e) 5-Cloro-2-[(S)-1-[(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etoxi]-piridina (VII-B-1)

45 A una solución de 2-[(S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etoxi]-5-cloropiridina (220 mg, 0,51 mmoles) disuelta en tolueno (5 ml) se añadieron 0,17 ml (1,53 mmoles) de clorofornato de 1-cloroetilo y 0,27 ml (1,53 mmoles) de base de Hunig. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante una hora. Tras enfriar hasta la TA, se eliminaron los volátiles al vacío y el producto en bruto se disolvió en MeOH (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 30 minutos y tras enfriar hasta la TA, se eliminaron los volátiles al vacío y el residuo se purificó directamente mediante cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 9:1), rindiendo 110 mg (62%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido. EM-EP m/e: 337,1 (M+H⁺).

Pirrolidina VII-B-2

55 2-[(S)-1-[(3R,4S)-4-(4-Clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etoxi]-5-fluoropiridina



a) 2-((S)-1-((3R,4S)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il)-etoxi)-5-fluoropiridina (VI-B-2)

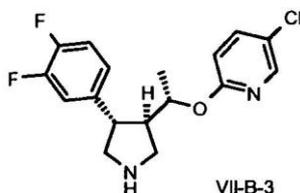
A una suspensión de PPh₃ (polímero PPh₃ unido, 3 mmoles PPh₃/g de resina) (0,914 g, 2,74 mmoles) en THF (15 ml) a 0°C se añadió 5-fluoropiridín-2-ol (0,215 g, 1,90 mmoles) y después DBAD (0,47 g, 2,02 mmoles). Tras 5 minutos se añadió (R)-1-((3R,4S)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il)-etanol (0,40 g, 1,26 mmoles; descrito anteriormente en la presente memoria). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA, se filtró sobre Celite y se concentró al vacío. La extracción con EtOAc/NaOH aq. 1 M, seguido de cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H, 1:3) rindió 0,315 g (44 %) del compuesto del título en forma de aceite incoloro. EM-EP m/e: 411,2 (M+H⁺).

b) 2-((S)-1-((3R,4S)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il)-etoxi)-5-fluoropiridina (VII-B-2)

A una solución de 2-((S)-1-((3R,4S)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il)-etoxi)-5-fluoropiridina (310 mg, 0,75 mmoles) disuelta en tolueno (5 ml) se añadieron 0,10 ml (0,98 mmoles) de clorofornato de 1-cloroetilo y 0,17 ml (0,98 mmoles) de base de Hunig. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante una hora. Tras enfriar hasta la TA, se eliminaron los volátiles al vacío y el producto en bruto se disolvió en MeOH (10 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 85°C durante 30 minutos y tras enfriar hasta la TA, se eliminaron los volátiles al vacío y el residuo se purificó directamente mediante cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 9:1), rindiendo 230 mg (85%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido. EM-EP m/e: 321,3 (M+H⁺).

Pirrolidina VII-B-3

5-Cloro-2-((S)-1-((3R,4S)-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-il)-etoxi)-piridina



a) 1-((3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-il)-etanol (IV-3)

Se cargó un matraz de dos cuellos bajo argón con rodio(acac)bis-etileno (0,239 g, 0,05 eq.), (R)-BINAP (0,575 g, 0,05 eq.) y ácido 3,4-difluoro-fenilborónico (7,3 g, 2,5 eq.). Se añadieron 400 ml de MeOH y 40 ml de H₂O, seguido de 1-((3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-il)-etanol (3,72 g). La mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 8 horas, se enfrió hasta la TA y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash (SiO₂, EtOAc/heptano, 2:1) proporcionó 2,31 g (40 %) del producto del título en forma de un aceite amarillo pálido. EM-EP m/e: 316,1 (M+H⁺).

b) (S)-1-((3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-il)-etanol (V-A-3) y (R)-1-((3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-il)-etanol (V-B-3)

A una solución de 1-((3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-il)-etanol (2,31 g, 7,32 mmoles) en THF (80 ml) a 0°C se añadió en partes LiAlH₄ (0,245 g, 6,44 mmoles). Se continuó la agitación durante una hora y la mezcla de reacción se desactivó cuidadosamente mediante la adición de NH₄Cl acuoso, se concentró al vacío y el producto se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo vacío. Se separaron los dos diastereoisómeros mediante cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H, 1:1), rindiendo (R)-1-((3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-il)-etanol (V-B-3) 0,98 g (42%) en forma de sólido blanco. EM-EP m/e: 318,1 (M+H⁺) y (S)-1-((3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-il)-etanol (V-A-3) 0,86 g (37%) en forma de un sólido blanco EM-EP m/e: 318,1 (M+H⁺).

c) 2-((S)-1-((3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-il)-etoxi)-5-cloropiridina (VI-B-3)

A una suspensión de PPh₃ (polímero PPh₃ unido, 3 mmoles PPh₃/g de resina) (1,78 g, 6,79 mmoles) en THF (20 ml) a 0°C se añadió 5-cloropiridín-2-ol (0,60 g, 4,63 mmoles) y después DBAD (1,14 g, 4,95 mmoles). Tras 5 minutos se añadió (R)-1-((3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-il)-etanol (0,98 g, 3,09 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA, se filtró sobre Celite y se concentró al vacío. La extracción con EtOAc/NaOH aq. 1 M, seguido de cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H, 1:3) rindió 0,917 g (69 %) del compuesto del título en forma de aceite incoloro. EM-EP m/e: 429,2 (M+H⁺).

