

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 446 644**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2010** **E 10713753 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2013** **EP 2417124**

54 Título: **Inhibidor de recaptación de serotonina y norepinefrina**

30 Prioridad:

09.04.2009 US 168079 P

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

10.03.2014

73 Titular/es:

ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US

72 Inventor/es:

DREYFUS, NICOLAS, JACQUES, FRANCOIS;
FILLA, SANDRA, ANN;
JOHANSSON, ANETTE, MARGARETA;
MASQUELIN, THIERRY, J.;
SHAH, JIKESH, ARVIND;
TROMICZAK, ERIC, GEORGE y
WALTER, MAGNUS, WILHELM

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 446 644 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

Inhibidor de recaptación de serotonina y norepinefrina

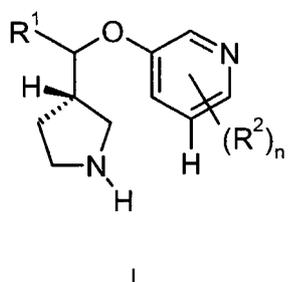
La serotonina y la norepinefrina han sido implicadas como moduladores de mecanismos analgésicos endógenos en rutas descendentes de dolor y los inhibidores de recaptación de la serotonina y la norepinefrina (SNRI) han
5 mostrado eficacia en el tratamiento de afecciones dolorosas crónicas, tales como dolor neuropático periférico y fibromialgia (Kroenke y cols. *Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews*, *General Hospital Psychiatry* 31 (2009) 206-219 (en línea en <http://www.sciencedirect.com>, accedida el 30 de marzo de 2009).

El documento WO 2008/023258 describe ciertos compuestos de 3-(pirid-3-iloximetil)-piperidina como inhibidores de
10 recaptación de monoamina (inhibidores de recaptación de serotonina y/o norepinefrina) para el tratamiento de un amplio intervalo de trastornos incluyendo dolor.

El documento US 20020151712 describe ciertos compuestos de éter 3-pirrolidinil-oxi-3'-piridílico como ligandos de receptor de acetilcolina incluyendo el tratamiento de dolor.

La presente invención proporciona compuestos de SNRI adicionales con mayor potencia y selectividad más alta por
15 recaptación de serotonina y norepinefrina que las referencias citadas anteriormente. Adicionalmente, ciertos de los presentes compuestos proporcionan un balance mejorado de actividad inhibitoria de recaptación de serotonina frente a norepinefrina comparado con las referencias citadas anteriormente. A saber, los compuestos de actividad dual anteriores tienen típicamente actividad inhibitoria de recaptación de serotonina mayor comparada también con actividad inhibitoria de recaptación de norepinefrina, mientras que ciertos de los compuestos actualmente
20 reivindicados tienen actividades duales significativamente más cercanas a los mismos niveles tanto para inhibición de recaptación de serotonina como para inhibición de recaptación de norepinefrina. Además, los compuestos de la presente invención proporcionan labilidad frente a ácidos reducida, lo que es en general una ventaja para exposiciones farmacológicas mejoradas así como para facilidad de formulación. Aún adicionalmente, ciertos de los compuestos de la presente invención proporcionan perfiles de degradación metabólica mejorados que son en general una ventaja para exposiciones terapéuticas mejoradas y pueden ser ventajosos en la reducción de
25 variabilidad farmacológica en una población de pacientes.

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I:



30 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en la que R¹ está seleccionada del grupo que consiste en n-propilo, isobutilo, cicloalquilo (C₃-C₄) y cicloalquil (C₃-C₄)-metilo; n es 1 o 2; y

cada R² está seleccionado independientemente del grupo que consiste en fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, ciclopropilmetoxi, trifluorometoxi, metilamino, ciclopropilamino y t-butilcarbonilamino, a
35 condición de que cuando n es 2, al menos uno de R² es fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, o etoxi.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica adaptada para el tratamiento de dolor crónico que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más excipientes, vehículos, o diluyentes del mismo. Realizaciones adicionales proporcionan una composición farmacéutica adaptada para el tratamiento de uno cualquiera de dolor neuropático periférico, fibromialgia, dolor asociado con fibromialgia y dolor inflamatorio, como por ejemplo polimialgia, artritis reumatoide, u osteoartritis, que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más excipientes, vehículos, o diluyentes de los
45 mismos.

La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo para usar en terapia. Dentro de este aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de dolor crónico en mamíferos, particularmente seres humanos. Realizaciones adicionales de este aspecto de la invención incluyen una cualquiera de las siguientes: un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de dolor crónico; un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de dolor neuropático periférico diabético; un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de fibromialgia; un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de dolor asociado con fibromialgia; un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de dolor inflamatorio; un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de polimialgia; un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de artritis reumatoide; y un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de osteoartritis.

Otro aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de dolor crónico. Las realizaciones particulares de este aspecto incluyen el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de dolor neuropático periférico diabético; uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de fibromialgia; uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de dolor asociado con fibromialgia; uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de dolor inflamatorio; uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de polimialgia; uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de artritis reumatoide; y uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de osteoartritis.

Los compuestos de la presente invención son bases y de acuerdo con ello reaccionan con un número de ácidos orgánicos e inorgánicos para formar sales farmacéuticamente aceptables y la presente invención incluye las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de Fórmula I. El término "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier sal de un compuesto de Fórmula I que es sustancialmente no tóxico para organismos vivos. Tales sales incluyen aquellas enumeradas en *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2-19 (1977), que se conocen por el experto en la técnica.

El dolor persistente está causado por procedimientos patológicos crónicos en estructuras somáticas o vísceras, o por disfunción prolongada y algunas veces permanente del sistema nervioso periférico o central, o por ambas cosas. La inflamación persistente, el daño tisular o el daño nervioso, da como resultado hiperexcitabilidad de neuronas del asta dorsal en la médula espinal, un proceso también conocido como sensibilización central. La sensibilización central está caracterizada por capacidad de respuesta alterada de las neuronas del asta dorsal, la expansión de los campos receptivos y la plasticidad de las conexiones neuronales en las rutas de transmisión de dolor. Estos procesos conducen a actividad neuronal incrementada en rutas de dolor ascendentes y sitios supraespinales y/o a disfunción/desinhibición de los mecanismos inhibidores descendentes de dolor espinales y supraespinales endógenos.

La sensibilización central y la desinhibición pueden producir una afección en curso de dolor persistente, espontáneo así como una sensibilidad incrementada a estímulos dolorosos (hiperalgesia) o a experiencia dolorosa de estímulos mecánicos o térmicos normalmente no dolorosos (alodinia). C.J. Woolf, *Pain: Moving from Symptom Control toward Mechanism-Specific Pharmacologic Management*, *Annals of Internal Medicine*, 140, 441-451 (2004). Se postula que estos procesos subyacen a diversos tipos de dolor persistente o crónico, incluyendo dolor neuropático (incluyendo neuropatía diabética, dolor neuropático infeccioso asociado con SIDA, síndromes del túnel carpiano no quirúrgicos, neuralgia postherpética, radiculopatías cervicales, torácicas y lumbosacras, neuralgia trigeminal, síndromes de dolor regional I y II, dolor neuropático inducido por quimioterapia y síndromes de dolor neuropático centrales incluyendo daño de la médula espinal, esclerosis múltiple o dolor relacionado con apoplejía), dolor inflamatorio (incluyendo polimialgia, artritis reumatoide y osteoartritis) y dolor no inflamatorio no neuropático (incluyendo síndrome de fatiga crónica, dolor de espalda crónico sin radiculopatía, fibromialgia, dolores de cabeza de tipo tensión crónica, trastornos intestinales inflamatorios, síndrome del intestino irritable, daños de latigazo cervical, dolor pélvico crónico incluyendo cistitis intersticial y trastorno de la articulación temporomandibular (TMJD)).

El reconocimiento de la correlación entre la desinhibición y un desequilibrio de serotonina y norepinefrina en rutas inhibitorias de dolor endógeno condujeron a la evaluación exitosa de inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina en el tratamiento de afecciones de dolor crónico en el hombre. Por lo tanto, como inhibidores de actividad dual tanto de recaptación de serotonina como de recaptación de norepinefrina, los compuestos de Fórmula I son útiles para el tratamiento de dolor crónico, incluyendo dolor neuropático periférico diabético y fibromialgia, en mamíferos. En una realización preferida, el mamífero es un ser humano. Además, los compuestos de Fórmula I son útiles para el tratamiento de trastornos depresivos (incluyendo trastorno depresivo principal), trastornos de ansiedad

(incluyendo trastorno de ansiedad generalizado) e incontinencia (tal como incontinencia de urgencia, incontinencia de estrés e incontinencia de tipo mixto). (Orjales y cols., *Journal of Medicinal Chemistry*, 46 (25), 5512-5532 (2003); Fish y cols., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 17, 2022-2025 (2007)).

Las abreviaturas usadas en el presente documento se definen como sigue:

- 5 "HPLC" quiere decir cromatografía líquida de alta resolución.
 "EM (ES+)" quiere decir espectroscopía de masas usando ionización por electropulverizador.
 "MTBE" quiere decir éter metil terc-butílico.
 "RMN" quiere decir resonancia magnética nuclear.
 "THF" quiere decir tetrahidrofurano.
- 10 "EtOAc" quiere decir acetato de etilo.
 "MeOH" quiere decir metanol.
 "DMSO" quiere decir dimetilsulfóxido.
 "Columna SCX" quiere decir columna de intercambio catiónico fuerte.
 "Pd(OAc)₂" quiere decir acetato de paladio (II).
- 15 "DMF" quiere decir dimetilformamida.
 "n-BuLi" quiere decir n-butillitio.
 "MeOAc" quiere decir acetato de metilo.
 "(S)-Ru(OAc)₂T-BINAP" quiere decir diacetato de [(SH)-2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-1,1'-binaftil]rutenio (II)
 "DMA" quiere decir dimetilacetamida.
- 20 "XRD" quiere decir difracción de rayos X.
 "TOCSY" quiere decir Espectroscopía de Correlación Total.
 "SERT" quiere decir transportador de serotonina.
 "hSERT" quiere decir transportador de serotonina humana.
 "Net" quiere decir transportador de norepinefrina.
- 25 "hNet" quiere decir transportador de norepinefrina humana.
 "DAT" quiere decir transportador de dopamina.
 "hDAT" quiere decir transportador de dopamina humana.
 "HEPES" quiere decir ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico.
 "EEM" quiere decir errores estándar de media.
- 30 "PCA" quiere decir para-cloroanfetamina.
 "a-MMT" quiere decir alfa-metil-m-tirosina.
 "CI₅₀" quiere decir la mitad de la concentración inhibitoria máxima.
 "DE₅₀" quiere decir dosis efectiva.

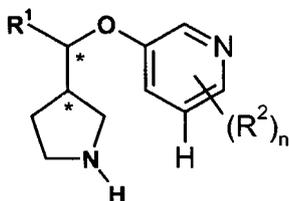
Los compuestos preferidos de la presente invención son compuestos en los que:

- 35 1) R¹ es n-propilo o isobutilo (es decir 2-metilpropil-);
 2) R¹ is isobutilo (es decir 2-metilpropil-);
 3) R¹ es n-propilo;

- 4) R¹ es cicloalquilo (C₃-C₄) o cicloalquil (C₃-C₄)-metil-;
- 5) R¹ es ciclopropilo o ciclopropilmetilo;
- 6) R¹ es ciclobutilo o ciclobutilmetilo;
- 5 7) cada R² está seleccionado independientemente de cloro, bromo, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, ciclopropilmetiloxi y trifluorometoxi;
- 8) cada R² está seleccionado independientemente de cloro, bromo, metilo, etilo y metoxi;
- 9) cada R² está seleccionado independientemente de cloro, metilo y metoxi;
- 10) cada R² está seleccionado independientemente de metilo, etilo y metoxi;
- 10 11) R¹ es isobutilo y cada R² está seleccionado independientemente de cloro, bromo, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, ciclopropilmetiloxi y trifluorometoxi;
- 12) R¹ es isobutilo y cada R² está seleccionado independientemente de cloro, bromo, metilo, etilo y metoxi;
- 13) R¹ es isobutilo y cada R² está seleccionado independientemente de cloro, metilo y metoxi;
- 14) R¹ es isobutilo y cada R² está seleccionado independientemente de metilo, etilo y metoxi;
- 15 15) R¹ es n-propilo y cada R² está seleccionado independientemente de cloro, bromo, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, ciclopropilmetiloxi y trifluorometoxi;
- 16) R¹ es n-propilo y cada R² está seleccionado independientemente de cloro, bromo, metilo, etilo y metoxi;
- 17) R¹ es n-propilo y cada R² está seleccionado independientemente de cloro, metilo y metoxi;
- 18) R¹ es n-propilo y cada R² está seleccionado independientemente de metilo, etilo y metoxi;
- 20 19) R¹ es cicloalquilo (C₃-C₄) o cicloalquil (C₃-C₄)-metil- y cada uno de R² está independientemente seleccionado de cloro, bromo, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, ciclopropilmetiloxi y trifluorometoxi;
- 20) R¹ es cicloalquilo (C₃-C₄) o cicloalquil (C₃-C₄)-metil- y cada uno de R² está independientemente seleccionado de cloro, bromo, metilo, etilo y metoxi;
- 21) R¹ es cicloalquilo (C₃-C₄) o cicloalquil (C₃-C₄)-metil- y cada uno de R² está independientemente seleccionado de cloro, metilo y metoxi;
- 25 22) R¹ es cicloalquilo (C₃-C₄) o cicloalquil (C₃-C₄)-metil-, n es 1 o 2 y cada R² está independientemente seleccionado de metilo, etilo y metoxi;
- 23) R¹ es ciclopropilo o ciclopropilmetilo, n es 1 o 2 y cada R² está independientemente seleccionado a partir de cloro, bromo, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, ciclopropilmetiloxi y trifluorometoxi;
- 30 24) R¹ es ciclopropilo o ciclopropilmetilo, n es 1 o 2 y cada R² está independientemente seleccionado de cloro, bromo, metilo, etilo y metoxi;
- 25) R¹ es ciclopropilo o ciclopropilmetilo, n es 1 o 2 y cada R² está independientemente seleccionado de cloro, metilo y metoxi;
- 35 26) R¹ es ciclopropilo o ciclopropilmetilo, n es 1 o 2 y cada R² está independientemente seleccionado de metilo, etilo y metoxi;
- 27) R¹ es ciclopropilo o ciclopropilmetilo, n es 1 o 2 y cada R² está independientemente seleccionado de cloro, bromo, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, ciclopropilmetiloxi y trifluorometoxi;
- 28) R¹ es ciclopropilo o ciclopropilmetilo, n es 1 o 2 y cada R² está independientemente seleccionado de cloro, bromo, metilo, etilo y metoxi;
- 40 29) R¹ es ciclobutilo o ciclobutilmetilo, n es 1 o 2 y cada R² está independientemente seleccionado de cloro, metilo y metoxi;
- 30) R¹ es ciclobutilo o ciclobutilmetilo, n es 1 o 2 y cada R² está independientemente seleccionado de metilo, etilo y metoxi;
- 31) Para cada una de las realizaciones enumerada anteriormente de 7 a 30, los compuestos adicionalmente preferidos son aquellos en los que n es 2 y los sustituyentes R² están sustituidos en las posiciones 2 y 6.

Un compuesto particularmente preferido de la presente invención es (3S)-3-((S)1-(6-metoxi-2-metil-3-piridiloxi)-3-metil-butil)-pirrolidina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como por ejemplo la sal de L-tartrato y/o de D-tartrato, según se ejemplifica en los ejemplos 19, 19A y 19B.

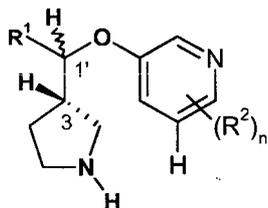
No hay centros quirales en los compuestos de Fórmula I, cada uno de los cuales está marcado con "*" más adelante:



5

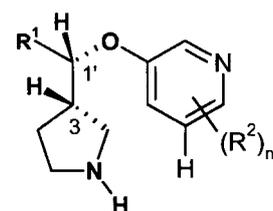
Los compuestos de Fórmula I pueden, por lo tanto, existir en una diversidad de configuraciones estereoisómeras, tales como un racemato, así como los diastereómeros y enantiómeros. La actividad de los compuestos está mejorada significativamente por compuestos en los que el centro quiral en la posición 3 del anillo de pirrolidina existe en la configuración absoluta "S" según se requiere en la Fórmula I. Los compuestos pueden tener el centro quiral en la posición 1' de la cadena adjunta bien en la configuración absoluta "R", bien en la configuración absoluta "S", o bien en cualquier mezcla de las mismas.

