

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 495 366**

51 Int. Cl.:

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

C07D 207/08 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2010 E 10735120 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014 EP 2456436**

54 Título: **Compuestos de 3-fenoximetilpirrolidina**

30 Prioridad:

21.07.2009 US 227207 P

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

17.09.2014

73 Titular/es:

**THERAVANCE, INC. (100.0%)
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**STANGELAND, ERIC L.;
SCHMIDT, JANE;
SAITO, DAISUKE ROLAND;
HUGHES, ADAM y
PATTERSON, LORI JEAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 495 366 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

Compuestos de 3-fenoximetilpirrolidina

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a compuestos de 3-fenoximetilpirrolidina que tienen actividad como inhibidores de la recaptación de serotonina (5-HT) y de norepinefrina (NE). La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, a procedimientos y productos intermedios para preparar tales compuestos, y encuentra utilidad en procedimientos de uso de tales compuestos para tratar un trastorno del dolor, tal como dolor neuropático, y otras dolencias.

Estado de la técnica

10 El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con el daño real o potencial de los tejidos, o que se describe en términos de tal daño (Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, Terminología del Dolor). El dolor crónico persiste más allá del dolor agudo o más allá del tiempo esperado de curación de una herida (Sociedad Americana del Dolor. "Pain Control in the Primary Care Setting". 2006: 15). El dolor neuropático es dolor
15 que se inicia o está causado por una lesión o disfunción primaria en el sistema nervioso. El dolor neuropático periférico tiene lugar cuando la lesión o disfunción afecta al sistema nervioso periférico y el dolor neuropático central cuando la lesión o disfunción afecta al sistema nervioso central (IASP).

20 En la actualidad se usan varios tipos de agentes terapéuticos para tratar el dolor neuropático incluyendo, por ejemplo, antidepresivos tricíclicos (TCA), inhibidores de la recaptación de serotonina y de norepinefrina (IRSN), ligandos de los canales de calcio (por ejemplo, gabapentina y pregabalina), lidocaína tópica, y agonistas opiáceos (por ejemplo, morfina, oxicodona, metadona, levorfanol y tramadol). No obstante, el dolor neuropático puede ser muy difícil de tratar sin que más de un 40-60 % de los pacientes consiga, en el mejor de los casos, un alivio parcial de su dolor (R. H. Dworkin y col. (2007) *Pain* 132: 237-251 en la 247). Además, la totalidad de los agentes terapéuticos que se usan en la actualidad para tratar el dolor neuropático tienen diversos efectos secundarios (por ejemplo, náuseas, sedación, vértigo y somnolencia) que pueden limitar su efectividad en algunos pacientes (Dworkin y col. mencionado anteriormente en la 241).

25 Fish y col., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 2009 (19) n° 10 2829-2834, divulga piperidinas y pirrolidinas como inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina dobles. Los documentos WO 2005/00811 y WO 2005/118531 también divulgan inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina.

30 Los IRSN, tal como duloxetina y venlafaxina, se usan a menudo como terapia de primera línea para el tratamiento del dolor neuropático. Estos agentes inhiben la recaptación tanto de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) como de norepinefrina (NE) mediante la unión con el transportador de serotonina y de norepinefrina (SERT y NET, respectivamente). No obstante, tanto la duloxetina como la venlafaxina tienen una afinidad más alta por SERT en relación con NET (Vaishnavi y col. (2004) *Biol. Psychiatry* 55 (3): 320-322).

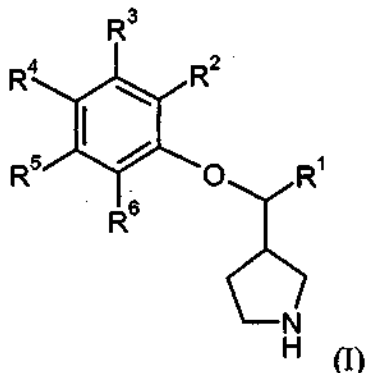
35 Los estudios preclínicos sugieren que la inhibición tanto de SERT como de NET puede ser necesaria para un tratamiento máximamente efectivo de los estados de dolor neuropático y de otros estados de dolor crónico (Jones y col. (2006) *Neuropharmacology* 51 (7-8): 1172-1180; Vickers y col. (2008) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18: 3230-3235; Fishbain y col. (2000) *Pain Med.* 1 (4): 310-316; y Mochizucki (2004) *Human Psychopharmacology* 19: S15-S19). No obstante, en los estudios clínicos, se ha notificado que la inhibición de SERT está relacionada con náuseas y otros efectos secundarios (Greist y col. (2004) *Clin. Ther.* 26 (9): 1446-1455). Por lo tanto, se espera que los agentes terapéuticos que tienen una afinidad por SERT y por NET más equilibrada o una afinidad por NET ligeramente más alta sean particularmente útiles para el tratamiento del dolor crónico a la vez que producen menos efectos secundarios, tal como náuseas.