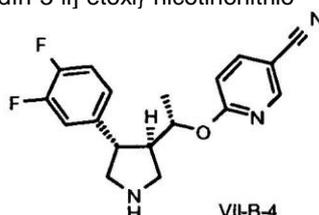
d) 5-Cloro-2-((S)-1-((3R,4S)-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-il)-etoxi)-piridina (VII-B-3)

A una solución de 2-((S)-1-((3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-il)-etoxi)-5-cloropiridina (917 mg, 2,13

mnoles) disuelta en tolueno (20 ml) se añadieron 0,69 ml (6,39 mmole) de clorofornato de 1-cloroetilo y 1,09 ml (6,39 mmole) de base de Hunig. La mezcla de reaccin se calentó a 100°C durante una hora. Tras enfriar hasta la TA, se eliminaron los volátiles al vacio y el producto en bruto se disolvió en MeOH (20 ml). La mezcla de reaccin se calentó a 85°C durante 30 minutos y tras enfriar hasta la TA, se eliminaron los volátiles al vacio y el residuo se purificó directamente mediante cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 9:1), rindiendo 464 mg (64%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido. EM-EP m/e: 339,1 (M+H⁺).

Pirrolidina VII-B-4

10 6-{{(S)-1-[(3R,4S)-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi}-nicotinonitrilo



a) 6-{{(S)-1-[(3R,4S)-1-Bencil-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi}-nicotinonitrilo (VI-B-4)

15 A una solucin bajo agitacin de 84 mg (0,26 mmole) de (S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidin-3-il]-etanol en DMF (10 ml) se aadió NaH (19 mg, 0,40 mmole). La mezcla de reaccin se agitó a la TA durante 30 minutos y después a 50°C durante 20 minutos. Una solucin de 6-cloro-nicotinonitrilo (45 mg, 0,32 mmole) en DMF (2 ml) se aadió gota a gota y se continuó la agitacin durante 3 horas a 50°C. La mezcla de reaccin se concentró al vacio. La extraccin con EtOAc/H₂O, seguido de cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/H, 1:3) rindió 66 mg (60%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro. EM-EP m/e: 420,3 (M+H⁺).

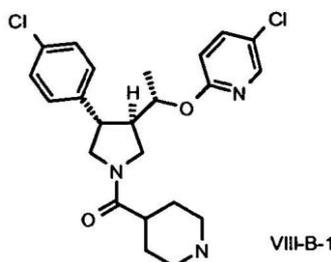
b) 6-{{(S)-1-[(3R,4S)-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi}-nicotinonitrilo (VII-B-4)

20 A una solucin de 6-{{(S)-1-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi}-nicotinonitrilo (66 mg, 0,16 mmole) disuelta en tolueno (2 ml) se añadieron 67 mg (0,47 mmole) de clorofornato de 1-cloroetilo y 61 mg (0,47 mmole) de base de Hunig. La mezcla de reaccin se calentó a 100°C durante una hora. Tras enfriar hasta la TA, se eliminaron los volátiles al vacio y el producto en bruto se disolvió en MeOH (10 ml). La mezcla de reaccin se calentó a 85°C durante 30 minutos y tras enfriar hasta la TA, se eliminaron los volátiles al vacio y el residuo se purificó directamente mediante cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 9:1), rindiendo 45 mg (85 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido. EM-EP (m/e): 330,3 (M+H⁺).

30 Intermediarios pirrolidina de fórmula VIII-B

Pirrolidina VIII-B-1

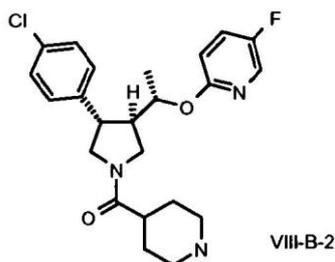
35 {{(3S,4S)-3-(4-Clorofenil)-4-[1-((S)-5-cloropiridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il]-piperidin-4-il}-metanona



40 A una solucin bajo agitacin de mono-*terc*-butil-éster de ácido piperidin-1,4-dicarboxílico (0,575 g, 2,51 mmole) en 10 ml de CH₂Cl₂ se añadieron 0,48 g (2,50 mmole) de EDC, 0,138 g (2,50 mmole) de HOBt y Et₃N (0,67 ml, 4,81 mmole). Tras una hora a TA, se aadió 5-cloro-2-{{(S)-1-[(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]-etoxi}-piridina (VII-B-1) (0,72 g, 1,92 mmole). La mezcla se agitó a TA durante la noche y después se vertió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo vacio. A continuacin, el residuo en bruto se disolvió en 20 ml de CH₂Cl₂ y se añadieron 5 ml de TFA. Tras una hora a TA, la reaccin se desactivó mediante la adicin de NaOH aq. 1 M (hasta pH=10) y el producto se extrajo con CH₂Cl₂. Se secaron las fases orgánicas agrupadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo vacio, rindiendo 0,70 g (81%) del compuesto del título en forma de una espuma blanca. EM-EP m/e: 448,1 (M+H⁺).