10



15

En general, los compuestos estereoquímicamente puros se prefieren por encima de los racematos. En general un estereoisómero tiene actividad potenciada por encima del otro. Los compuestos preferidos son aquellos con centros quirales en la configuración absoluta "S":



20

Los estereoisómeros y enantiómeros específicos del compuesto de Fórmula I se pueden preparar por alguien de habilidad ordinaria en la técnica utilizando técnicas y procedimientos bien conocidos, tales como aquellos divulgados por J. Jacques y cols., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981 y E.L. Eliel y S.H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", (Wiley-Interscience 1994) y Solicitud de Patente Europea N.º: EP-A-838448, publicada el 29 de abril, 1998. Ejemplos de resoluciones incluyen técnicas de recristalización o de cromatografía quiral.

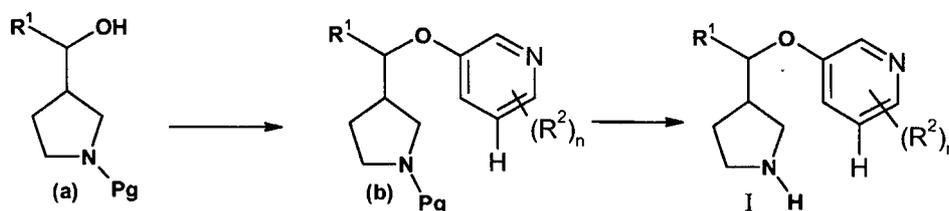
25

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas de síntesis mediante procedimientos bien conocidos y apreciados en la técnica. Se conocen bien en la técnica condiciones de reacción adecuadas para las etapas de estos esquemas y las sustituciones apropiadas de los disolventes y correactivos están dentro de la habilidad en la técnica. Del mismo modo, los expertos en la técnica apreciarán que se pueden aislar y/o purificar intermedios sintéticos por diversas técnicas bien conocidas según sea necesario o deseado y que, frecuentemente, se podrán usar diversos intermedios directamente en etapas de síntesis subsiguientes con poca o ninguna purificación. Además, el experto en la técnica apreciará que, en algunas circunstancias, el orden en que se introducen los restos no es crítico. El orden concreto de las etapas necesarias para producir los compuestos de la presente invención depende del compuesto en particular que se esté sintetizando, del compuesto de partida y de la responsabilidad relativa de los sustituyentes seleccionados, como se aprecia bien por el químico experto. Los sustituyentes R¹ and R², a menos que se indique lo contrario, son como se han definido previamente y todos los reactivos se conocen bien y se aprecian bien en la técnica. Pg es un grupo protector de nitrógeno, tal como aquellos bien conocidos en la técnica (véase Wuts y Greene, Greene's Protective

35

Groups in Organic Synthesis, 4^a Ed., Capítulo 7, John Wiley and Sons Inc., (2007).

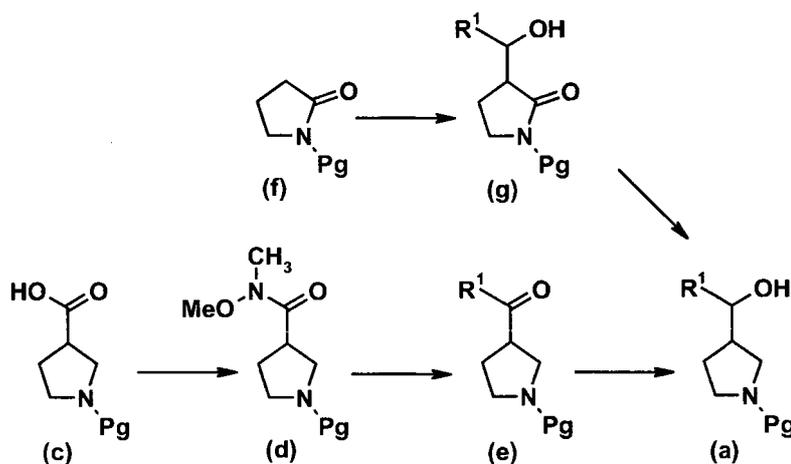
Esquema 1



5 El alcohol de partida (a) se hace reaccionar con una base adecuada tal como hidruro de sodio y un fluoruro de sodio apropiadamente sustituido en un disolvente adecuado, tal como dimetilsulfóxido, a temperatura elevada para proporcionar el éter (b). Alternativamente, el alcohol (a) se puede hacer reaccionar con una piridina apropiadamente sustituida en condiciones de Mitsunobu estándar para proporcionar el éter (b). El éter (b) se desprotege después en condiciones bien conocidas para el experto en la técnica para proporcionar el compuesto de Fórmula I. (Por ejemplo, véase: Greene y Wuts, *supra*). La amina resultante puede tratarse después con ácidos farmacéuticamente aceptables, tales como ácido L-tartárico, ácido D-tartárico, o HCl, en un disolvente adecuado, tal como metanol, para proporcionar las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I.

10 El alcohol (a) requerido se puede preparar como se describe en el siguiente esquema donde R¹, R² y Pg son según se definen anteriormente.

Esquema 2

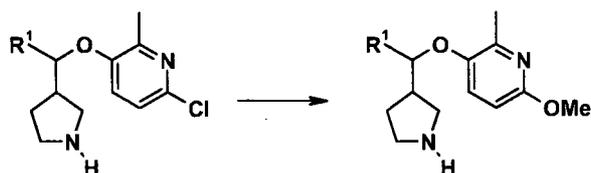


15 Un ácido pirrolidina-3-carboxílico N-protegido (c) se hace reaccionar con N,O-dimetilhidroxilamina en condiciones de acoplamiento de amidas estándar para proporcionar la amida de Weinreb (d). Esta amida se hace reaccionar con un nucleófilo organometálico adecuado proporcionando la cetona (e). La reducción de la cetona (e) en condiciones convencionales, tal como con borohidruro de sodio en metanol, proporcionó el alcohol (a). Alternativamente, una 2-pirrolidinona (f) N-protegida se puede tratar con una base adecuada, tal como bis(trimetilsilil)amida de litio en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano y el anión resultante se hace reaccionar con un aldehído para proporcionar el producto de adición (g). El resto de amida se reduce en condiciones convencionales, tales como por reacción con sulfuro de boro-metilo en tetrahidrofurano a temperatura elevada para proporcionar alcohol (a).

20 La introducción de grupo 6-metoxi en derivados de 6-metoxi-2-metil-3-piridiloxipirrolidina puede llevarse a cabo sobre la amina libre de los derivados de 6-cloro-2-metil-3-piridiloxi correspondientes por desplazamiento nucleófilo del cloro por un metóxido en condiciones de sustitución aromática nucleófila estándar para proporcionar el compuesto deseado según se muestra en el Esquema 3.

30

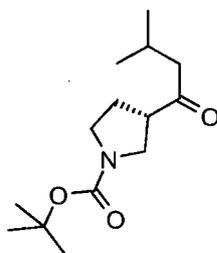
Esquema 3



5 En las siguientes preparaciones y ejemplos, la designación (mezcla S) se toma para representar un intermedio o compuesto de Fórmula I en el que el centro quiral en la posición 3 del anillo pirrolidina está en la configuración absoluta "S" y el segundo centro quiral (referido como 1' anterior) es una mezcla de "S" y "R". La designación (S-1) se toma para representar que el intermedio o compuesto de Fórmula I correspondiente bien es el primer enantiómero que eluye o bien se deriva del primer enantiómero que eluye cuando la mezcla de enantiómeros se separó por cromatografía. De forma similar, la designación (S-2) se toma para representar que el intermedio o compuesto de Fórmula I correspondiente bien es el segundo enantiómero que eluye o bien se deriva del segundo enantiómero que eluye cuando la mezcla de enantiómeros se separó por cromatografía. La designación (D1) se toma para representar un intermedio o compuesto de Fórmula I que es, o que se deriva de, el diastereómero que eluye primero cuando los diastereómeros se separaron por cromatografía. Asimismo, la designación (D2) se toma para representar un intermedio o compuesto de Fórmula I que es, o que se deriva de, el diastereómero que eluye segundo cuando los diastereómeros se separaron por cromatografía. Las designaciones (D1-E1) y (D1-E2) se toman para representar un intermedio o compuesto de Fórmula I que es, o que se deriva de, el primero y el segundo enantiómeros que eluyen, respectivamente, del diastereómero que eluye primero. Asimismo, las designaciones (D1-E1) y (D1-E2) se toman para representar un intermedio o compuesto de Fórmula I que es, o que se deriva de, el primero y el segundo enantiómeros que eluyen, respectivamente, del diastereómero que eluye segundo. La excepción de estas reglas generales es cuando una reacción de Mitsunobu se ha emprendido con alcohol (a) conduciendo a inversión de la configuración del carbón 1'. En esos ejemplos la designación de un alcohol de partida de (S-1) da como resultado un producto (S-2) y un alcohol de partida (D1) da como resultado un producto de (D2).

Las siguientes Preparaciones y Ejemplos son ilustrativos de los procedimientos útiles para la síntesis de los compuestos de la presente invención. Los nombres para muchos de los compuestos ilustrados en las preparaciones y ejemplos se proporcionan a partir de estructuras dibujadas con ChemDraw Ultra 10.0.

Preparación 1: Éster terc-butílico de ácido (S)-3-(3-metilbutanoil)pirrolidina-1-carboxílico



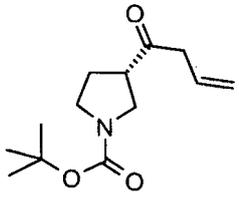
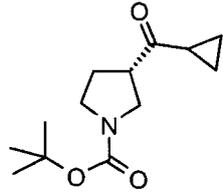
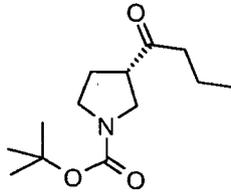
Éster terc-butílico de ácido (S)-3-(metoxi(metil)carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico

30 Añadir 1,1'-carbodiimidazol (414,33 g, 2,56 mol) parte a parte con una solución agitada de ácido (S)-N-terc-butoxicarbonilpirrolidina-3-carboxílico (500 g, 2,32 mol) en diclorometano (5,81 l) y agitar a temperatura ambiente en nitrógeno durante 1 hora. Añadir clorhidrato de N,O-di-metilhidroxilamina (253,04 g, 2,56 mol) y agitar a temperatura ambiente durante 48 horas. Desactivar la reacción con HCl 1 N y extraer con acetato de etilo (2X). Lavar los extractos orgánicos combinados con NaHCO₃ saturada y salmuera. Secar (MgSO₄), filtrar y concentrar a presión reducida proporcionando 535 g (al 89 %) del compuesto del título. EM (m/z) 203 (M-55).

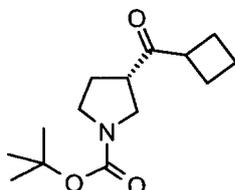
35 Adición de Grignard a amida de Weinreb

Añadir una solución de bromuro de isobutilmagnesio (2,0 M en tetrahydrofurano (THF), 63,47 ml, 126,94 mmol) en THF (50 ml) gota a gota a una solución agitada de éster terc-butílico de ácido (S)-3-(metoxi(metil)carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico (21,86 g, 84,62 mmol) en THF (400 ml) mantenida en nitrógeno a -7 °C. Agitar una hora a -5 °C permite después que la reacción se caliente a temperatura ambiente y continúe agitándose durante toda una noche. Añadir cloruro de amonio acuoso saturado y extraer con acetato de etilo (2X). Secar (MgSO₄), filtrar y concentrar a presión reducida. Purificar el residuo por cromatografía en gel de sílice, eluir con acetato de etilo (EtOAc) en hexano, (gradiente al 0-20 %) para proporcionar 21,6 g (99,6 %) del compuesto del título.

Los compuestos de la Preparación 2-5 se preparan esencialmente como se describe en la Preparación 1.

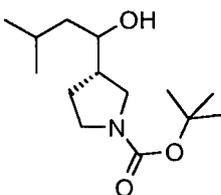
| Prep. | Compuesto | Estructura | EM (m/z) |
|-------|--|--|--------------|
| 2 | Éster terc-butílico de ácido (S)-3-but-3-enoilpirrolidina-1-carboxílico |  | |
| 3 | Éster terc-butílico de ácido (S)-3-ciclopropilcarbonil-pirrolidina-1-carboxílico |  | 262 (M + 23) |
| 4 | Éster terc-butílico de ácido (S)-3-butanoil-pirrolidina-1-carboxílico |  | 264 (M + 23) |

Preparación 5: Éster terc-butílico de ácido (S)-3-ciclobutilcarbonil-pirrolidina-1-carboxílico



- 5 Añadir hidruro de diisobutilaluminio (1 M en tolueno, 0,790 ml, 0,790 mmol) a una mezcla agitada de magnesio (0,960 g, 39,5 mmol) y yodo (0,100 g, 0,395 mmol) en THF (1 ml) en nitrógeno. Añadir gota a gota una solución de bromuro de ciclobutilo (8,00 g, 59,2 mmol) en THF (10 ml) y agitar la reacción a 60 °C durante 2 horas por lo que todo el magnesio se consume. Enfriar la mezcla a temperatura ambiente y añadir gota a gota una solución éster terc-butílico de ácido (S)-3-(metoxi(metil)carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico (10,2 g, 39,5 mmol) en THF (50 ml).
- 10 Agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Desactivar con ácido cítrico acuoso 1 M, extraer con EtOAc. Lavar la fase orgánica con agua y NaCl acuoso saturado, secar (Na₂SO₄), filtrar y concentrar a presión reducida. Purificar el residuo por cromatografía en gel de sílice, eluir con EtOAc en hexanos (gradiente al 0-50 %) para obtener el compuesto del título (5,30 g, al 53 %).

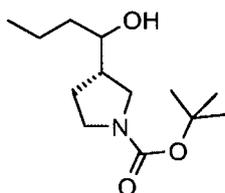
- 15 **Preparación 6: Éster terc-butílico de ácido (3S)-3-(1-hidroxi-3-metil-butil)-pirrolidina-1-carboxílico, isómero 1 (S-1) e isómero 2 (S-2).**



Añadir borohidruro de sodio (15,2 g, 423 mmol) a una solución de éster terc-butílico de ácido (S)-3-(3-metilbutanoil)-pirrolidina-1-carboxílico (21,6 g, 84,6 mmol) en metanol (500 ml) parte a parte y agitar a temperatura ambiente durante toda una noche. Añadir otro equivalente de borohidruro de sodio (3,04 g, 84,6 mmol). Agitar durante otras 2

- 5 horas, evaporar el metanol a la mitad del volumen, añadir salmuera y extraer con EtOAc. Secar las fases orgánicas combinadas (MSO₄), filtrar y concentrar a presión reducida. Separar los diastereómeros por cromatografía de fluidos supercríticos (columna AD-H) eluyendo con MeOH al 10 %/CO₂ con dietilmetilamina al 0,2 % para proporcionar éster terc-butílico de ácido (3S)-3-(1-hidroxi-3-metil-butil)-pirrolidina-1-carboxílico, isómero 1 (S-1) como el primer isómero que eluye (8,2 g, al 38 %) y éster terc-butílico de ácido (3S)-3-(1-hidroxi-3-metil-butil)-pirrolidina-1-carboxílico, isómero 2 (S-2) como el segundo isómero que eluye (8,9 g, al 41 %).

Preparación 7: Éster terc-butílico de ácido (3S)-3-(1-hidroxi-butil)-pirrolidina-1-carboxílico, isómero 1 (S-1) e isómero 2 (S-2).