Pirrolidina VIII-B-2

50 {{(3S,4R)-3-(4-Clorofenil)-4-[1-((S)-5-fluoropiridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-1-il]-piperidin-4-il}-metanona

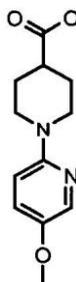


5 A una solución bajo agitación de mono-*terc*-butil-éster de ácido piperidín-1,4-dicarboxílico (33 mg, 0,14 mmoles) en 5 ml de CH₂Cl₂ se añadieron 28 mg (0,15 mmoles) de EDC, 20 mg (0,15 mmoles) de HOBt y Et₃N (39 µl, 0,27 mmoles). Tras una hora a TA, se añadió 2-((S)-1-[(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etoxi)-5-fluoropiridina (VII-B-2) (40 mg, 0,11 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante la noche y después se vertió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. A continuación, el residuo en bruto se disolvió en 5 ml de CH₂Cl₂ y se añadió 1 ml de TFA. Tras una hora a TA, la reacción se desactivó mediante la adición de NaOH aq. 1 M (hasta pH=10) y el producto se extrajo con CH₂Cl₂. Se secaron las fases orgánicas agrupadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo vacío, rindiendo 39 mg (81%) del compuesto del título en forma de una espuma blanca. EM-EP m/e: 432,3 (M+H⁺).

Ácido carboxílico XIII

15 Ácido XIII-1

Ácido 5'-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico

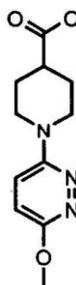


20 a) Etil-éster de ácido 5'-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico
A una solución bajo agitación de etil-éster de ácido piperidín-4-dicarboxílico (0,52 g, 3,34 mmoles) y 2-cloro-5-metoxipiridina en 10 ml de tolueno se añadieron 13 mg (0,057 mmoles) de acetato de Pd(II), 17 mg (0,027 mmoles) de BINAP y tBuOK (0,44 g, 3,90 mmoles). La mezcla se calentó a 120°C durante dos horas, se concentró al vacío y el residuo se purificó directamente mediante cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/heptano 1:2), rindiendo 0,17 g (24%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido. EM-EP m/e: 265,3 (M+H⁺).

30 b) Ácido 5'-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico
A una solución de etil-éster de ácido 5'-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico (0,17 g, 0,64 mmoles) en 5 ml de THF/MeOH/H₂O (1/1/1) se añadió LiOH·H₂O (54 mg, 1,28 mmoles). Tras 3 horas, la reacción se concentró al vacío, se introdujo en EtOAc, se lavó con NH₄Cl aq. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo vacío, rindiendo 60 mg (39%) del compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido. EM-EP m/e: 235,1 (M-H⁺).

35 Ácido XIII-2

Ácido 1-(6-metoxi-piridazín-3-il)-piperidín-4-carboxílico

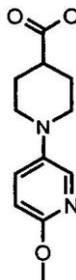


Mediante la utilización de un procedimiento similar al de la preparación de XIII-1, utilizando 3-cloro-6-metoxipiridazina se preparó ácido 1-(6-metoxipiridazin-3-il)-piperidín-4-carboxílico en forma de un sólido marrón. EM-EP m/e: 236,3 (M-H⁺).

5

Ácido XIII-3

Ácido 6'-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-carboxílico

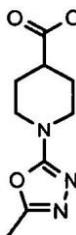


10

Mediante la utilización de un procedimiento similar al de la preparación de XIII-1, utilizando 5-cloro-2-metoxipiridina se preparó ácido 6'-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-carboxílico en forma de un sólido marrón. EM-EP m/e: 235,1 (M+H⁺).

15 Ácido XIII-4

Ácido 1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-carboxílico



20

a) Etil-éster de ácido 1-hidrazinocarbonil-piperidín-4-carboxílico

Una solución de trifosgeno (9,44 g, 31,8 mmoles) en THF (100 ml) se enfrió a 0°C y se añadió etil-éster de ácido piperidín-4-carboxílico (10,0 g, 63,6 mmoles) durante 15 minutos, manteniendo la temperatura entre 0°C y 5°C. A continuación, se añadió N,N-diisopropiletilamina (33 ml, 191 mmoles) durante 60 minutos. La suspensión se agitó durante 18 horas a ta. Se separó la suspensión mediante filtración y se lavó con THF (50 ml). El filtrado se transfirió a un embudo de adición y se añadió gota a gota durante 60 minutos a hidrazina monohidrato (9,3 ml, 191 mmoles) a una temperatura de entre 5°C y 10°C. La suspensión se agitó durante 3 h a 5°C. La mezcla de reacción se lavó dos veces con solución hipersalina (100 ml). Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc (100 ml). Se secaron las capas orgánicas agrupadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo vacío, rindiendo 13,4 g (98%) del producto del título en forma de un aceite marrón. EM-EP m/e: 216,3 (M+H⁺).

25

30

b) Etil-éster de ácido 1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-carboxílico

A una solución de etil-éster de ácido 1-hidrazinocarbonil-piperidín-4-carboxílico (215 mg, 0,999 mmoles) en THF (2 ml) se añadió anhídrido acético (188 ml, 2,00 mmoles). Tras agitar durante 5 minutos a ta, se añadió oxiclورو de fósforo (182 ml, 2,00 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 días a TA. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución 1 M de carbonato sódico (10 ml). La mezcla se diluyó con EtOAc (15 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml). Las capas orgánicas se lavaron con solución hipersalina (15 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. La cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/Hept., 1/1 a Hept./MeOH 9/1) rindió 48 mg (20%) del producto del título en forma de un aceite marrón pálido. EM (m/e): 240,3 [M+H]⁺.

35

40

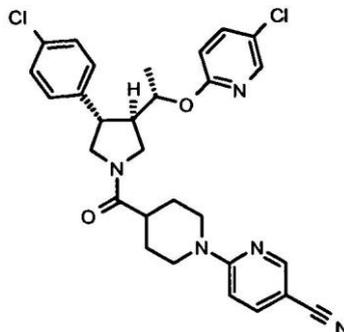
c) Ácido 1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-carboxílico

A una solución de etil-éster de ácido 1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-carboxílico (1,41 g, 5,89 mmoles) en etanol (5 ml) se añadió una solución 1 M de hidróxido sódico (5,9 ml, 5,9 mmoles). La solución se agitó durante 18 h a TA, y después se acidificó mediante la adición de una solución 1 M de ácido clorhídrico (5,9 ml). La mezcla de reacción se concentró al vacío. Tras la adición de Na₂SO₄, el residuo se suspendió en THF (20 ml), se separó mediante filtración y se lavó con THF y se secó al vacío. Se obtuvo el compuesto del título (0,72 g, 38%) en forma de sólido blanquecino. EM (m/e): 210,1 [M-H].

45

Ejemplo 1

{4-[(3S,4R)-3-(4-Clorofenil)-4-[1-((S)-5-cloropiridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo



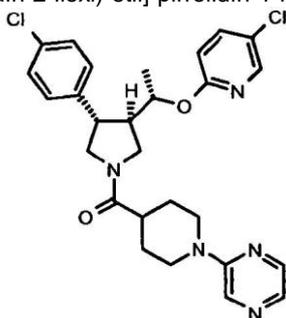
5 Acoplamiento de aminas según el procedimiento general I:

-Intermediario pirrolidina: 5-cloro-2-((S)-1-[(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etoxi)-piridina (VII-B-1),

-Ácido carboxílico: ácido 5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico (disponible comercialmente), EM-EP m/e: 550,4 (M+H⁺).

10 Ejemplo 2

{(3S,4R)-3-(4-Clorofenil)-4-[1-((S)-5-cloropiridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-il)-(pirazín-2-il-piperidín-4-il)-metanona



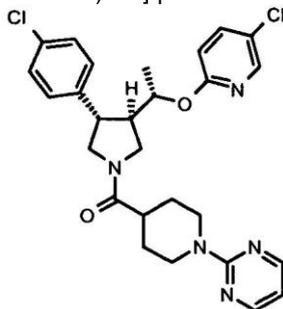
Acoplamiento de aminas según el procedimiento general I:

15 -Intermediario pirrolidina: 5-cloro-2-((S)-1-[(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etoxi)-piridina (VII-B-1),

-Ácido carboxílico: ácido 1-pirazín-2-il-piperidín-4-carboxílico (disponible comercialmente), EM-EP m/e: 526,2 (M+H⁺).

Ejemplo 3

20 {(3S,4R)-3-(4-Clorofenil)-4-[1-((S)-5-cloropiridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-il)-(1-pirimidín-2-il-piperidín-4-il)-metanona



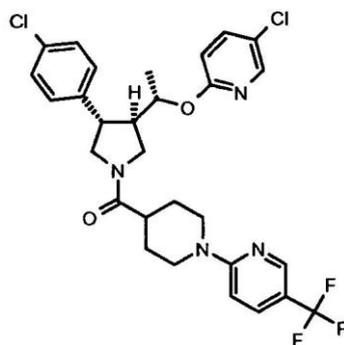
Acoplamiento de aminas según el procedimiento general I:

25 -Intermediario pirrolidina: 5-cloro-2-((S)-1-[(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etoxi)-piridina (VII-B-1),

-Ácido carboxílico: ácido 1-pirimidín-2-il-piperidín-4-carboxílico (disponible comercialmente), EM-EP m/e: 526,2 (M+H⁺).

Ejemplo 4

30 {(3S,4R)-3-(4-Clorofenil)-4-[1-(S)-5-cloropiridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-il)-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-metanona



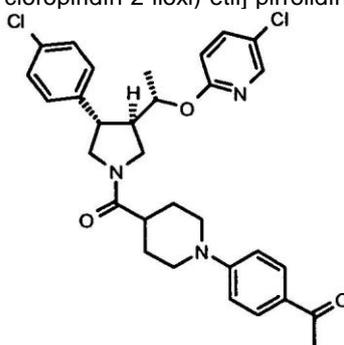
Acoplamiento de amidas según el procedimiento general I:

-Intermediario pirrolidina: 5-cloro-2-((S)-1-[(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etoxi)-piridina (VII-B-1),

5 -Ácido carboxílico: ácido 5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico (disponible comercialmente),
EM-EP m/e: 593,2 (M+H⁺).

Ejemplo 5

1-[4-(4-((3S,4R)-3-(4-clorofenil)-4-[1-(S)-5-cloropiridín-2-iloxi]-etil)-pirrolidín-1-carbonil)-piperidín-1-il]-fenil]-etanona



10

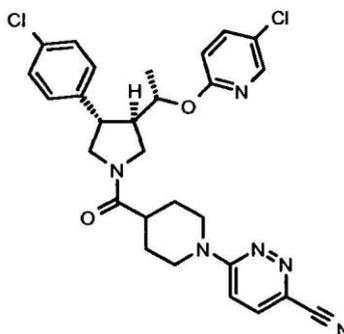
Acoplamiento de amidas según el procedimiento general I:

-Intermediario pirrolidina: 5-cloro-2-((S)-1-[(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etoxi)-piridina (VII-B-1),

15 -Ácido carboxílico: ácido 1-(4-acetil-fenil)-piperidín-4-carboxílico (disponible comercialmente), EM-EP m/e: 566,3
(M+H⁺).