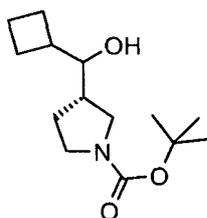
- 10 Añadir borohidruro de sodio (5,19 g, 145 mmol) parte a parte a una solución de éster terc-butílico de ácido (S)-3-butanoil-pirrolidina-1-carboxílico (7,0 g, 29,0 mmol) en metanol (200 ml) y agitar a temperatura ambiente durante toda una noche. Añadir más borohidruro de sodio (1,4 g, 39 mmol) y agitar una hora a temperatura ambiente. Evaporar el metanol hasta la mitad del volumen, añadir salmuera y extraer con acetato de etilo. Secar las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), filtrar y concentrar a presión reducida. Separar los diastereómeros por cromatografía en gel de sílice eluyendo con isopropilamina al 5 % en hexanos para proporcionar éster terc-butílico de ácido (3S)-3-(1-hidroxi-butil)-pirrolidina-1-carboxílico, isómero 1 (S-1) como el primer isómero que eluye (2,6 g, al 37 %) y éster terc-butílico de ácido (3S)-3-(1-hidroxi-butil)-pirrolidina-1-carboxílico, isómero 2 (S-2) como el segundo isómero que eluye (1,8 g, al 26 %)
- 15

Los compuestos de las Preparaciones 8-9 se pueden preparar esencialmente como se describe en la Preparación 8.

| Prep. | Compuesto | Estructura | EM (m/z) |
|-------|--|------------|----------|
| 8 | Éster terc-butílico del ácido (3S)-3-(ciclopropil(hidroxi)metil)pirrolidina-1-carboxílico, isómero 1 (S-1) | | |
| 9 | Éster terc-butílico del ácido (3S)-3-(ciclopropil(hidroxi)metil)pirrolidina-1-carboxílico, isómero 2 (S-2) | | |

20

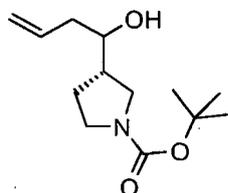
Preparación 10: Éster terc-butílico de ácido (3S)-3-(ciclobutil-hidroxi-metil)-pirrolidina-1-carboxílico (mezcla S)



Añadir borohidruro de sodio (1,19 g, 31,4 mmol) a una solución agitada de éster terc-butílico del ácido (S)-3-

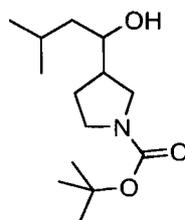
5 ciclobutanocarbonil-pirrolidina-1- carboxílico (5,30 g, 20,9 mmol) en MeOH (105 ml) mantenida en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. Agitar la mezcla durante 2 horas calentando mientras a temperatura ambiente. Concentrar el MeOH, diluir con diclorometano y lavar los productos orgánicos con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. Secar (MgSO₄), filtrar y concentrar a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (4,4 g, al 82 %) como una mezcla de diastereómeros (mezcla S).

Preparación 11: Éster terc-butílico de ácido (3S)-3-(1-hidroxi-3-butenil)-pirrolidina-1-carboxílico, (mezcla S)



El compuesto de la Preparación 11 se puede preparar esencialmente como se describe en la Preparación 10, usando éster terc-butílico de ácido (3S)-3-(but-3-enonil)-pirrolidina-1-carboxílico.

10 **Preparación 12: Éster terc-butílico de ácido 3-(1-hidroxi-3-metil-butil)-pirrolidina-1-carboxílico, diastereómero 1 (D1)**



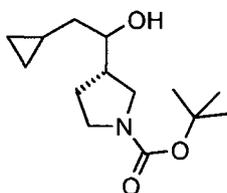
Éster terc-butílico de ácido 3-(1-hidroxi-3-metil-butil)-2-oxo-pirrolidina-1-carboxílico, diastereómero 1 (D1) y diastereómero 2 (D2)

15 Añadir bis(trimetilsilil)-amida de litio (1,0 M en THF, 148 ml, 148 mmol) a una solución de éster terc-butílico de ácido 2-oxo-pirrolidina-1-carboxílico (25,0 g, 134 mmol) en THF (450 ml) a -78 °C y agitar en nitrógeno durante 2 horas. Añadir 3-metil-butiraldehído (17,5 ml, 162 mmol) seguido por eterato de trifluoruro de boro dietílico (20,5 ml, 162 mmol) y continuar agitando a -78 °C durante 2 horas. Calentar la mezcla a temperatura ambiente, desactivar con cloruro de sodio acuoso saturado (250 ml) y extraer con EtOAc (3X). Secar los productos orgánicos combinados (Na₂SO₄) y concentrar a presión reducida. Dividir el producto en bruto en dos partes iguales y purificar cada parte por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-40 % en hexanos para proporcionar éster terc-butílico de ácido 3-(1-hidroxi-3-metil-butil)-2-oxo-pirrolidina-1-carboxílico, diastereómero 1 (12,5 g, al 34 %) (D1) como el primer isómero que eluye, EM (m/z) = 216,0 (M-56) y éster terc-butílico de ácido 3-(1-hidroxi-3-metil-butil)-2-oxo-pirrolidina-1-carboxílico, diastereómero 2 (3,87 g, al 11 %) (D2) como el segundo isómero que eluye. EM (m/z) = 216,0 (M-56)

Reducción de amidas

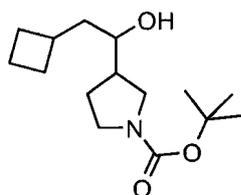
30 Añadir lentamente complejo bromo-metilsulfuro (2,0 M en THF, 68,8 ml, 138 mmol) a una solución de éster terc-butílico de ácido 3-(1-hidroxi-3-metil-butil)-2-oxo-pirrolidina-1-carboxílico (D1) (12,5 g, 45,9 mmol) en THF (220 ml) mantenida en nitrógeno. Calentar la mezcla a reflujo durante 2 horas y desactivar con cloruro de amonio acuoso saturado (200 ml). Extraer con acetato de etilo (2X). Lavar los productos orgánicos combinados con H₂O (100 ml), ácido cítrico al 5 % (100 ml) y salmuera (100 ml). Secar (Na₂SO₄), filtrar y concentrar a presión reducida. Purificar el residuo por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-40 % de EtOAc en hexanos para proporcionar 10,7 g (al 91 %) del compuesto del título. EM (m/z) = 202,0 (M-56).

35 **Preparación 13: Éster terc-butílico de ácido (3S)-3-(2-ciclopropil-1-hidroxietil)pirrolidina-1-carboxílico (mezcla S)**



Añadir acetato de paladio (II) (50,0 mg; 0,22 mmol) a una solución agitada de 3-(1-hidroxibut-3-enil)pirrolidina-1-carboxilato de (3S)-terc-butilo (mezcla S) (3,0 g, 12,43 mmol) y diazometano recién preparado (50 ml, aproximadamente 23,8 mmol en éter dietílico) en THF (20 ml) en nitrógeno a 0 °C (precaución: evolución gaseosa fuerte). Agitar a 0 °C durante 10 minutos. Calentar a temperatura ambiente, verter en agua y extraer con acetato de etilo (3X). Lavar los productos orgánicos combinados con agua y salmuera. Secar (MgSO₄), filtrar y concentrar a presión reducida. Someter el residuo a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en hexano para proporcionar 2,9 g (al 91 %) del compuesto del título. EM (m/z) 200,0 (M-55).

Preparación 14: Éster terc-butílico del ácido 3-(2-ciclobutil-1-hidroxietil)pirrolidina-1-carboxílico.



3-(2-dietoxifosforil)acetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Añadir butillitio (98,0 ml, 157 mmol) gota a gota a una solución de metilfosfonato de dietilo (23,6 g, 155 mmol) en THF (194 ml) en nitrógeno a -78 °C durante 15 minutos. Añadir éster terc-butílico de ácido (S)-3-(metoxi(metil)carbamoil)pirrolidina-1-carboxílico (5,0 g, 19,4 mmol) en THF y agitar a -78 °C durante aproximadamente 3,5 horas. Verter en agua y extraer con acetato de etilo (3X). Lavar los productos orgánicos combinados con agua y salmuera. Secar (MgSO₄), filtrar y concentrar. Someter el residuo a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetona al 0-50 % en cloroformo seguido por otra cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetona al 0-30 % en diclorometano para proporcionar 3,15 g (al 47 %) del compuesto deseado. EM (m/z) = 294,0 (M-55)

Éster terc-butílico del ácido 3-(2-ciclobutilidenoacetil)pirrolidina-1-carboxílico

Añadir ciclobutanona (0,738 ml; 9,89 mmol) a una mezcla agitada de éster terc-butílico de ácido 3-(2-(dietoxifosforil)acetil)pirrolidina-1-carboxílico (3,14 g, 8,99 mmol) e hidróxido de potasio (656 mg, 11,7 mmol) en etanol (45 ml) mantenida en nitrógeno a 5 °C. Calentar a temperatura ambiente y agitar durante 3 horas. Concentrar a presión reducida y someter el residuo a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20 % en hexanos para proporcionar 0,85 g (al 36 %) del compuesto deseado en bruto, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

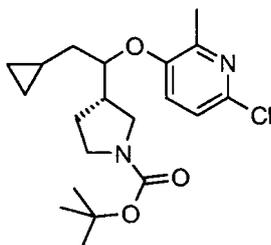
Éster terc-butílico del ácido 3-(2-ciclobutilacetil)pirrolidina-1-carboxílico

Añadir paladio en carbono (50 mg, catalítico) a éster terc-butílico de 3-(2-ciclobutilideno-acetil)pirrolidina-1-carboxílico (850 mg, 3,20 mmol) en acetato de etilo (25 ml) y agitar en nitrógeno a temperatura ambiente. Instalar un balón de gas hidrógeno y agitar durante toda una noche. Filtrar la reacción sobre celite, aclarar con acetato de etilo y concentrar hasta sequedad proporcionando 391 mg (al 46 %) del compuesto deseado. EM (m/z) = 212,0 (M-55)

Reducción

Añadir borohidruro de sodio (71,9 mg, 1,90 mmol) parte a parte a éster terc-butílico de ácido 3-(2-ciclobutilacetil)pirrolidina-1-carboxílico (391 mg, 1,46 mmol) en metanol (7,31 ml) a 0 °C. Agitar a temperatura ambiente durante toda una noche. Concentrar a presión reducida, diluir con agua y extraer con acetato de etilo (3X). Lavar los extractos orgánicos combinados con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. Secar (MgSO₄), filtrar y concentrar a presión reducida para proporcionar 0,39 g (al 97 %) del compuesto del título. EM (m/z) = 214,0 (M-55)

Preparación 15: Éster terc-butílico de ácido (3S)-3-[2-ciclopropil-1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-etil]pirrolidina-1-carboxílico, isómero 1 (S-1) e isómero 2 (S-2).



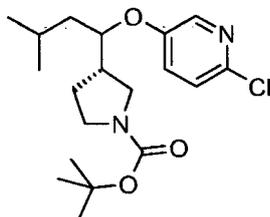
Añadir hidróxido de sodio (al 60 %, 94,0 mg, 2,35 mmol) lentamente a temperatura ambiente a una mezcla de éster

- 5 terc-butílico de ácido (3S)-3-(2-ciclopropil-1-hidroxi-etil)-pirrolidina-1-carboxílico (mezcla S) (31,5 g, 123,36 mmol) y DMSO (11,8 ml) mantenida en una atmósfera de nitrógeno. Agitar durante 10 minutos y después añadir 2-cloro-5-fluoropicolina (359 mg, 2,47 mmol). Calentar a 60 °C y agitar durante toda una noche. Enfriar la mezcla, verter en agua y extraer con acetato de etilo (3X). Lavar los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera. Secar (MgSO₄), filtrar y concentrar. Purificar el residuo en bruto por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20 % en hexano para proporcionar éster terc-butílico de ácido (3S)-3-[2-ciclopropil-1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-etil]-pirrolidina-1-carboxílico, isómero 1, (S-1) (99 mg, al 22 %) como el isómero que eluye primero y éster terc-butílico de ácido (3S)-3-[2-ciclopropil-1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-etil]-pirrolidina-1-carboxílico, isómero 2, (S-2) (80 mg, al 18 %) como el isómero que eluye segundo. EM (m/z) = 325,0 (M-55).
- 10 Los compuestos de Preparaciones 16-23 se pueden preparar esencialmente como se describe en la Preparación 15

| Prep. | Compuesto | Estructura | Estereo. | EM (m/z) |
|-------|---|------------|----------|----------------|
| 16 | éster terc-butílico de ácido (3S)-3-[1-(2-trifluorometil-3-piridiloxi)-3-metil-butil]-pirrolidina-1-carboxílico | | S-1 | 425 (M + Na) |
| 17 | éster terc-butílico de ácido (3S)-3-[1-(2-trifluorometil-3-piridiloxi)-3-metil-butil]-pirrolidina-1-carboxílico | | S-2 | 425 (M + Na) |
| 18 | éster terc-butílico de ácido (3S)-3-[1-(2-trifluorometil-3-piridiloxi)-1-ciclobutilmetil]-pirrolidina-1-carboxílico | | S-1 | 423,2 (M + 23) |
| 19 | éster terc-butílico de ácido (3S)-3-[1-(2-trifluorometil-3-piridiloxi)-1-ciclobutilmetil]-pirrolidina-1-carboxílico | | S-2 | 423,2 (M + 23) |
| 20 | éster terc-butílico de ácido (3S)-3-[1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-1-ciclobutil-metil]-pirrolidina-1-carboxílico | | S-1 | 325,2 (M-55) |

| | | | | |
|----|---|--|-----|--------------|
| 21 | éster terc-butílico de ácido (3S)-3-[1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-1-ciclobutil-metil]-pirrolidina-1-carboxílico | | S-2 | 325,2 (M-55) |
| 22 | éster terc-butílico de ácido 3-[1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-2-ciclobutil-etil]-pirrolidina-1-carboxílico | | D-1 | 339,2 (M-55) |
| 23 | éster terc-butílico de ácido 3-[1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-2-ciclobutil-etil]-pirrolidina-1-carboxílico | | D-2 | 339,2 (M-55) |

Preparación 24: Éster terc-butílico de ácido 3-[1-(6-cloro-3-piridiloxi)-3-metil-butil]-pirrolidina-1-carboxílico, isómero 1 (D2E1) e isómero 2 (D2E2)



5 Reacción de Mitsunobu

Hacer burbujear nitrógeno a través de una solución de éster terc-butílico de ácido 3-(1-hidroxi-3-metil-butil)-pirrolidina-1-carboxílico (D1) (600 mg, 2,33 mmol) y 2-cloro-5-hidroxipiridina (0,451 g, 3,50 mmol) en tolueno (10 ml) a temperatura ambiente durante 10 minutos. Añadir tri-n-butilfosfina (0,872 ml, 3,50 mmol) seguida por dipiperidida de ácido dicarboxílico (0,882 g, 3,50 mmol). Calentar la mezcla de reacción a 70 °C y agitar durante toda una noche.

10 Añadir éster terc-butílico de ácido 3-(1-hidroxi-3-metil-butil)-pirrolidina-1-carboxílico (D1) (600 mg, 2,33 mmol) adicional, tri-n-butilfosfina (0,872 ml, 3,50 mmol) y dipiperidida de ácido azodicarboxílico (0,882 g, 3,50 mmol). Continuar agitando a 70 °C durante 3 horas. Enfriar la mezcla y verter en NaHCO₃ acuoso saturado. Extraer con acetato de etilo (2X), combinar los extractos orgánicos, secar (Na₂SO₄), filtrar y concentrar. Purificar el residuo en

15 de éster terc-butílico de ácido 3-[1-(6-cloro-3-piridiloxi)-3-metil-butil]-pirrolidina-1-carboxílico (D2) para separación quiral.

Resolución cromatográfica quiral

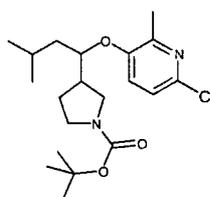
Separar la mezcla de isómeros de éster terc-butílico de ácido 3-[1-(6-cloro-3-piridiloxi)-3-metil-butil]-pirrolidina-1-carboxílico (D2) usando cromatografía de fluidos supercríticos en una columna OD-H eluyendo con isopropilamina al 12 %/CO₂ con dietilmetilamina al 0,2 % para obtener éster terc-butílico de ácido 3-[1-(6-cloro-3-piridiloxi)-3-metil-butil]-pirrolidina-1-carboxílico (D2E1), como el isómero que eluye primero (80,6 mg, al 9,4 %) y éster terc-butílico de ácido 3-[1-(6-cloro-3-piridiloxi)-3-metil-butil]-pirrolidina-1-carboxílico (D2E2) como el isómero que eluye segundo (81,2 mg, al 9,4 %).

EM (m/z) = 391 [M + 1].