Ejemplo 6

6-(4-((3S,4R)-3-(4-Clorofenil)-4-[1-((S)-5-cloropiridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-carbonil)-piperidín-1-il)-piridazín-3-carbonitrilo



20

Acoplamiento según el procedimiento general II:

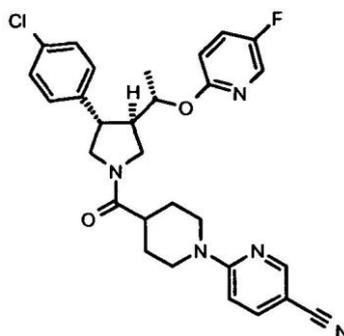
-Intermediario amina: ((3S,4R)-3-(4-clorofenil)-4-[1-((S)-5-cloropiridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-il)-piperidín-4-il-metanona (VII-B-1),

-Heteroarilo: 6-cloro-piridazín-3-carbonitrilo (disponible comercialmente),

25 EM-EP m/e: 551,3 (M+H⁺).

Ejemplo 7

4-[(3S,4R)-3-(4-Clorofenil)-4-[1-((S)-5-fluoropiridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo

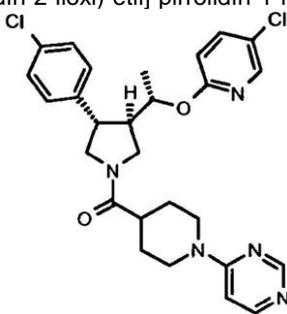


Acoplamiento de amidas según el procedimiento general I:

- 5 -Intermediario pirrolidina: 2-((S)-1-[(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etoxi)-5-fluoropiridina (VII-B-2),
 -Ácido carboxílico: ácido 5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipiridinil-4-carboxílico (disponible comercialmente), EM-EP m/e: 534,2 (M+H⁺).

Ejemplo 8

{(3S,4R)-3-(4-Clorofenil)-4-[1-((S)-5-cloropiridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-il}-(1-pirimidín-4-il-piperidín-4-il)-metanona



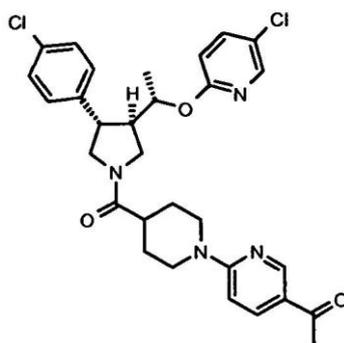
10

Acoplamiento según el procedimiento general II:

- 15 -Intermediario amina: {(3S,4R)-3-(4-clorofenil)-4-[1-((S)-5-cloropiridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-il}-piperidín-4-il-metanona (VII-B-1),
 -Heteroarilo: 4-cloropirimidina (disponible comercialmente), EM-EP m/e: 526,2 (M+H⁺).

Ejemplo 9

- 20 1-(4-[(3S,4R)-3-(4-Clorofenil)-4-[1-((S)-5-cloropiridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipiridinil-5'-il)-etanona

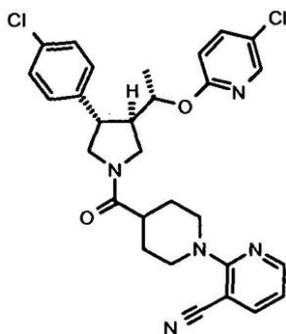


Acoplamiento según el procedimiento general II:

- 25 -Intermediario amina: {(3S,4R)-3-(4-clorofenil)-4-[1-((S)-5-cloropiridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-il}-piperidín-4-il-metanona (VII-B-1),
 -Heteroarilo: 1-(6-cloropiridín-3-il)-etanona (disponible comercialmente), EM-EP m/e: 567,2 (M+H⁺).

Ejemplo 10

- 30 {4-[(3S,4R)-3-(4-Clorofenil)-4-[1-((S)-5-cloropiridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipiridinil-3'-carbonitrilo

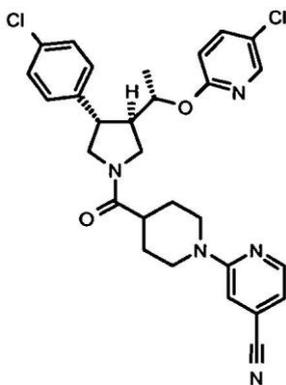


Acoplamiento según el procedimiento general II:

- 5 -Intermediario amina: {(3S,4R)-3-(4-clorofenil)-4-[1-((S)-5-cloropiridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-il}-piperidín-4-il-metanona (VII-B-1),
 -Heteroarilo: 2-cloro-nicotinonitrilo (disponible comercialmente),
 EM-EP m/e: 550,3 (M+H⁺).

Ejemplo 11

- 10 {4-[(3S,4R)-3-(4-Clorofenil)-4-[1-((S)-5-cloropiridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-carbonitrilo

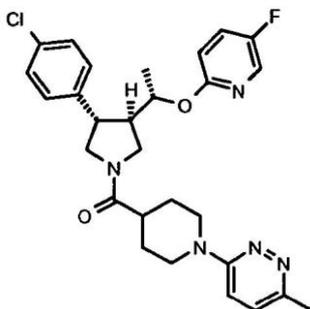


Acoplamiento según el procedimiento general II:

- 15 -Intermediario amina: {(3S,4R)-3-(4-clorofenil)-4-[1-((S)-5-cloropiridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-il}-piperidín-4-il-metanona (VII-B-1),
 -Heteroarilo: 2-cloro-isonicotinonitrilo (disponible comercialmente),
 EM-EP m/e: 550,3 (M+H⁺).

20 Ejemplo 12

- {(3S,4R)-3-(4-Clorofenil)-4-[1-((S)-5-fluoropiridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-il}-[1-(6-metil-piridazín-3-il)-piperidín-4-il]-metanona

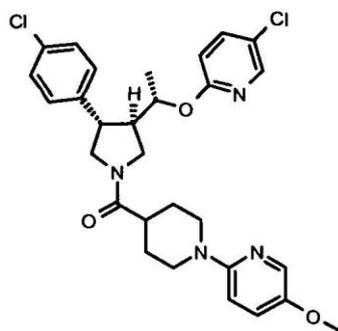


Acoplamiento de amidas según el procedimiento general I:

- 25 -Intermediario pirrolidina: 2-((S)-1-[(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etoxi)-5-fluoropiridina (VII-B-2),
 -Ácido carboxílico: ácido 1-(6-metil-piridazín-3-il)-piperidín-4-carboxílico (disponible comercialmente),
 EM-EP m/e: 524,3 (M+H⁺).

Ejemplo 13

- 30 {(3S,4R)-3-(4-Clorofenil)-4-[1-(S)-5-cloropiridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-il}-[5'-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-metanona



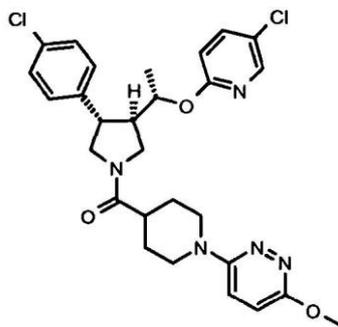
Acoplamiento de amidas según el procedimiento general I:

-Intermediario pirrolidina: 5-cloro-2-((S)-1-[(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etoxi)-piridina (VII-B-1),

-Ácido carboxílico: ácido 5'-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico (descrito anteriormente en la presente memoria, XIII-1),
EM-EP m/e: 555,2 (M+H⁺).

Ejemplo 14

{(3S,4R)-3-(4-Clorofenil)-4-[1-((S)-5-cloropiridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-il}-[1-(6-metoxi-piridazín-3-il-piperidín-4-il)-metanona



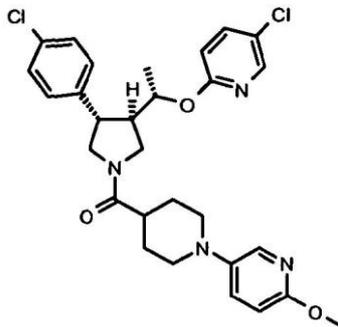
Acoplamiento de amidas según el procedimiento general I:

-Intermediario pirrolidina: 5-cloro-2-((S)-1-[(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etoxi)-piridina (VII-B-1),

-Ácido carboxílico: ácido 1-(6-metoxi-piridazín-3-il)-piperidín-4-carboxílico (descrito anteriormente en la presente memoria, XIII-2),
EM-EP m/e: 556,1 (M+H⁺).

Ejemplo 15

{(3S,4R)-3-(4-Clorofenil)-4-[1-(S)-5-cloropiridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-il)-(6'-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-il)-metanona



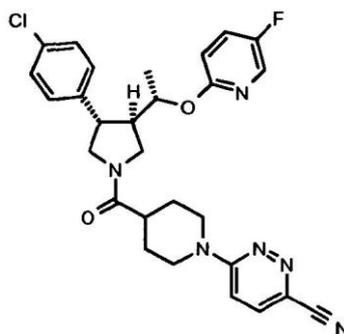
Acoplamiento de amidas según el procedimiento general I:

-Intermediario pirrolidina: 5-cloro-2-((S)-1-[(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etoxi)-piridina (VII-B-1),

-Ácido carboxílico: ácido 6'-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-carboxílico (descrito anteriormente en la presente memoria, XIII-3),
EM-EP m/e: 555,2 (M+H⁺).

Ejemplo 16

6-(4-((3S,4R)-3-(4-Clorofenil)-4-[1-((S)-5-fluoropiridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-carbonil)-piperidín-1-il)-piridazín-3-carbonitrilo



Acoplamiento según el procedimiento general II:

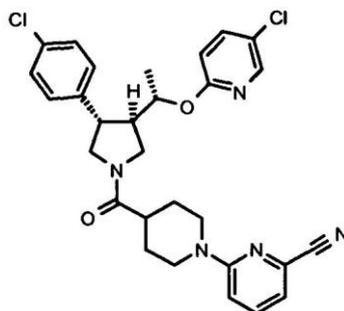
Intermediario amina: {(3S,4R)-3-(4-clorofenil)-4-[1-((S)-5-fluoropiridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-il]-piperidín-4-il-metanona (VIII-B-2)

- Heteroarilo: 6-cloro-piridazín-3-carbonitrilo (disponible comercialmente),
EM-EP m/e: 535,2 (M+H⁺).