25 Los compuestos de Preparaciones 25-28 se pueden preparar esencialmente como se describe en la Preparación 24.

| Prep. | Compuesto | Estructura | Estereo. | Condiciones de separación | EM (m/z) |
|-------|---|------------|----------|-----------------------------------|---------------|
| 25 | éster terc-butílico de ácido 3-[1-(2-cloro-4-metil-3-piridiloxi)-3-metil-butil]-pirrolidina-1-carboxílico | | D2E1 | AD-H, MeOH al 5 %, DEMA al 0,2 % | 405 (M + N a) |
| 26 | éster terc-butílico de ácido 3-[1-(2-cloro-4-metil-3-piridiloxi)-3-metil-butil]-pirrolidina-1-carboxílico | | D2E2 | AD-H, MeOH al 5 %, DEMA al 0,2 % | 405 (M + N a) |
| 27 | éster terc-butílico de ácido 3-[1-(2-metil-3-piridiloxi)-3-metil-butil]-pirrolidina-1-carboxílico | | D2E1 | OD-H, MeOH al 10 %, DEMA al 0,2 % | 371 (M + N a) |
| 28 | éster terc-butílico de ácido 3-[1-(2-metil-3-piridiloxi)-3-metil-butil]-pirrolidina-1-carboxílico | | D2E2 | OD-H, MeOH al 10 %, DEMA al 0,2 % | 371 (M + N a) |

Preparación 29: Éster terc-butílico de ácido (3S)-3-[1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-3-metil-butil]-pirrolidina-1-carboxílico (S-2)

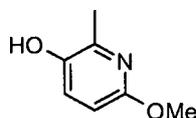


5

Mezclar hidruro de sodio (al 60 %, 121,2 mg, 3,03 mmol), éster terc-butílico de ácido (3S)-3-(1-hidroxi-3-metil-butil)-pirrolidina-1-carboxílico (S-2) (0,65 g, 2,53 mmol) y DMSO (10,0 ml). Agitar la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Añadir 2-cloro-5-fluoropicolina (2,21 g, 15,2 mmol) y agitar la mezcla a 70 °C durante toda una noche. Enfriar la mezcla a temperatura ambiente, desactivar la reacción con salmuera y extraer con acetato de etilo. Combinar los extractos orgánicos y secar (MgSO₄), filtrar y concentrar. Purificar el residuo en bruto por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-20 % en hexano seguido por acetato de etilo al 20 % en hexano para proporcionar 0,58 g (al 60 %) del compuesto del título. EM (m/z) = 425,0 (M + 23)

10

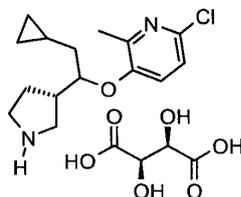
Preparación 30: 6-metoxi-2-metil-piridin-3-ol.



15 Añadir peróxido de hidrógeno (7,69 ml, 89,8 mmol) a una mezcla agitada de ácido 2-metoxi-6-metil-5-piridilbórico (5,0 g, 30 mmol) en diclorometano (100 ml) mantenida en nitrógeno a temperatura ambiente. Agitar durante toda una

noche a temperatura ambiente, añadir agua y extraer la mezcla con diclorometano. Combinar las fases orgánicas, secar (MgSO_4), filtrar y concentrar para proporcionar 2,6 g (al 62 %) del compuesto del título. EM (m/z) = 140 [$M + 1$]

Ejemplo 1: (3S)-3-[1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-2-ciclopropil-etil]-pirrolidina, L-tartrato (S-1)



5 Desprotección

Añadir ácido trifluoroacético (1,51 g, 1,0 ml, 13,2 mmol) a una solución de éster terc-butílico de ácido (3S)-3-[1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-2-ciclopropil-etil]-pirrolidina-1-carboxílico (S-1) (99,0 mg, 0,260 mmol) en metoxibenceno (1,0 ml) y diclorometano (2,0 ml). Agitar en nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. Cargar la mezcla directamente en una columna SCX preempaquetada y aclarar con CH_2Cl_2 seguido por CH_3OH . Eluir con NH_3 2 M en metanol y concentrar a presión reducida dando 58 mg (al 79 %) de (3S)-3-[1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-2-ciclopropil-etil]-pirrolidina (S-1). EM (m/z) = 281,2 [$M + 1$]

Formación de sal

Añadir ácido L-tartárico (31,0 mg, 0,207 mmol) a una solución de (3S)-3-[1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-2-ciclopropil-etil]-pirrolidina (S-1) (58,0 mg, 0,207 mmol) en metanol (2 ml). Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante una hora en nitrógeno. Concentrar y secar en un horno al vacío obteniendo 89,0 mg (al 99 %) del compuesto del título.

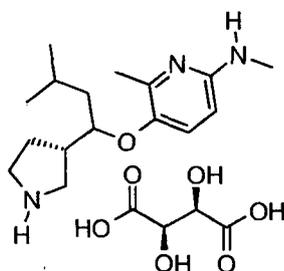
EM (m/z) = 281,0 [$M + 1$]

Los compuestos de los EJEMPLOS 2-8 se pueden preparar esencialmente como se describe en el EJEMPLO 1.

| Ej. | Compuesto | Estructura | Estereo. | EM, m/z |
|-----|--|------------|----------|-----------------|
| 2 | 3-[1-(2-cloro-4-metil-3-piridiloxi)-3-metil-butil]-pirrolidina, L-tartrato | | D2E2 | 283 [$M + 1$] |
| 3 | 3-[1-(6-cloro-3-piridiloxi)-3-metil-butil]-pirrolidina, L-tartrato | | D2E2 | 269 [$M + 1$] |
| 4 | (3S)-3-[1-(2-trifluorometil-3-piridiloxi)-3-metil-butil]-pirrolidina, L-tartrato | | S-1 | 303 [$M + 1$] |
| 5 | 3-(3-metil-1-(2-metil-3-piridiloxi)butil)pirrolidina, L-tartrato | | D2E2 | 249 [$M + 1$] |

| Ej. | Compuesto | Estructura | Estereo. | EM, m/z |
|-----|--|------------|----------|---------------|
| 6 | (3S)-3-(ciclobutil(2-(trifluorometil)-3-piridiloxi)metil)pirrolidina, L-tartrato | | S-1 | 301 [M + 1] |
| 7 | (3S)-3-(ciclobutil(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)metil)pirrolidina, L-tartrato | | S-1 | 281,2 [M + 1] |
| 8 | 3-(2-ciclobutil-1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-etil)pirrolidina, L-tartrato | | D1 | 295,0 [M + 1] |

Ejemplo 9: (3S)-3-(3-metil-1-(2-metil-6-metilamino-3-piridiloxi)butil)-pirrolidina, L-tartrato (S-2)



Reacción de acoplamiento catalizada por Pd

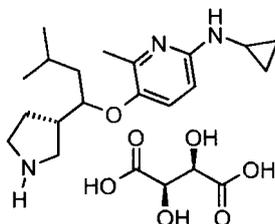
- 5 Cargar un recipiente de microondas de 5 ml con 0,294 ml de una solución de 10 mg/ml de Pd(OAc)₂ (2,93 mg, 0,013 mmol) en tolueno. Añadir 0,756 ml de una solución de 10 mg/ml de cataCXium®PtB de Degussa [(N-fenil-2-(di-
10 butilfosfino)pirrol] (7,50 mg, 0,026 mmol) en tolueno y terc-butóxido de sodio (30,2 mg, 0,314 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Añadir 1 ml de una solución de 10 mg/ml de éster terc-butílico de ácido (3S)-3-[1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-3-metil-butil]-pirrolidina-1-carboxílico (S-2) (0,100 g, 0,261 mmol) en tolueno y metilamina (0,392 ml, 0,785 mmol). Calentar la mezcla de reacción a 150 °C durante 1,5 horas. Añadir resina Si-SH y agitar durante 2 horas desoxidando el Pd. Verter la mezcla en bruto en una columna SCX lavada con metanol, liberar el producto con NH₃ 2 M en metanol y concentrar. El producto en bruto se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (m/z) = 378 [M + 1]

Desprotección

- 15 Agitar una mezcla de éster terc-butílico de ácido (3S)-3-[1-(2-metil-6-metilamino-3-piridiloxi)-3-metil-butil]-pirrolidina-1-carboxílico (S-2) y HCl acuoso (4 M, 0,261 ml, 1,04 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la conversión total, concentrar la mezcla, disolver en diclorometano y cargar la mezcla en una columna SCX preempaquetada. Lavar con diclorometano seguido por metanol. Liberar el producto con NH₃ 2 M en metanol y concentrar a presión reducida. Purificar el residuo en bruto por cromatografía en fase reversa (acetonitrilo en
20 gradiente al 17-43 % en formiato de amonio 0,01 M en agua, 85 ml/minuto, durante 8 minutos, columna XBridge C¹⁸ ODB, 30 x 75 mm, 5 mm) dando 9 mg (al 12 %) de (3S)-3-[1-(2-metil-6-metilamino-3-piridiloxi)-3-metil-butil]-pirrolidina (S-2). EM (m/z) = 278 [M + 1].

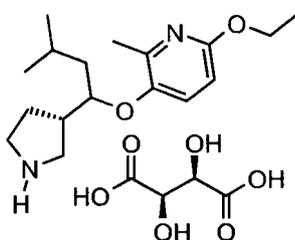
Preparar la sal de tartrato disolviendo el material purificado en una mezcla de acetonitrilo/metanol (5:1). Añadir una solución 1 N de ácido L-tartárico (1,05 equiv.). Liofilizar la mezcla proporcionando el compuesto del título como un sólido. EM (m/z) = 278 [M + 1]

Ejemplo 10: (3S)-3-[1-(6-ciclopropilamino-2-metil-3-piridiloxi)-3-metil-butil]-pirrolidina, L-tartrato (S-2)



5 El compuesto del título se puede preparar esencialmente como se describe en el EJEMPLO 9. EM (m/z) = 304 [M + 1].

Ejemplo 11: (3S)-3-(1-(6-etoxi-2-metil-3-piridiloxi)-3-metil-butil)-pirrolidina, L-tartrato (S-2)



10 **Reacción de acoplamiento catalizada por Pd**

Cargar un recipiente de microondas de 5 ml con (S)-(-)-2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo (15,1 mg, 0,0222 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (10,2 mg, 0,0111 mmol) y tolueno (2 ml). Añadir una solución de éster terc-butílico de ácido (3S)-3-[1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-3-metil-butil]-pirrolidina-1-carboxílico (S-2) (85,0 mg, 0,222 mmol) en tolueno (1 ml) seguido por etóxido de sodio (0,216 mg, 0,666 mmol). La mezcla de reacción se irradió en condiciones de microondas a 140 °C durante 30 minutos. Añadir resina Si-SH y agitar durante 2 horas desoxidando el Pd. Verter la mezcla en bruto en una columna SCX, lavar con metanol, liberar el producto con NH₃ 2 M en metanol y concentrar. El producto en bruto se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (m/z) = 393 [M + 1]

15

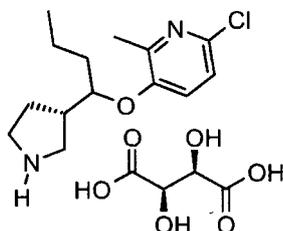
Desprotección

Agitar una mezcla de éster terc-butílico de ácido (3S)-3-[1-(6-etoxi-2-metil-3-piridiloxi)-3-metil-butil]-pirrolidina-1-carboxílico (S-2) y HCl acuoso (4 N en dioxano, 0,261 ml, 1,04 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la conversión completa, concentrar la mezcla, disolver el residuo en clorometano y cargar en una columna SCX preempaquetada. Lavar la columna con diclorometano seguido por metanol. Liberar el producto con NH₃ 2 M en metanol y concentrar a presión reducida. Purificar el residuo en bruto por cromatografía en fase reversa (acetonitrilo en gradiente al 34-60% en formiato de amonio 0,01 M en agua, 85 ml/minuto, durante 8 minutos, columna XBridge C¹⁸ ODB, 30 x 75 mm, 5 mm) dando 13,4 mg (al 21 %) de (3S)-3-[1-(6-metil-6-metilamino-3-piridiloxi)-3-metil-butil]-pirrolidina (S-2). EM (m/z) = 293 [M + 1].

25

Preparar la sal de tartrato disolviendo el material purificado en una mezcla de acetonitrilo/metanol (5:1). Añadir una solución 1 N de ácido L-tartárico (1,05 equiv.). Liofilizar la mezcla proporcionando el compuesto del título como un sólido. EM (m/z) = 293 [M + 1].

30 **Ejemplo 12: (3S)-3-(1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)butil)-pirrolidina, L-tartrato (S-2).**



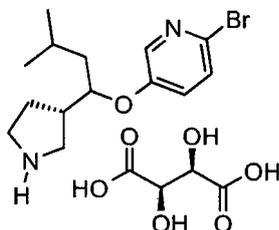
5 Añadir éster terc-butílico de ácido (3S)-3-(1-hidroxi-butil)-pirrolidina-1-carboxílico (S-2) (0,400 g, 1,64 mmol) e hidruro de sodio (al 60 %, 132 mg, 3,29 mmol) a DMSO (10 ml). Mantener la mezcla en una atmósfera de nitrógeno y agitar durante 15 minutos. Añadir 6-cloro-3-fluoropicolina (1,44 g, 9,86 mmol). Calentar la mezcla a 70 °C y agitar durante 1 hora. Verter la mezcla de reacción en salmuera y extraer con EtOAc. Combinar los extractos y secar (MgSO₄), filtrar y concentrar. Usar el residuo en bruto en la siguiente reacción sin purificación adicional.

La desprotección y la formación de L-tartrato se llevan a cabo esencialmente como en el EJEMPLO 1 proporcionando el compuesto del título (384 mg, al 56 %). EM (m/z) = 268 [M + 1].

Los compuestos de EJEMPLOS 13-16 se pueden preparar esencialmente como se describe en el EJEMPLO 12.

| Ej. | Compuesto | Estructura | Estereo. | EM, m/z |
|-----|--|------------|----------|-------------|
| 13 | (3S)-3-[1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-3-metil-butil]-pirrolidina, L-tartrato | | S-2 | 269 [M + 1] |
| 14 | (3S)-3-[1-(6-bromo-2-metil-3-piridiloxi)-3-metil-butil]-pirrolidina, L-tartrato | | S-2 | 314 [M + 1] |
| 15 | (3S)-3-[1-(2-bromo-6-metil-3-piridiloxi)-3-metil-butil]-pirrolidina, L-tartrato | | S-2 | 328 [M + 1] |
| 16 | (3S)-3-[1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-1-ciclopropilmetil]-pirrolidina, L-tartrato | | S-2 | 267 [M + 1] |

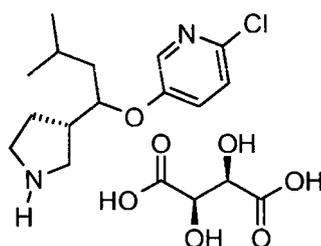
10 **Ejemplo 17: (3S)-3-(1-(6-bromo-3-piridiloxi)-3-metil-butil)-pirrolidina, L-tartrato (S-2).**



15 Cargar un recipiente de reacción con una solución de éster terc-butílico de ácido (3S)-3-(1-hidroxi-3-metil-butil)-pirrolidina-1-carboxílico (S-2) (100 mg, 0,389 mmol) en DMF (3 ml). Añadir 3-fluoro-6-bromo-3-piridina (90 mg, 0,051 mmol), 18-corona-6 (10,3 mg, 0,039 mmol) y terc-butóxido de sodio (68,2 mg, 0,699 mmol). Calentar la reacción a 80 °C durante varias horas hasta que la CL/EM muestra conversión al producto deseado. Evaporar el disolvente y usar el residuo en la siguiente reacción sin purificación adicional.

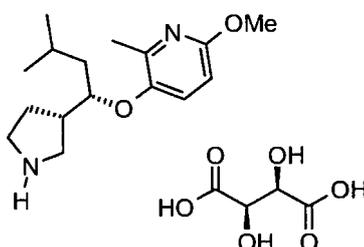
La desprotección y la formación de sal se lleva a cabo esencialmente como en el EJEMPLO 11 proporcionando el compuesto del título. EM (m/z) = 314 [M + 1].

Ejemplo 18: (3S)-3-[1-(6-cloro-3-piridiloxi)-3-metil-butil]-pirrolidina, L-tartrato (S-2)



El compuesto del título se puede preparar esencialmente como se describe en el EJEMPLO 17. EM (m/z) = 269 [M + 1].

Ejemplo 19: (3S)-3-(1-(6-metoxi-2-metil-3-piridiloxi)-3-metil-butil)-pirrolidina, L-tartrato (S-2).



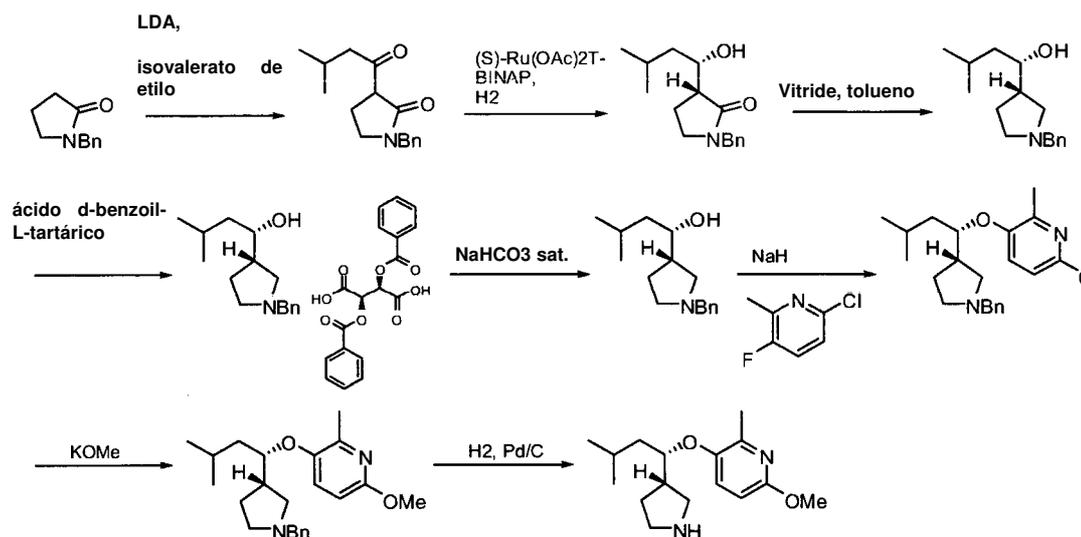
5

10

15

Purgar nitrógeno a través de una solución de éster terc-butílico de ácido (3S)-3-(1-hidroxi-3-metil-butil)-pirrolidina-1-carboxílico (S-1) (0,5 g, 1,94 mmol) y 6-metoxi-2-metil-piridin-3-ol (0,41 g, 2,91 mmol) en tolueno (10 ml) a temperatura ambiente durante 10 minutos. Añadir tri-n-butilfosfina (0,73 ml, 2,91 mmol) seguida por dipiperidida de ácido azodicarboxílico (0,59 mg, 2,91 mmol). Calentar la mezcla de reacción a 70 °C y agitar durante toda una noche. Enfriar la mezcla a temperatura ambiente y verter en NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml). Extraer con acetato de etilo (2X), combinar los extractos orgánicos y secar (Na₂SO₄), filtrar y concentrar. Purificar el residuo en bruto por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-20 % en hexanos proporcionando éster terc-butílico de ácido (3S)-3-[1-(6-metoxi-2-metil-3-piridiloxi)-3-metil-butil]-pirrolidina-1-carboxílico (S-2) (101 mg, al 13 %). La desprotección y la formación de L-tartrato se llevan a cabo esencialmente como en el EJEMPLO 1 proporcionando el compuesto del título. EM (m/z) = 279 [M + 1]

Ejemplo 19A: (3S)-3-(1-(6-metoxi-2-metil-3-piridiloxi)-3-metil-butil)-pirrolidina, (S-2). Síntesis alternativa



(S)-1-bencil-3-(3-metilbutanoil)pirrolidin-2-ona:

20

Cargar un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 5 l equipado con un agitador magnético, termopar, embudo de adición y entrada de N₂ con diisopropilamina (176 ml, 1265 mmoles) y 2-metil-tetrahydrofurano (500 ml). Enfriar la solución a ~-10 °C (sal/baño de hielo) con agitación y añadir una solución de n-BuLi (2,5 M en hexanos, 504 ml, 1259 mmoles) gota a gota manteniendo mientras una temperatura en o por debajo de 0 °C. Aclarar el embudo de adición con 2-metil-tetrahydrofurano (25 ml). Agitar la solución durante aproximadamente 15 minutos, a ~-5 °C. Añadir

una solución de N-bencil-2-pirrolidinona (100,8 g, 575,2 mmoles), isovalerato de etilo (90 g, 690 mmoles) en 2-Me-THF (500 ml) gota a gota a una velocidad manteniendo una temperatura en o por debajo de 5 °C proporcionando una suspensión amarilla. Agitar la mezcla de reacción aproximadamente 1 hora a -5 °C, añadir heptano (1 l) gota a gota y agitar durante 1 hora adicional a -5 °C. Recoger el sólido por filtración a través de un embudo de vidrio poroso medio, lavar con una solución 1:1 de 2-metil-tetrahidrofurano/heptano (250 ml) seguido por heptano (250 ml) y secar al aire hasta que el sólido llega a ser similar a polvo. Colocar el sólido amarillo en un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 5 l equipado con un agitador magnético y añadir MTBE (1 l) y ácido cítrico al 10 % (1 l). Agitar la mezcla durante aproximadamente 1 hora a temperatura ambiente proporcionando una mezcla homogénea. Separar las fases y lavar la fase orgánica con H₂O (2 x 500 ml), seguido por salmuera (500 ml). Secar sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar dando el intermedio en bruto (128 g) como un aceite naranja. Una destilación de Kugelrohr retira la impureza principal a partir de la materia prima proporcionando el intermedio deseado como un aceite naranja oscuro (117,4 g, 452,7 mmoles, rendimiento del 78,7 %). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,16 (m, 5H), 4,55-4,35 (m, 2H), 3,62 (dd, 1H, J = 5,86, 9,37 Hz), 3,38-3,14 (m, 2H), 2,92-2,8 (m, 1H), 2,64-2,42 (m, 2H), 2,28-2,11 (m, 1H), 2,08-1,93 (m, 1H), 0,96 (d, 3H, J = 7,03 Hz), 0,93 (d, 3H, J = 7,04 Hz). CL/EM = 260 (M + 1).

15 (R)-1-bencil-3-((S)-1-hidroxi-3-metilbutil)pirrolidin-2-ona:

Cargar un recipiente de autoclave de acero inoxidable de 400 ml con una solución de (S)-1-bencil-3-(3-metilbutanoil)pirrolidin-2-ona (20 g, 77,12 mmoles) en IPA (250 ml), seguido por HCl al 35 % (comparado al 6 % con el sustrato, 4,63 moles, M = 36,4 g/mol, d = 1,18 g/ml, 0,408 ml). Se purgó con gas N₂ (5 x ~2394,01 pascales [~50 PSI]). Ventilar el recipiente y rápidamente añadir (S)-Ru(OAc)₂T-BINAP (250 mg, 0,2784 mmoles), mientras que una corriente de N₂ fluye por encima de la parte superior de la mezcla de reacción. Sellar inmediatamente el autoclave y purgarlo con gas N₂ (5 x ~2394,01 pascales (~50 PSI)). Purgar el recipiente con gas H₂ (5 x 2872,82 pascales (60 PSI)) y después cargar el recipiente con gas H₂ (2872,82 pascales (60 PSI)). Agitar la mezcla de reacción a 65 °C durante toda una noche (~16-18 horas). La presión del recipiente se incrementa a ~3351,62 pascales (~70 PSI) durante este tiempo y el recipiente se recarga con gas H₂ según se necesita y no se mantiene a presión constante de 2872,82 pascales (60 PSI) a lo largo del curso de la reacción. Enfriar a temperatura ambiente y concentrar a presión reducida dando (R)-1-bencil-3-((S)-1-hidroxi-3-metilbutil)pirrolidin-2-ona como un aceite marrón oscuro que se tomó sobre la etapa siguiente sin purificación adicional (21,6 g, 82,6 mmoles, ee del ~95-97 %, rendimiento de > 100 %). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,18 (m, 5H), 4,48 (s, 2H), 4,34-4,22 (m, 1H), 3,28-3,14 (m, 2H), 2,63 (td, 1H, J = 2,93, 9,37 Hz), 2,47 (d, 1H, J = 5,86 Hz), 2,12-1,70 (m, 3H), 1,54-1,38 (m, 1H), 1,24-1,10 (m, 1H), 0,95 (d, 3H, J = 3,51 Hz), 0,93 (d, 3H, J = 2,93 Hz). CL/EM = 262 (M + 1).

30 (S)-1-bencil-3-((S)-1-hidroxi-3-metilbutil)pirrolidina:

Cambiar un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 1 l equipado con un agitador magnético, termopar, embudo de adición y entrada de N₂ con (R)-1-bencil-3-((S)-1-hidroxi-3-metilbutil)pirrolidin-2-ona en bruto (38,26 mmoles, asumidos) y tolueno (100 ml). Enfriar la solución de agitación ligeramente heterogénea a 0 °C (sal/baño de hielo) y añadir una solución de Vitride™ (Rohm & Haas) (al 65 % en peso en tolueno, 24 ml, 86,085 mmoles) y tolueno (70 ml) gota a gota manteniendo mientras una temperatura en o por debajo de 5 °C. Aclarar el embudo de adición con tolueno (10-20 ml). Agitar a temperatura ambiente durante toda una noche (~16 horas). Enfriar la mezcla de reacción a 0 °C (sal/baño de hielo) y desactivar con solución salina de Rochell saturada (200 ml) seguida por MTBE (200 ml). Permitir a la mezcla calentarse a temperatura ambiente con agitación y después agitar a esta temperatura durante 1 hora. Separar las fases orgánicas y acuosas y lavar la fase orgánica con H₂O (2 x 200 ml), después salmuera (200 ml) y después secar sobre Na₂SO₄. Filtrar y concentrar dando el intermedio deseado como un aceite marrón (9,61 g, 38,85 mmoles, rendimiento de > 100 %). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,18 (m, 5H), 3,82-3,72 (m, 1H), 3,58 (dd, 2H, 7,61, 20,51 Hz), 2,87 (td, 1H, J = 4,10, 8,79 Hz), 2,79-2,70 (m, 1H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,26-2,04 (m, 2H), 1,98-1,64 (m, 3H), 1,46-1,32 (m, 1H), 1,14-0,98 (m, 1H), 0,92 (d, 3H, J = 1,18 Hz), 0,89 (d, 3H, J = 1,76 Hz). CL/EM = 248,1 (M + 1).

45 Resolución/purificación de (S)-1-bencil-3-((S)-1-hidroxi-3-metilbutil)pirrolidina:

Cargar un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con una barra agitadora magnética y entrada de N₂ con (S)-1-bencil-3-((S)-1-hidroxi-3-metilbutil)pirrolidina en bruto (9,61 g, 38,26 mmoles) y MeOAc (96 ml). Añadir ácido dibenzoil-(L)-tartárico (13,71 g, 38,26 mmoles) en una porción con agitación y permitir que la mezcla de reacción se agite a temperatura ambiente hasta que la mezcla llega a estar turbia (~5 minutos). Calentar un baño de aceite precalentado a 50 °C durante toda una noche con agitación (~16 horas). Enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y aislar el sólido por filtración a través de un embudo de vidrio poroso medio. Lavar el sólido con acetato de metilo (5 x 20 ml) y permitir secar al aire dando sal (S)-1-bencil-3-((S)-1-hidroxi-3-metilbutil)pirrolidina como un sólido blando (15,1 g, 24,93 mmoles, rendimiento del 65,2 % a lo largo de 3 etapas, recuperación de isómeros al 81,4 % asumiendo ee al 80 %). CL/EM = 248,1 (M + 1).

Desalado de sal de (S)-1-bencil-3-((S)-1-hidroxi-3-metilbutil)pirrolidina:

Cargar un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con una barra agitadora magnética con sal (S)-1-bencil-3-((S)-1-hidroxi-3-metilbutil)pirrolidina (13,71 g, 22,636 mmoles) y MTBE (140 ml). Añadir NaHCO₃ acuoso saturado (140 ml) y agitar la mezcla heterogénea a temperatura ambiente durante toda una noche. Diluir la solución turbia con

EtOAc (140 ml) y NaHCO₃ saturado acuoso (50 ml), seguido por H₂O (~100 ml), proporcionando una mezcla transparente. Separar las fases y secar la fase orgánica sobre Na₂SO₄. Filtrar y concentrar dando (S)-1-bencil-3-((S)-1-hidroxi-3-metilbutil)-pirrolidina como un aceite canela que se tomó sobre la siguiente etapa sin purificación adicional (5,37 g, 21,707 mmoles, recuperación al 95,9 %). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,18 (m, 5H), 3,82-3,72 (m, 1H), 3,58 (dd, 2H, 7,61, 20,51 Hz), 2,87 (td, 1H, J = 4,10, 8,79 Hz), 2,79-2,70 (m, 1H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,26-2,04 (m, 2H), 1,98-1,64 (m, 3H), 1,46-1,32 (m, 1H), 1,14-0,98 (m, 1H), 0,92 (d, 3H, J = 1,18 Hz), 0,89 (d, 3H, J = 1,76 Hz). CL/EM = 248,1 (M + 1).

(S)-1-bencil-3-((S)-1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-3-metilbutil)-pirrolidina:

Cargar un matraz de fondo redondo equipado con un adaptador Claisen, termopar y entrada de N₂ con (S)-1-bencil-3-((S)-1-hidroxi-3-metilbutil)-pirrolidina (5,69 g, 23 mmoles) y DMA (58 ml). Añadir NaH (1,29 g, 32,2 mmoles) en una parte con agitación y agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. Añadir 6-cloro-3-fluoro-2-metilpiridina (3,52 g, 24,15 mmoles) en una parte con agitación y después agitar a temperatura ambiente durante 24 horas. Desactivar la mezcla de reacción con H₂O (120 ml) y extraer con MTBE (120 ml). Lavar la fase orgánica con H₂O (2 x 60 ml), seguido por salmuera (60 ml) y después secar sobre Na₂SO₄. Filtrar, concentrar y después purificar la materia prima (en tolueno) cargando sobre sílice (225 g, humedecer con tolueno) y eluir con lo siguiente: hexanos (2 x 500 ml), MTBE al 15 %/hexanos (16 x 500 ml), MTBE al 50 %/hexanos (8 x 500 ml). Concentrar las fracciones apropiadas dando (S)-1-bencil-3-((S)-1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-3-metilbutil)-pirrolidina como un aceite amarillo claro (5,77 g, 15,47 mmoles, rendimiento al 67 %, pureza de > 98 %). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,20 (m, 5H), 7,06 (s, 2H), 4,32-4,20 (m, 1H), 3,68-3,48 (m, 2H), 2,78-2,64 (m, 2H), 2,64-2,30 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,28-2,20 (m, 1H), 2,05-1,85 (m, 1H), 1,82-1,52 (m, 4H), 1,48-1,34 (m, 1H), 0,92 (d, 3H, J = 6,45 Hz), 0,88 (d, 3H, J = 6,45 Hz). CL/EM = 373,2 (M), 375,3 (M+2).

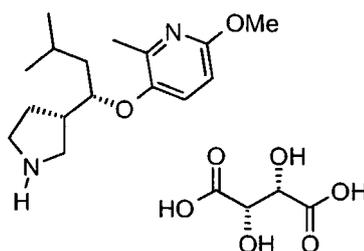
(S)-1-bencil-3-((S)-1-(6-metoxi-2-metil-3-piridiloxi)-3-metilbutil)-pirrolidina:

A un matraz RB de 200 ml equipado con una barra agitadora magnética y entrada de N₂ se cargó con (S)-1-bencil-3-((S)-1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-3-metilbutil)-pirrolidina (5,46 g, 14,65 mmoles) y DMSO (30 ml). Añadir metóxido de potasio (4,11 g, 58,61 mmoles) en una parte con agitación. Agitar la mezcla de reacción en un baño de aceite a 100 °C durante 1 hora. Diluir con H₂O (60 ml) y MTBE (60 ml). Separar las fases y lavar la fase orgánica con H₂O (2 x 30 ml), seguido por salmuera (30 ml) y después secar sobre Na₂SO₄. Filtrar y concentrar la materia prima (en tolueno). Cargar sobre sílice (225 g, humedecido con tolueno) y eluir con lo siguiente: hexanos (2 x 500 ml), MTBE al 50 %/hexanos (6 x 500 ml). Concentrar las fracciones apropiadas dando (S)-1-bencil-3-((S)-1-(6-metoxi-2-metil-3-piridiloxi)-3-metil-butil)-pirrolidina. (4,32 g, 11,72 mmoles, rendimiento del 80 %) como un aceite amarillo/naranja. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,34-7,2 (m, 5H), 7,10 (d, 1H, J = 8,79 Hz), 6,49 (d, 1H, J = 8,79), 4,17-4,07 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,68-3,50 (m, 2H), 2,78-2,67 (m, 2H), 2,61-2,48 (m, 1H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,00-1,50 (m, 5H), 1,44-1,30 (m, 1H), 0,885 (at, 6H, J_a = 7,03 Hz, J_b = 6,44 Hz). CL/EM = 369,3 (M + 1).