5

Ejemplo 17

{4-[(3S,4R)-3-(4-Clorofenil)-4-[1-((S)-5-cloropiridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-6'-carbonitrilo



10

Acoplamiento según el procedimiento general II:

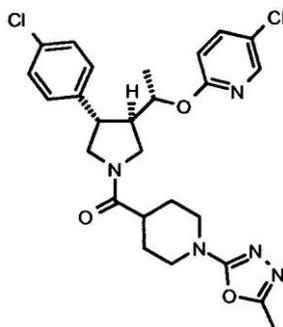
-Intermediario amina: {(3S,4R)-3-(4-clorofenil)-4-[1-((S)-5-cloropiridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-il]-piperidín-4-il-metanona (VII-B-1),

-Heteroarilo: 6-cloro-piridín-2-carbonitrilo (disponible comercialmente),
EM-EP m/e: 550,4 (M+H⁺).

15

Ejemplo 18

{(3S,4R)-3-(4-Clorofenil)-4-[1-((S)-5-cloropiridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-il]-[1-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-piperidín-4-il]-metanona



20

Acoplamiento de amidas según el procedimiento general I:

-Intermediario pirrolidina: 5-cloro-2-((S)-1-[(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etoxi)-piridina (VII-B-1),

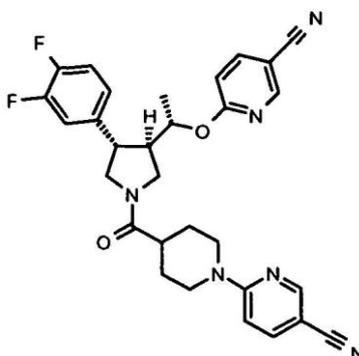
-Ácido carboxílico: ácido 1-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-piperidín-4-carboxílico (descrito anteriormente en la presente memoria, XIII-4),
EM-EP m/e: 530,1 (M+H⁺).

25

Ejemplo 19

4-[(3R,4S)-3-[1-((S)-5-Cianopiridín-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo

30

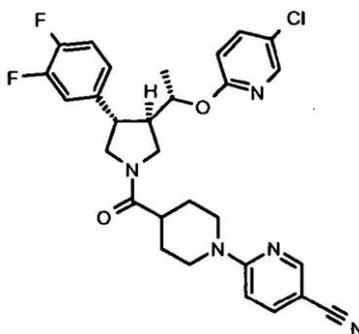


Acoplamiento de amidas según el procedimiento general I:

- 5 -Intermediario pirrolidina: 6-((S)-1-[(3R,4S)-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etoxi)-nicotinonitrilo (VII-B-4),
 -Ácido carboxílico: ácido 5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico (disponible comercialmente), EM-EP m/e: 542,4 (M+H⁺).

Ejemplo 20

- 10 4-[(3R,4S)-3-[1-((S)-5-cloropiridín-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo

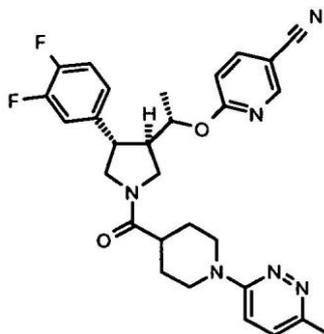


Acoplamiento de amidas según el procedimiento general I:

- 15 -Intermediario pirrolidina: 5-cloro-2-((S)-1-[(3R,4S)-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etoxi)-piridina (VII-B-3),
 -Ácido carboxílico: ácido 5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico (disponible comercialmente), EM-EP m/e: 552,0 (M+H⁺).

Ejemplo 21

- 20 6-((S)-1-[(3R,4S)-4-(3,4-Difluorofenil)-1-[1-(6-metil-piridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-etoxi)-nicotinonitrilo

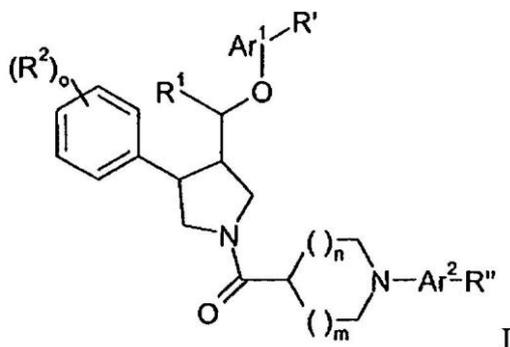


Acoplamiento de amidas según el procedimiento general I:

- 25 -Intermediario pirrolidina: 6-((S)-1-[(3R,4S)-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etoxi)-nicotinonitrilo (VII-B-4),
 -Ácido carboxílico: ácido 1-(6-metil-piridazín-3-il)-piperidín-4-carboxílico (disponible comercialmente), EM-EP m/e: 532,4 (M+H⁺).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula:



5 en la que:

R¹ es hidrógeno o alquilo-C₁₋₈,

R² es hidrógeno, alquilo-C₁₋₈, alquilo-C₁₋₈ sustituido con halógeno o es halógeno o CN, e independientemente, en caso de que o sea 2,

Ar¹ es arilo o heteroarilo,

10 Ar² es arilo o heteroarilo,

R'/R'' son, independientemente, hidrógeno, alquilo-C₁₋₈, alcoxi-C₁₋₈, halógeno, C(O)-alquilo-C₁₋₈, ciano o alquilo-C₁₋₈ sustituido con halógeno,

m es 0, 1 ó 2, en caso de que n sea 0,

m es 0 ó 1, en caso de que n sea 1,

15 n es 0 ó 1,

o es 1 ó 2,

en la que arilo es un radical hidrocarburo aromático cíclico que consiste de uno o más anillos fusionados que contienen 6 a 14 átomos de carbono, en los que por lo menos un anillo es de naturaleza aromática, y en la que heteroarilo es un radical hidrocarburo aromático cíclico que consiste de uno o más anillos fusionados que contienen 5 a 14 átomos anulares, en los que por lo menos un anillo es de naturaleza aromática, y que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de entre N, O o S, o sales farmacéuticamente activas, mezclas racémicas, enantiómeros, isómeros ópticos o formas tautoméricas de los mismos.