(S)-3-((S)-1-(6-metoxi-2-metil-3-piridiloxi)-3-metilbutil)-pirrolidina:

Cargar un autoclave de acero inoxidable de 400 ml con Pd al 20 % en peso/C (al 10, húmedo, 820 mg) seguido por una solución de (S)-1-bencil-3-((S)-1-(6-metoxi-2-metil-3-piridiloxi)-3-metilbutil)-pirrolidina (4,1 g, 11,126 mmoles) en etanol (82 ml). Purgar con gas H₂ (3 x 2394,01 pascales (50 PSI)), cargar después el recipiente con gas H₂ (2394,01 pascales (50 PSI)). Calentar la mezcla de reacción a 60 °C y agitar a 60 °C durante 24 horas. La presión del matraz se incrementa a ~2366,41 pascales (~55 PSI) a 60 °C y el matraz se recarga con gas H₂ según se necesita. Permitir a la mezcla de reacción enfriarse a temperatura ambiente, filtrar a través de un embudo de vidrio poroso medio cargado con celite (húmedo con etanol) y lavar con etanol (~80 ml). Concentrar a presión reducida dando (S)-3-((S)-1-(6-metoxi-2-metil-3-piridiloxi)-3-metilbutil)-pirrolidina como un aceite amarillo claro (3,02 g, 10,848 mmoles, rendimiento del 97,5 %). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,12 (d, 1H, J = 8,79 Hz), 6,50 (d, 1H, 8,79 Hz), 4,2 (ac, 1H, J_a = 7,03 Hz, J_b = 5,27 Hz), 3,87 (s, 3H), 3,08-2,94 (m, 2H), 2,94-2,82 (m, 1H), 2,82-2,70 (m, 1H), 2,50-2,26 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,94-1,78 (m, 1H), 1,78-1,52 (m, 3H), 1,44-1,30 (m, 1H), 0,898 (at, 6H, J_a = 6,45 Hz, J_b = 7,03 Hz). CL/EM = 279,3 (M + 1).

Ejemplo 19B: (S)-3-((S)-1-(6-metoxi-2-metil-3-piridiloxi)-3-metil-butil)-pirrolidina, D-tartrato.



Disolver (S)-3-((S)-1-(6-metoxi-2-metil-3-piridiloxi)-3-metil-butil)-pirrolidina (353 mg) se disuelve en THF (1 ml) a 60

5 °C agitando mientras a 1000 rpm. Resulta una solución amarilla ligeramente turbia. Añadir lentamente una solución de ácido D-tartárico (218 mg disuelto en 3 ml de THF a 80 °C) a la solución. Filtrar la solución a través de un filtro de jeringuilla PTFE 0,45 mm y añadir acetonitrilo (4 ml). Permitir evaporar, destapado, en una cubierta. Una gran cantidad de sólido blanquecino precipita después de filtrar al vacío aproximadamente 20 minutos la solución y secar los sólidos en un horno al vacío a 60 °C durante 1 hora obteniendo un sólido blanquecino pulverulento.

Difracción de Energía de Rayos X

10 El patrón de XRD del sólido cristalino se obtiene en un difractómetro en polvo de rayos X Bruker D8 Advance, equipado con una fuente de $\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$ y un detector Vantec, operando a 50 kV y 40 mA. La muestra se escaneó entre 4 y 40° en 2θ , con un tamaño de etapa de 0,02° en 2θ y una velocidad de escaneo de 9,0 segundos/etapa y con divergencia de 1 mm y hendidura de detector de 0,1 mm. El polvo seco se empaqueta en un soporte de muestra de cuarzo y se obtiene una superficie lisa usando un portaobjetos de vidrio. Los patrones de difracción de la forma cristalina se recogen a temperatura ambiente y a humedad relativa. El fondo se elimina antes de la recogida de picos. En la técnica de la cristalografía es bien sabido que, para cualquier forma cristalina dada, las intensidades relativas de los picos de difracción pueden variar debido a la orientación preferente consecuencia de factores tales como la morfología y el hábito del cristal. Cuando están presentes los efectos de la orientación preferente, se modifican las intensidades de pico, pero las posiciones de pico características del polimorfo no cambian. Véase, por ejemplo, The United States Pharmacopeia N.º: 23, National Formulary N.º: 18, páginas 1843-1844, 1995. Además, en la técnica de la cristalografía también es bien sabido que, para cualquier forma cristalina dada, las posiciones del pico angulares pueden variar ligeramente. Por ejemplo, las posiciones de pico pueden desplazarse debido a una variación de la temperatura o la humedad a las que se analiza una muestra, un desplazamiento de la muestra o la presencia o ausencia de un patrón interno. En el presente caso, una variabilidad de la posición del pico de $\pm 0,1$ en 2θ tendrá en cuenta estas variaciones potenciales sin entorpecer la identificación inequívoca de la forma cristalina indicada. La confirmación de una forma cristalina se puede hacer en base a cualquier combinación única de picos distintivos (en unidades de ° 2θ), normalmente de los picos más prominentes. Así, se caracteriza una muestra preparada de sal de d-tartrato de (3S)-3-(1-(6-metoxi-2-metil-3-piridiloxi)-3-metil-butyl)-pirrolidina por un patrón de difracción de rayos X usando radiación $\text{CuK}\alpha$ como que tiene picos de difracción (valores de 2-teta) según se describe en la tabla 1 siguiente y en particular que tiene picos a 4,63 en combinación con uno o más de los picos seleccionados del grupo que consiste en 9,26, 16,12 y 16,59; con una tolerancia para los ángulos de difracción de 0,1 grados.

30 Tabla 1: Picos de difracción en polvo de rayos X de la sal de d-tartrato de (3S)-3-(1-(6-metoxi-2-metil-3-piridiloxi)-3-metil-butyl)-pirrolidina.

| Ángulo 2-teta ° | valor de d (Angstroms) | % de Intensidad % |
|-----------------|------------------------|----------------------|
| 4,63 | 19,06 | 100 |
| 9,26 | 9,55 | 20 |
| 12,22 | 7,23 | 19 |
| 13,87 | 6,38 | 14 |
| 16,12 | 5,49 | 86 |
| 16,59 | 5,34 | 38 |
| 17,85 | 4,96 | 12 |
| 18,55 | 4,78 | 20 |
| 18,88 | 4,70 | 21 |
| 20,21 | 4,39 | 18 |
| 21,56 | 4,12 | 11 |
| 22,45 | 3,96 | 15 |
| 23,23 | 3,83 | 23 |
| 24,11 | 3,69 | 17 |
| 24,55 | 3,62 | 12 |

(continuación)

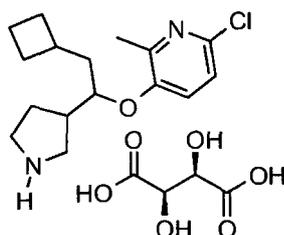
| Ángulo 2-teta ° | valor de d (Angstroms) | % de Intensidad % |
|-----------------|------------------------|----------------------|
| 25,63 | 3,47 | 12 |
| 26,48 | 3,36 | 15 |
| 26,64 | 3,34 | 10 |

Los compuestos de EJEMPLOS 20-32 se pueden preparar esencialmente como se describe en el EJEMPLO 19.

| Ej. | Compuesto | Estructura | Estereo. | EM, m/z |
|-----|---|------------|----------|-------------|
| 20 | (3S)-3-[1-(2-cloro-3-piridiloxi)-3-metil-butil]-pirrolidina, L-tartrato | | S-2 | 269 [M + 1] |
| 21 | (3S)-3-[1-(2,6-dimetil-3-piridiloxi)-3-metilbutil]-pirrolidina, L-tartrato | | S-2 | 263 [M + 1] |
| 22 | (3S)-3-[1-(6-metoxi-3-piridiloxi)-3-metilbutil]-pirrolidina, L-tartrato | | S-2 | 265 [M + 1] |
| 23 | (3S)-3-[1-(6-metil-3-piridiloxi)-3-metil-butil]-pirrolidina, L-tartrato | | S-2 | 249 [M + 1] |
| 24 | (3S)-3-[1-(2-cloro-6-metil-3-piridiloxi)-3-metil-butil]-pirrolidina, L-tartrato | | S-2 | 283 [M + 1] |
| 25 | (3S)-3-[1-(6-cloro-4-metil-3-piridiloxi)-3-metil-butil]-pirrolidina, L-tartrato | | S-2 | 283 [M + 1] |

| Ej. | Compuesto | Estructura | Estereo. | EM, m/z |
|-----|---|------------|----------|-------------|
| 26 | (3S)-3-[1-(2-etil-6-metil-3-piridiloxi)-3-metil-butil]-pirrolidina, L-tartrato | | S-2 | 277 [M + 1] |
| 27 | (3S)-3-[1-(2-fluoro-6-metil-3-piridiloxi)-3-metil-butil]-pirrolidina, L-tartrato | | S-2 | 267 [M + 1] |
| 28 | (3S)-3-[1-(2-metoxi-6-metil-3-piridiloxi)-3-metil-butil]-pirrolidina, L-tartrato | | S-2 | 279 [M + 1] |
| 29 | (3S)-3-[1-(2,6-dicloro-3-piridiloxi)-3-metilbutil]-pirrolidina, L-tartrato | | S-2 | 303 [M + 1] |
| 30 | (3S)-3-[1-(2-terc-butilcarbonilamino-3-piridiloxi)-3-metil-butil]-pirrolidina, L-tartrato | | S-2 | 334 [M + 1] |
| 31 | (3S)-3-[1-(2-etoxi-3-piridiloxi)-3-metil-butil]-pirrolidina, L-tartrato | | S-2 | 279 [M + 1] |
| 32 | (3S)-3-[1-(2-ciclopropilmetiloxi-3-piridiloxi)-3-metil-butil]-pirrolidina, L-tartrato | | S-2 | 305 [M + 1] |

Ejemplo 33: 3-(1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-2-ciclobutil-etil)-pirrolidina, L-tartrato (D 1 E2).

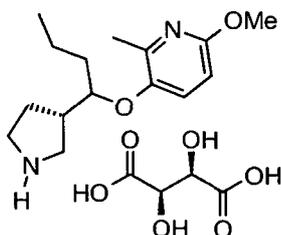
**Desalado.**

5 Verter 3-(1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-2-ciclobutil-etil)-pirrolidina, L-tartrato (D1) (80,0 mg, 0,180 mmol) sobre una columna SCX y aclarar con diclorometano, diclorometano al 50 % en metanol y metanol. Eluir el compuesto con NH_3 2 M en metanol y concentrar proporcionando 3-(1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-2-ciclobutil-etil)-pirrolidina (50 mg).

Resolución cromatográfica quiral

10 Someter la amina (50 mg) a cromatografía de fluidos supercríticos (Chiracel OD-H) eluyendo con metanol al 25 %/isopropilamina al 0,2 %/ CO_2 proporcionando 3-(1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-2-ciclobutil-etil)-pirrolidina (D1E1) (21 mg, al 40 %, ee de > 99 %) y 3-(1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-2-ciclobutil-etil)-pirrolidina (D1E2) (20 mg, al 38 %, ee > 99).

La formación de L-tartrato de 3-(1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-2-ciclobutil-etil)-pirrolidina (D1E2) se lleva a cabo esencialmente como en el EJEMPLO 1 proporcionando el compuesto del título. EM (m/z) = 295,2 (M + 1).

Ejemplo 34: (3S)-3-(1-(6-metoxi-2-metil-3-piridiloxi)-butil)-pirrolidina, L-tartrato (S-2).**Desalado.**

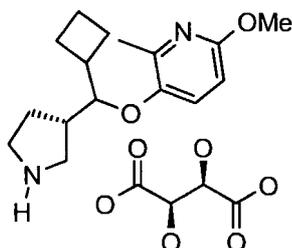
15 Disolver la sal de L-tartrato de (3S)-3-(1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-butil)-pirrolidina (S-2) (1,00 g, 2,39 mmol) en metanol y verter la solución en una columna de SCX. Aclarar la columna con metanol y después eluir la amina libre con NH_3 2 M en metanol. Evaporar el disolvente y secar la amina al vacío proporcionando 0,65 g (al 99 %) de (3S)-3-(1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-butil)-pirrolidina (S-2) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Desplazamiento de cloruro a metilo

25 Añadir (3S)-3-(1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-butil)-pirrolidina (S-2) (0,65 g, 2,44 mmol), DMSO (9,75 ml), metanol (0,493 ml, 12,18 mmol) e hidruro de sodio (0,390 g, 9,75 mmol) a un vial de reacción. Evacuar el vial y purgar con nitrógeno. Calentar la mezcla a 100 °C durante toda una noche. Verter la mezcla de reacción en una columna SCX y aclarar con metanol. Unir la columna SCX en la parte superior de una columna en gel de sílice y eluir con el 5-30 % de NH_3OH /etanol (1:9) en cloroformo obteniendo 0,420 g (al 65 %) de (3S)-3-(1-(6-metoxi-2-metil-3-piridiloxi)-butil)-pirrolidina.

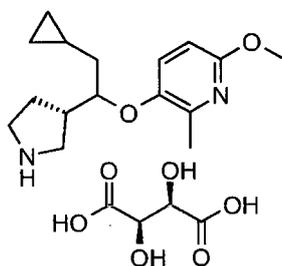
La formación de L-tartrato de (3S)-3-(1-(6-metoxi-2-metil-3-piridiloxi)-butil)-pirrolidina (S-2) se lleva a cabo esencialmente como en el EJEMPLO 1 proporcionando el compuesto del título. EM (m/z) = 265 [M + 1]

Ejemplo 35: (3S)-3-[1-ciclobutil-1-(6-metoxi-2-metil-3-piridiloxi)-metil]-pirrolidina (S-1), L-tartrato



El compuesto del título se puede preparar a partir de (3S)-3-[1-ciclobutil-1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-metil]-pirrolidina (S-1), L-tartrato esencialmente como se describe en el EJEMPLO 34. EM (m/z) = 277 [M + 1]

Ejemplo 36: (3S)-3-[1-(6-metoxi-2-metil-3-piridiloxi)-2-ciclopropil-etil]-pirrolidina, L-tartrato (S-1)



5

Desprotección

Mezclar ácido ester terc-butílico de ácido (3S)-3-[1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-2-ciclopropil-etil]-pirrolidina-1-carboxílico (S-1) (0,50 g, 1,31 mmol), metoxibenceno (6,6 ml) y diclorometano (6,6 ml) en un vial de reacción. Evacuar el vial y purgar con nitrógeno. Añadir ácido trifluoroacético (1,51 g, 1,0 ml, 13,2 mmol) y agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Cargar la mezcla directamente en una columna SCX preempacutada y aclarar con CH₂Cl₂ seguido por CH₃OH. Eluir con NH₃ 2 M en metanol y concentrar a presión reducida dando 0,353 g (al 96 %) de (3S)-3-[1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-2-ciclopropil-etil]-pirrolidina (S-1). EM (m/z) = 281,2 [M+1].

10

Desplazamiento de cloruro a metilo

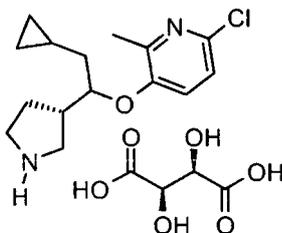
Añadir (3S)-3-(1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)ciclopropil-etil)-pirrolidina (S-2) (0,35 g, 1,25 mmol), DMSO (4,99 ml), metanol (0,404 ml, 9,97 mmol) e hidruro de sodio (0,349 g, 8,73 mmol) a un vial de reacción. Evacuar el vial y purgar con nitrógeno. Calentar la mezcla a 110 °C durante 4 horas. Disolver la reacción en un tampón de pH 7 y neutralizar con HCl 5 N. Verter la mezcla sobre una columna de SCX y aclarar en metanol. Unir la columna SCX en la parte superior de una columna de gel de sílice y eluir con 5-35 % de NH₄OH/etanol (1:9) en cloroformo obteniendo 0,209 g (al 61 %) de (3S)-3-(1-(6-metoxi-2-metil-3-piridiloxi)-2-ciclopropil-etil)-pirrolidina (S-1). EM (m/z) = 277 [M + 1].

15

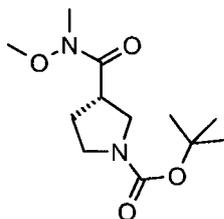
La formación de L-tartrato de (3S)-3-(1-(6-metoxi-2-metil-3-piridiloxi)-2-ciclopropil-etil)-pirrolidina (S-1) se lleva a cabo como en el EJEMPLO 1 proporcionando el compuesto del título. EM (m/z) = 277 [M + 1]

20

Ejemplo 37: (3S)-3-[1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-2-ciclopropil-etil]-pirrolidina, L-tartrato (S-1)

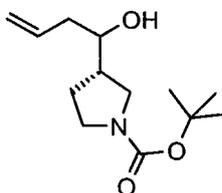


Preparación de amida de Weinreb



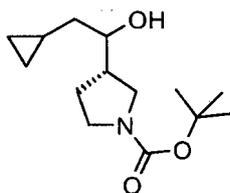
5 Añadir una solución de ácido (S)-N-terc-butoxicarbonilpirrolidina-3-carboxílico (40 g, 186 mmol) en THF (240 ml) gota a gota a una solución agitada de 1,1'-carbonyldiimidazol (31,4 g, 190 mmol) en THF (160 ml) y agitar a temperatura ambiente en nitrógeno durante 2,5 horas. Añadir clorhidrato de N,O-di-metilhidroxilamina (18,8 g, 190 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante toda una noche. Desactivar la reacción con agua. Separar las fases y extraer la fase acuosa con éter metil-t-butílico (2X). Combinar los productos orgánicos y lavar con H₃PO₄ acuoso al 10 %, KHCO₃ acuoso al 20 %, agua y salmuera. Concentrado proporcionando 37,1 g (al 77 %) del compuesto del título. EM (m/z) = 203,1 [M-55].

Adición de Grignard a amida de Weinreb y reducción de la cetona al alcohol



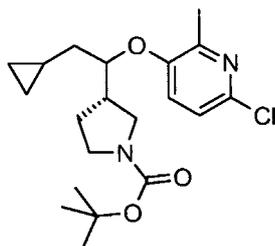
10 Añadir lentamente y gota a gota una solución de bromuro de alilmagnesio (2,0 M en THF, 100,3 ml, 200,5 mmol) a una solución agitada de éster terc-butílico del ácido (S)-3-(metoxi(metil)carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico (37,0 g, 143,2 mmol) en THF (296 ml) mantenido en nitrógeno a 0 °C. Permitir que la reacción se caliente a temperatura ambiente y continúe agitándose durante 48 horas. Añadir la mezcla sobre una solución fría (0-5 °C) de borohidruro de sodio (5,42 g, 143 mmol) y bromuro de tetrabutamonio (0,74 g, 2,39 mmol) en agua (74 ml) y agitar durante 1 hora. Separar las fases y extraer la fase acuosa con éter metil-t-butílico (2X). Combinar las fases orgánicas y lavar con agua y salmuera. Concentrar y purificar el residuo en bruto por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con éter t-butilmetílico/hexanos (3/7 a 7/3) obteniendo éster terc-butílico de ácido (3S)-3-(1-hidroxi-but-3-enil)-pirrolidina-1-carboxílico (mezcla S) (29 g, al 85 %). EM (m/z) = 186,1 [M - 55].

20 Éster terc-butílico de ácido (3S)-3-(2-ciclopropil-1-hidroxietil)pirrolidina-1-carboxílico (mezcla S)



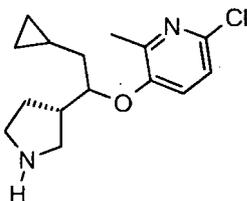
25 Añadir acetato de paladio (II) (2,31 g; 0,298 mmol) a una solución agitada de éster terc-butílico de ácido (3S)-3-(1-hidroxi-but-3-enil)-pirrolidina-1-carboxílico (mezcla de S) (14,4 g, 59,7 mmol) en diclorometano (43,2 ml). Añadir lentamente una solución recién preparada de diazometano (100 ml, aproximadamente 50 mmol) en éter dietílico en nitrógeno a -30 a -40 °C (precaución: evolución de gas N₂ fuerte). Evaporar el disolvente y disolver el producto en bruto en diclorometano (43,2 ml). Añadir acetato de paladio (II) (2,31 g, 0,298 mmol) seguido por una solución recién preparada de diazometano (100 ml, aproximadamente 50 mmol en éter dietílico) a la mezcla mantenida en nitrógeno a -30 a -40 °C (precaución: evolución de gas N₂ fuerte). Evaporar el disolvente y disolver el producto en bruto en diclorometano (43,2 ml). Añadir acetato de paladio (II) (2,31 g, 0,298 mmol) seguido por una solución recién preparada de diazometano (50 ml, aproximadamente 25 mmol en éter dietílico) a la mezcla mantenida en nitrógeno a -30 a -40 °C (precaución: evolución de gas N₂ fuerte). Evaporar el disolvente, añadir hexanos (140 ml) al residuo en bruto y agitar la suspensión durante toda una noche a temperatura ambiente. Filtrar la suspensión sobre una almohadilla de celite® y concentrar obteniendo un rendimiento cuantitativo de éster terc-butílico de ácido (3S)-3-(2-ciclopropil-1-hidroxietil)pirrolidina-1-carboxílico (mezcla S). EM (m/z) = 200,1 [M - 55].

35 Éster terc-butílico de ácido (3S)-3-[1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-2-ciclopropil-etil]-pirrolidina-1-carboxílico (S-1) y (S-2).



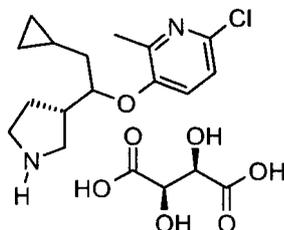
5 Añadir hidróxido de sodio (al 60 %, 6,20 g, 155,1 mmol) lentamente a una mezcla de éster terc-butílico de ácido (3S)-3-(2-ciclopropil-1-hidroxi-etil)-pirrolidina-1-carboxílico (mezcla de S) (19,8 g, 77,5 mmol), 6-cloro-3-fluoro-2-metilpiridina (16,9 g, 116,3 mmol) y dimetilacetamida (59,4 ml) manteniendo en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Calentar a 40 °C y agitar durante 3,5 horas. Enfriar la mezcla y añadir metanol. Verter la mezcla sobre H₃PO₄ acuoso al 10 % (100 ml) y éter metil t-butílico (100 ml). Separar las fases y extraer la fase acuosa con éter metil-t-butílico (2X). Combinar las fases orgánicas y lavar con agua y salmuera. Evaporar el disolvente obteniendo un residuo en bruto. Cromatografiar el residuo en bruto en gel de sílice eluyendo con éter metil t-butílico/hexanos (2:8 a 4:6) obteniendo un residuo en bruto que se mezcló con residuo en bruto de otro lote (en base a 2 g del alcohol). La mezcla de diastereómeros se separó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 25 % de éter metil-t-butílico en hexanos obteniendo éster terc-butílico de ácido (3S)-3-[1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-2-ciclopropil-etil]-pirrolidina-1-carboxílico, isómero 1, (S-1) (15,0 g, al 51 %) como el primer isómero que eluye, EM (m/z) = 325,0 (M - 55) y éster terc-butílico de ácido (3S)-3-[1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-2-ciclopropil-etil]-pirrolidina-1-carboxílico, isómero 2, (S-2) (12,0 mg, al 41 %) como el segundo isómero que eluye. EM (m/z) = 325,0 (M-55).

(3S)-3-[1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-2-ciclopropil-etil]-pirrolidina, (S-1)



20 Añadir HCl (4 M en 1,4-dioxano, 52,7 ml, 627 mmol) a una solución de éster terc-butílico de ácido (3S)-3-[1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-2-ciclopropil-etil]-pirrolidina-1-carboxílico (S-1) (13,4 g, 35,2 mmol) en diclorometano (40,2 ml). Agitar en nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. Evaporar el disolvente y disolver el residuo en una mezcla de éter metil-t-butílico (40 ml) y agua (40 ml). Separar las fases, lavar la fase acuosa con éter metil-t-butílico (2X). Ajustar el pH de la fase acuosa a 9 por la adición de K₂CO₃ acuoso al 10 %, extraer con éter metil-t-butílico (3X). Lavar las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera. Evaporar los productos volátiles obteniendo (3S)-3-[1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-2-ciclopropil-etil]-pirrolidina (S-1) (9,6 g, al 97 %). EM (m/z) = 281,2 [M + 1]

25 **(3S)-3-[1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-2-ciclopropil-etil]-pirrolidina, L-tartrato (S-1)**



30 Añadir ácido L-tartárico (5,1 g, 33,9 mmol) a una solución de (3S)-3-[1-(6-cloro-2-metil-3-piridiloxi)-2-ciclopropil-etil]-pirrolidina (S-1) (9,7 g, 34,5 mmol) en metanol (48,5 ml). Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos en nitrógeno. Evaporar los productos volátiles, disolver el residuo en agua (100 ml) y extraer con éter metil-t-butílico (2X). Concentrar en el evaporador rotatorio la fase acuosa a un volumen final de 50 ml manteniendo mientras el baño a 25 °C. Liofilizar el residuo obteniendo 14,0 g, (al 95 %) del compuesto del título. EM (m/z): 281,0 [M + 1]

Asignación de configuración absoluta de éster terc-butílico de ácido 3(S)-(1'-hidroxi-3'-metil-butil)-pirrolidina-1-carboxílico, isómeros 1 y 2

Hay dos carbonos estereogénicos en éster terc-butílico de ácido 3(S)-(1'-hidroxi-3'-metil-butil)-pirrolidina-1-carboxílico que corresponde a carbonos 5 y 7 (C5 y C7) como se ilustra en la Figura 1.

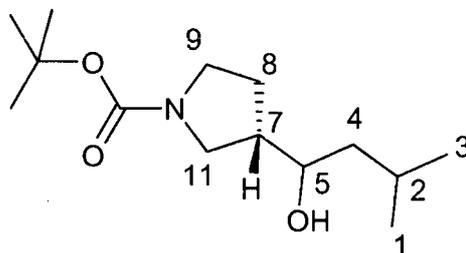


Figura 1

- 5 Debido a que la configuración de C7 se conoce a partir del ácido (S)-N-(terc-butoxicarbonil)-pirrolidina-3-carboxílico, la determinación de la configuración relativa conducirá a la asignación de la configuración absoluta a C5. La configuración relativa de moléculas flexibles puede llevarse a cabo si se consideran acoplamiento protón-carbono por el procedimiento de configuración basada en J descrito por Matsumori y cols., J. Org. Chem. 64, 866 (1999). Esta aproximación implica la medida de acoplamiento de H-H y H-C a través de un cierto enlace C-C y de su conversión a ángulos dihédricos por medio de la relación de Karplus-Altona. Los acoplamiento H-C siguen también una relación de Karplus y valores pequeños, que varían desde 1 hasta 3 Hz, son indicadores de orientaciones *gauche* y valores grandes, que varían de 6 a 8 Hz, indican disposiciones anti.

15 La constante de acoplamiento protón-carbono H5-C11 relevante se mide usando el experimento 1D-TOCSY satélite-selectivo descrito por P. Vidal y cols., J. Org. Chem., 72, 3166-3170 (2007). Los experimentos 1D-TOCSY en los que la compensación del pulso selectivo se establece en el satélite de ^{13}C de frecuencia baja de H11 se adquieren. El espectro resultante se compara con el experimento 1D-TOCSY convencional en el que se excita la señal H11 del isotópomo principal ^{12}C , o alternativamente con el espectro de ^1H . Los acoplamiento de H, C de tres enlaces entre C11 y H5 se determinan a partir del desplazamiento de la señal de H5 transmitida en espectros TOCSY satélite-selectivos en relación a su posición en el espectro de ^1H , siendo la constante de acoplamiento dos veces el desplazamiento. La constante de acoplamiento entre C8 y H5 no se muestra debido al solapamiento de señales. Las constantes de acoplamiento protón-protón y protón-carbono a través del enlace C7-C5 se miden para cada uno de isómero 1 e isómero 2 de éster terc-butílico de ácido 3(S)-(1-hidroxi-3-metil-butil)-pirrolidina-1-carboxílico preparados esencialmente según se describe en la Preparación 4 y sus valores están en la siguiente tabla.

| Compuesto | Par H-H o H-C | ^3J (Hz) |
|-----------|---------------|-------------------|
| Isómero 1 | HS-H7 | 7,0 |
| Isómero 1 | H5-C11 | 4,2 |
| Isómero 2 | H5-H7 | 7,0 |
| Isómero 2 | H5-C11 | 1,8 |

- 25 La constante de acoplamiento pequeña H5-C11 en isómero 2 indica que H5 y C11 están en orientación *gauche* entre sí en ambos conformeros de los que se presentan datos, lo que es consistente con el isómero 3(S)-1'(S).

Ensayo de afinidad de transportadores in vitro

30 El transportador de serotonina humana (SERT), transportador de norepinefrina (NET), o transportador de dopamina (DAT) se clonan en un vector pcDNA3 y se transfieren de forma estable en células HEK293. Se preparan reservas de membrana siguiendo protocolos estándar y se calculan valores de K_d usando procedimientos de unión de saturación o procedimientos de unión de competición para cada lote de membranas (Bylund y Toews, Am. J. Phys. (Lung Cell. Mold Physiol 9), 265, 421-429 (1993). Todos los ensayos de unión se llevan a cabo en placas de 96 pocillos usando un procedimiento desarrollado convirtiendo un ensayo de unión a radioligando de filtración a un formato de ensayo de unión de proximidad de centelleo (SPA) (Carpenter y cols., Methods in Molecular Biology, 190, 21-49 (2002)). Brevemente, las membranas de SERT se usan a una concentración de 10 μg /pocillo en tampón de ensayo que contiene Tris 50 mM, NaCl 150 mM y KCl 5 mM (pH 7,4) en presencia de ^3H -citalopram. Se usa fluoxetina (100 μM) determinando unión no específica y se usa venlafaxina como un control positivo. Las membranas NET se usan a una concentración de 8 μg /pocillo en tampón de ensayo que contiene Tris 50 mM, NaCl 300 mM y KCl 5 mM (pH 7,4). Se usa ^3H -nisoxetina como el trazador, 100 μM de desipramina sirven como una medida de unión no específica y nisoxetina se usa como el control positivo. Para ensayos de unión de DAT, el

tampón de ensayo es el mismo que para SERT, se usan membranas a 20 µg/pocillo, se usa nomifensina 100 µM determinando unión no específica, ³H-WIN 35428 (Perkin Elmer) sirve como el radiotrazador y nomifensina se usa como el control positivo. En todos los casos, se usan 0,5 mg/pocillo de perlas de ensayos de proximidad de centelleo de aglutinina de germen de trigo (WGA-SPA, GE Health Sciences) capturando las membranas y las placas se incuban durante 3 horas a temperatura ambiente. La radiactividad se mide y los valores K se calculan usando un programa de ajuste de curvas logísticas de cuatro parámetros (Activity Base v5.3.1.22).