25 2. Compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1, en el que n y m son 1.

3. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 2, en el que tanto Ar¹ como Ar² son grupos piridinilo.

4. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 3, en el que los compuestos son:

30 4-((3S,4R)-3-(4-clorofenil)-4-[1-((S)-5-cloro-piridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-carbonil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo,

{(3S,4R)-3-(4-clorofenil)-4-[1-((S)-5-cloro-piridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-il)-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-metanona,

35 1-(4-((3S,4R)-3-(4-clorofenil)-4-[1-((S)-5-cloro-piridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-carbonil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il)-etanona,

4-((3S,4R)-3-(4-clorofenil)-4-[1-((S)-5-cloro-piridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-carbonil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-carbonitrilo,

{(3S,4R)-3-(4-clorofenil)-4-[1-((S)-5-cloro-piridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-il)-(5'-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-metanona,

40 {(3S,4R)-3-(4-clorofenil)-4-[1-((S)-5-cloro-piridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-il)-(6'-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-il)-metanona o

4-[1-((S)-5-cloro-piridín-2-iloxi)-etil]-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo.

45 5. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 2, en el que tanto Ar¹ es un grupo piridinilo y R² es fenilo.

6. Compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 5, siendo el compuesto:

1-[4-(4-((3S,4R)-3-(4-clorofenil)-4-[1-(S)-5-cloropiridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-carbonil)-piperidín-1-il)-fenil]-etanona.

50 7. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 2, en el que tanto Ar¹ es un grupo piridinilo y R² es un grupo piridazina.

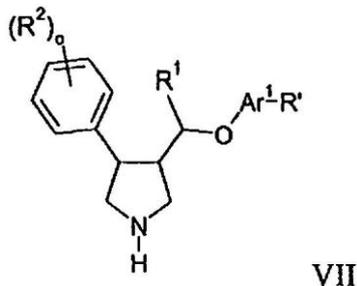
8. Compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 7, en el que los compuestos son:

6-(4-((3S,4R)-3-(4-clorofenil)-4-[1-((S)-5-cloro-piridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-carbonil)-piperidín-1-il)-piridazín-3-

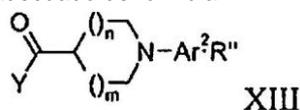
carbonitrilo o 6-(4-((3S,4R)-3-(4-clorofenil)-4-[1-((S)-5-fluoro-piridín-2-iloxi)-etil]-pirrolidín-1-carbonil)-piperidín-1-il)-piridazín-3-carbonitrilo.

9. Procedimiento para la preparación de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, comprendiendo el procedimiento:

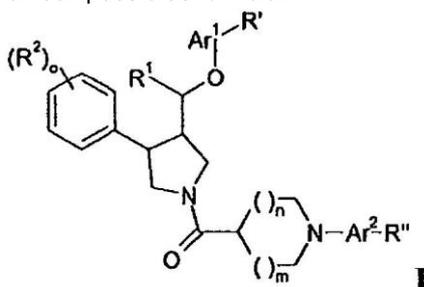
5 a) el acoplamiento de un compuesto de fórmula:



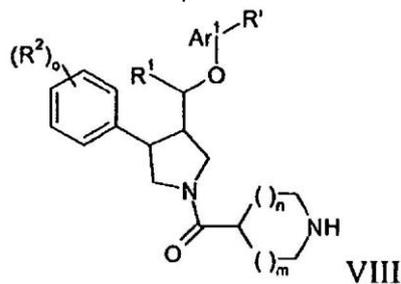
con un cloruro de ácido o ácido carboxílico adecuado de fórmula:



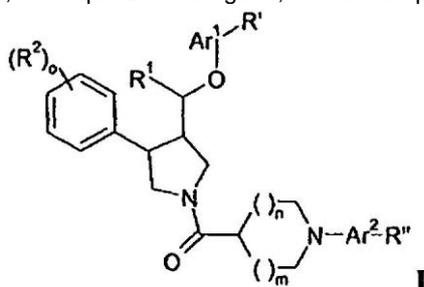
10 en la que Y es halógeno o hidroxilo, con un compuesto de fórmula:



en la que los sustituyentes R¹, R², R', R'', Ar¹ y Ar² y las definiciones de o, n y m son según se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



15 con un compuesto de fórmula R''-Ar²-Z, en el que Z es halógeno, con un compuesto de fórmula:



en la que los sustituyentes R¹, R², R', R'', Ar¹ y Ar² y las definiciones de o, n y m se han descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 ó, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

20 10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para la utilización como sustancia terapéuticamente activa.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a

8 y un portador terapéuticamente activo.

5 12. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la depresión, el dolor, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad o el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

10 13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para el tratamiento de la depresión, el dolor, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).