Los compuestos ejemplificados se ponen a prueba esencialmente como se describe anteriormente y se encuentra que tienen afinidad alta para los receptores hSERT y hNET, pero afinidad mucho menor para el receptor de hDAT *in vitro*. K para SERT y NET se encuentra que es menos de 20,1 nM y 23,4 nM, respectivamente, mientras que la K para DAT se encuentra que es más grande que 255 nM. El compuesto de EJEMPLO 19 se pone a prueba esencialmente como se describe anteriormente y se encuentra que tiene afinidades según se muestra en la tabla a continuación.

| RECEPTOR | K (nM) |
|--------------------------|--------------------|
| hSERT | 0,199 ± 0,02 (n=6) |
| hNET | 1,08 ± 0,32 (n=6) |
| hDAT | 461 ± 72 (n=6) |
| (media ± error estándar) | |

Ensayo de afinidad de transportadores *in vitro*:

Los transportadores de serotonina humana (SERT) o norepinefrina (NET) se clonan en un vector pcDNA3 y se transfectan de forma estable en células HEK293. Ambos ensayos están modificados por procedimientos descritos por Eshleman y cols., J. Pharmacol. Exptl Ther., 289, 877-885 (1999) y Wall y cols., Mol. Pharmacol., 47, 544-550, (1995). Las células se cultivan en matraces revestidos de poli-D-lisina o en placas de 96 pocillos en D-MEM/F-12 3:1 (3 partes de medio Eagle modificado de Dulbecco en 1 parte de medio F-12 de mezcla de nutrientes) conteniendo suero fetal bovino al 5 %, 250 µg/ml de geneticina y Hepes 20 mM. Las células se plaquean a 40.000 células por pocillo en 200 µl de medio y se incuban durante 18-24 horas a 37 °C antes del ensayo. El tampón de captación de ensayo consiste en reserva de bicarbonato de Krebs-Ringer suplementada con bicarbonato de sodio al 1,26 %, HEPES 20 mM y 100 µM cada uno de pargilina y ácido ascórbico. Tras una preincubación de 30 minutos con el compuesto o con indatralina (como un control positivo), se añaden ³H-serotonina o ³H-norepinefrina durante 1 minuto y 50 segundos. El ³H-sustrato se elimina después y las células se lavan 4X con 100 µl de tampón de captación frío usando Multimek. Se añade Tritón X-100 (al 1 %) lisando las células y después de mezclar, se transfieren todos los contenidos a placa de fondo blanco. Se añade Microscint™ 40 a cada pocillo y la radiactividad se cuantifica durante 1 minuto por pocillo. Los resultados se analizan como valores de CI₅₀ usando un programa de ajuste de curvas logísticas de cuatro parámetros (ActivityBase v5.3.1.22).

Los compuestos ejemplificados se ponen a prueba esencialmente según se describe anteriormente y se encuentra que son inhibidores de serotonina y de recaptación de norepinefrina, que tienen CI₅₀ de SERT y NET de menos de 227 nM y 44,6 nM, respectivamente. El compuesto de EJEMPLO 19 se pone a prueba esencialmente como se describe anteriormente y se encuentra que es un inhibidor de recaptación de serotonina y norepinefrina *in vitro*, teniendo CI₅₀ según se muestran en la tabla a continuación.

| RECEPTOR | CI50 (nM) |
|--------------------------|---------------------|
| hSERT | 2,15 ± 0,70 (n = 4) |
| hNET | 7,34 ± 1,48 (n = 4) |
| (media ± error estándar) | |

Se usan ratas Sprague-Dawley macho pesando 240-280 gm en grupos de tres determinando la ocupación del transportador de serotonina. Los animales se someten a ayuno al menos 12 horas antes del inicio de cada experimento. A los animales se les administra oralmente vehículo o dosis de 0,10, 0,33, 1,00, 3,33 o 10,00 mg/kg de compuesto de prueba en glucosa al 4 % en tampón de fosfato 25 mM, (pH = 3,0) conteniendo CAPTISOL™ al 0,1 %, al 0,33 %, al 1 %, al 3,33 %, o al 10 % (concentración de CAPTISOL™ (en %) = dosis de compuesto de ensayo (en mg/kg)). Después de 2 horas, a los animales se les administra intravenosamente N,N-dimetil-2-(2-amino-4-

cianofeniltio)-bencilamina (10 µg/kg) en solución salina en la vena lateral del rabo. Después de 40 minutos adicionales, las ratas se sacrifican por medio de dislocación cervical y una parte del córtex frontal se retira y se coloca en hielo seco. Un grupo control adicional de tres ratas se dosifica con maleato de paroxetina a 12 mg/kg, i.v., seguido por N,N-dimetil-2-(2-amino-4-cianofeniltio)-bencilamina (10 µg/kg) 1 hora más tarde.

5 Los tejidos se dejan descongelar y después se añaden cuatro volúmenes (p/v) de acetonitrilo conteniendo ácido fórmico al 0,1 %. Se homogeneizan muestras usando una sonda desmembradora ultrasónica y se centrifugan durante 16 minutos a 14.000 x g. Se añade un volumen del sobrenadante a 3 volúmenes de agua en un vial de dispositivo automático de toma de muestras y se agita con vórtex. La separación se logra con una columna Zorbax C18 HPLC y un gradiente de fase móvil de acetonitrilo desde al 20 % hasta el 90 %/agua, cada uno con ácido fórmico al 0,1 %. El tiempo de funcionamiento total de HPLC es 3,5 minutos con un tiempo de reequilibración de 2,0 minutos adicional. Se usa para detección un espectrómetro de masas cuadrupolar triple API4000 (Applied Biosystems, Foster City, CA, EE.UU.) operando en modo MRM. La transición iónica monitorizada es 284,1/239,1 m/z durante N, N-dimetil-2-(2-amino-4-cianofeniltio)-bencilamina.

15 El nivel de N,N-dimetil-2-(2-amino-4-cianofeniltio)-bencilamina (trazador) en el córtex de animales pretratados con vehículo representa la suma de unión no específica y específica y se le asigna el valor de ocupación del 0 % (todos los receptores están disponibles para el trazador). El nivel más bajo de trazador en los animales pretratados con la dosis intravenosa de maleato de paroxetina muy alta, el grupo control positivo, representa la unión no específica y se le asigna el valor de ocupación del 100 % (no hay ningún receptor disponible para el trazador). Los niveles de trazador en el córtex tras administración oral de compuesto de ensayo se interpolan linealmente entre estos dos extremos con el fin de determinar la ocupación de transportador de serotonina en porcentaje. Los datos se expresan como promedios ± EEM (n = 3/grupo) calculados usando Prism versión 3.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, EE.UU.). Los valores de DE₈₀ se obtienen ajustando los datos a una curva sigmoideal usando regresión no lineal.

20 El compuesto de EJEMPLO 19 se pone a prueba esencialmente como se describe anteriormente y se encuentra que tiene una DE₈₀ de 7,1 mg/kg, en base a los datos de respuesta a dosis más adelante durante 1 hora tras dosificar, confirmando así la ocupación de receptores de serotonina *in vivo*.

| Dosis (mg/kg p.o.) | Ocupación en % | E.E.M. |
|--------------------|----------------|--------|
| 30 | 105,6 | 1,8 |
| 10 | 94,0 | 3,6 |
| 3 | 43,3 | 5,8 |
| 1 | 25,0 | 4,2 |
| 0,3 | 5,9 | 3,9 |
| DE ₈₀ | 7,1 mg/kg | |

Alfa-MMT: Ensayo de inhibición de depleción de monoamina:

30 Los inhibidores de transportador de neurotransmisores pueden evitar la depleción de monoaminas cerebrales cuando el agente de depleción requiere captación activa dentro de neuronas por medio de un transportador. DL-para-cloroanfetamina (PCA) se transporta dentro de neuronas serotoninérgicas por medio del transportador neuronal y produce una depleción de larga duración de concentraciones de serotonina cerebral (5-HT) de rata. Alfa-meti-m-tirosina (α-MMT) es un agente de depleción noradrenérgico que se β-hidroxila a metaraminol *in vivo* y se transporta activamente dentro de neuronas de norepinefrina (NE) por medio del transportador neuronal produciendo un decrecimiento en niveles de NE en cerebro de rata. La depleción de los niveles de 5-HT de cerebro de rata por PCA y las concentraciones de NE cortical de rata por α-MMT se bloquean por agentes con actividad inhibitora de recaptación de 5-HT y NE. Los compuestos de la presente invención pueden someterse a ensayos para su actividad evitando la depleción de concentraciones de 5-HT cerebrales de ratas por PCA y la depleción de concentraciones de NE corticales de rata por α-MMT en ratas alimentadas y sometidas a ayuno *in vivo* usando los siguientes procedimientos.

40 Las ratas Sprague Dawley macho pesando 160-180 gramos se someten a ayuno durante toda una noche o se les permite alimentarse ad libitum. A los animales se les administra mediante sondas vehículo (H₂O estéril) o compuesto de prueba 2 horas antes de administración de clorhidrato de PCA a 10 mg/kg (ip) o 6,25 mg/kg de α-MMT (sc). Todos los compuestos se administran a 1 ml/kg. Los animales se sacrifican 2 horas después de administración de PCA o de α-MMT. Los tejidos se disecan, se congelan en hielo seco y se almacenan a -70 ° antes de análisis. Para animales administrados con PCA, las concentraciones de serotonina cerebral (5-HT) completa se miden usando cromatografía líquida de alta presión con detección electroquímica según se describe por Fuller y Perry en J. Pharmacol. Exp. Ther., 248, 50-56 (1989)). Para animales administrados con α-MMT, las concentraciones de

5 norepinefrina corticales se miden por HPLC-EC tras la absorción de alúmina según se describe por Bymaster y cols., *Neuropsychopharmacology*, 27 (5), 699-711 (2002). Los datos se recogen usando un sistema de datos de cromatografía EZChrom™ (Scientific Software, San Ramón, CA) que calcula alturas de pico y concentraciones de muestra. Análisis de varianza, seguidos por prueba de diferencia honestamente significativa de Tukey a posteriori, identifica diferencias significativas entre grupos de tratamiento ($P < 0,05$). Las dosis que antagonizaron la depleción de monoaminas inducida por PCA o α -MMT al 50 % (DE_{50}) se calculan usando un análisis de regresión lineal de ajuste óptimo.

10 El compuesto de EJEMPLO 19 se pone a prueba esencialmente como se describe anteriormente y se encuentra que antagoniza depleción inducida por α -MMT de norepinefrina en córtex de rata con una DE_{80} de 9,5 mg/kg según se toman como base las respuestas a dosis más adelante, confirmando así la eficacia *in vivo* en inhibir función de transportador de norepinefrina. –

| Dosis (mg/kg p.o.) | % de inhibición | E.E.M. |
|--------------------|-----------------|--------|
| 30 | 1,153 | 14,6 |
| 10 | 79,0 | 9,3 |
| 3 | 21,0 | 5,5 |
| 1 | 5,6 | 3,9 |
| 0,3 | 7,0 | 10,4 |
| DE_{80} | 9,5 mg/kg | |

Prueba de formalina manual

15 La prueba de formalina manual se lleva a cabo en cajas de plexiglás hechas a medida de aproximadamente 25 cm x 25 cm x 20 cm en tamaño. Un espejo situado en la parte trasera de la jaula permite la observación no estorbada de la zarpa inyectada con formalina. Las ratas (Sprague Dawley (SD) de Charles River (CRL)) se sitúan individualmente en los cubículos al menos 30 minutos antes del experimento. Toda la realización de pruebas se lleva a cabo entre las 8:00 y las 14:00 horas y la temperatura ambiente de prueba se mantiene a 21-23 °C. Los compuestos de prueba administrados periféricamente se administran a tiempos variables antes de la puesta a prueba con formalina. La formalina (50 μ l de una solución al 5 % en medio salino) se inyecta subcutáneamente en la superficie dorsolateral de la zarpa trasera derecha con una aguja de calibre 27. Las observaciones empiezan inmediatamente después de la inyección de formalina. El dolor inducido por formalina se cuantifica registrando el número de segundos que dura cada evento de lamida en intervalos de 5 minutos. La valoración de dolor se mide durante 50 minutos después de la inyección de formalina. Se observan dos fases de comportamiento de dolor según se describen anteriormente (Wheeler-Aceto, H., Porreca, F. y Cowan, A., *The rat paw formalin test: comparison of noxious agents*, *Pain* 40 (1990) 229-238). La fase temprana empieza inmediatamente después de la inyección de formalina y dura aproximadamente 5 minutos, seguida por la fase tardía que empieza entre los minutos 10 y 15 con una respuesta máxima observada típicamente alrededor de 25-35 minutos después de la inyección de formalina. Después del periodo de observación de 50 minutos, los animales se sacrifican con CO_2 .

30 De los diferentes parámetros de puntuación comunicados para la prueba de formalina, el tiempo total gastado lamiendo y mordiendo la zarpa inyectada se considera el más relevante. (Abbott y cols., *The formalin test: scoring properties of the first and second phases of the pain response in rats*, *Pain* 60 (1995) 91-102; Coderre y cols., *The formalin test: a validation of the weighted- scores method of the behavioral pain rating*, *Pain* 54 (1993) 43-50). La puntuación de la fase temprana es la suma del tiempo gastado lamiendo (segundos) desde el tiempo 0 a los 5 minutos. La puntuación de la fase tardía se obtiene añadiendo el número total de segundos gastados lamiendo desde el minuto 16 hasta el minuto 40 del periodo de observación. Los datos se presentan como promedios con errores estándar de la media (\pm EEM). Los datos se evalúan por análisis de varianza de una vía (ANOVA) y los contrastes apropiados se analizan por prueba "t" de Dunnett para comparaciones entre los dos. Se considera que las diferencias son significativas si el valor de P es menor de 0,05. (Abbott, *supra.*; Coderre, *supra.*; y Wheeler-Aceto, *supra.*)

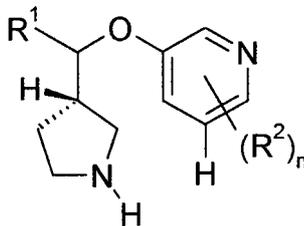
40 El compuesto de EJEMPLO 19 se pone a prueba esencialmente como se describe anteriormente y se encuentra que reduce significativamente el comportamiento de dolor con una DE_{50} de 13,4 mg/kg que se deriva de las siguientes respuestas a dosis:

| Dosis (mg/kg p.o.) | % de reducción en lamida en tiempo total | E.E.M. |
|--------------------|--|--------|
| 30 | 78,4 | 5,6 % |
| 10 | 38,0 | 7,8% |
| 3 | 14,4 | 13,0% |
| 1 | 4,5 | 8,3% |
| DE ₅₀ | 13,4 mg/kg | |

- 5 Dado que es posible administrar compuestos empleados en los procedimientos de la presente invención directamente sin ninguna formulación, los compuestos se administran usualmente en forma de composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un ingrediente activo y al menos un vehículo, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones pueden administrarse por una diversidad de vías incluyendo oral, intranasal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular y pulmonar. Tales composiciones y procedimientos farmacéuticos para prepararlas se conocen bien en la técnica. Véase, *por ejemplo*, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (University of the Sciences in Philadelphia, ed., 21^a ed., Lippincott Williams & Wilkins Co., 2005).
- 10 Las composiciones están formuladas preferentemente en una forma de de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg, más usualmente aproximadamente 1,0 a aproximadamente 200 mg, como por ejemplo entre aproximadamente 1 y 20 mg del ingrediente activo. El término "forma de dosificación unitaria" hace referencia a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y para otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del
- 15 material activo calculado produciendo el efecto terapéutico deseado, en asociación con al menos un vehículo, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- Los compuestos de Fórmula I son, en general, efectivos durante un intervalo de dosis amplio. Por ejemplo, las dosificaciones por día caen dentro del intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 30 mg/kg, más usualmente de aproximadamente 0,01 a 3,0 mg/kg y como por ejemplo entre 0,01 y 0,3 mg/kg de peso corporal. En
- 20 algunos casos los niveles de dosificación por debajo del límite inferior pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos se pueden emplear incluso dosis más grandes sin causar efecto secundario dañino alguno y por lo tanto el intervalo de dosificación anterior no se desea para limitar el alcance de la invención en modo alguno. Se entenderá que la cantidad del compuesto administrada realmente la determinará un médico, a la luz de las circunstancias pertinentes, incluidas la afección que se va a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto o
- 25 compuestos reales administrados, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual y la gravedad de los síntomas del paciente.

REIVINDICACIONES

1. El compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

5 en la que R^1 está seleccionado del grupo que consiste en n-propilo, isobutilo, cicloalquilo (C_3-C_4) y cicloalquil (C_3-C_4)-metilo;

n es 1 o 2; y

10 cada R^2 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, ciclopropilmetoxi, trifluorometoxi, metilamino, ciclopropilamino y t-butilcarbonilamino, a condición de que cuando n es 2, al menos uno de R^2 es fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, o etoxi.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R^1 es n-propilo o isobutilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

3. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R^1 es isobutilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 4. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R^1 es cicloalquilo (C_3-C_4) o cicloalquil (C_3-C_4)-metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 1 que es (S)-3-((S)-1-(6-metoxi-2-metil-3-piridiloxi)-3-metil-butil)-pirrolidina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.

25 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de dolor crónico en un ser humano.