40 Por lo tanto, existe una necesidad de compuestos novedosos que sean útiles para el tratamiento del dolor crónico, tal como el dolor neuropático. En particular, existe una necesidad de compuestos novedosos que sean útiles para el tratamiento del dolor crónico y que tengan efectos secundarios reducidos, tal como náuseas. También existe una necesidad de compuestos de doble acción novedosos que inhiban tanto SERT como NET con alta afinidad (por ejemplo, $pCl_{50} \geq 8,0$ o $K_i \leq 10$ nM) y una inhibición equilibrada (por ejemplo, una relación K_i de unión a SERT / NET de 0,1 a 100).

Sumario de la invención

45 La presente invención proporciona compuestos novedosos que se ha descubierto que poseen una actividad inhibidora de la recaptación de serotonina y una actividad inhibidora de la recaptación de norepinefrina. Por consiguiente, se espera que los compuestos de la invención sean útiles y ventajosos como agentes terapéuticos para aquellas enfermedades y trastornos que puedan tratarse mediante la inhibición del transportador de serotonina
50 y / o de norepinefrina, tal como dolor neuropático.

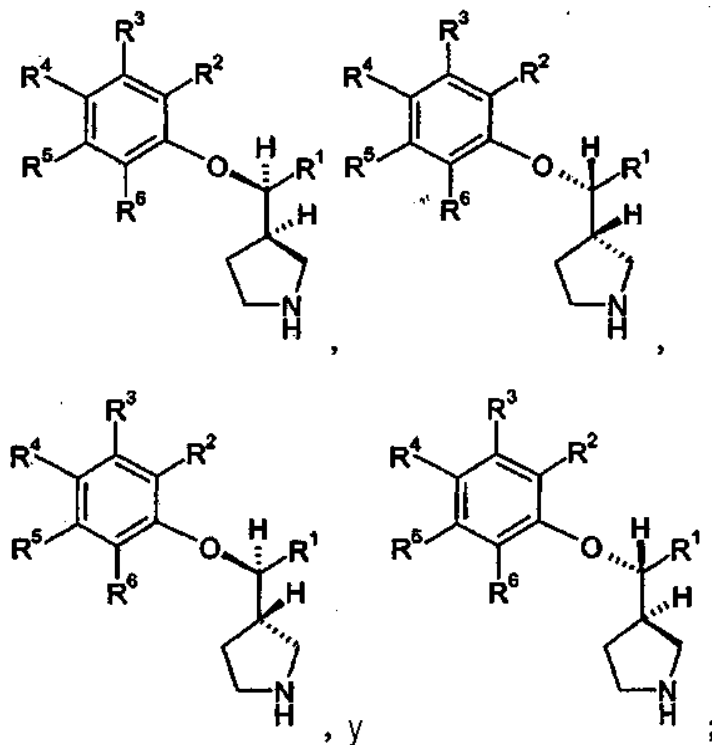
Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I:



en la que:

- 5 R¹ está seleccionado de -CH₂OH, -alquileo C₁₋₂-O-alquilo C₁₋₆, -alquileo C₁₋₂-S-alquilo C₁₋₆, -alquileo C₁₋₂-O-fenilo, -alquileo C₁₋₂-S-fenilo, -alquileo C₁₋₂-O-bencilo, -alquileo C₁₋₂-S-bencilo, tetrahidropirranilo y tetrahydrofuranilo; y
- R² a R⁶ están seleccionados independientemente de hidrógeno, halo, -alquilo C₁₋₆, -CF₃, -O-alquilo C₁₋₆, -CN, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈ y -NO₂; o R⁴ y R⁵ son tomados juntos para formar -CH=CH-CH=CH-; o R⁵ y R⁶ son tomados juntos para formar -CH=CH=CH-CH-;
- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula I que tienen una configuración seleccionada de:



o enriquecido en una forma estereoisomérica que tiene tal configuración.

- 15 Otro aspecto más de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención. Tales composiciones pueden contener opcionalmente otros agentes activos tales como agentes anti-Alzheimer, anticonvulsivos, antidepresivos, agentes anti-Parkinson, inhibidores de la recaptación de serotonina - norepinefrina duales, agentes anti-inflamatorios no esteroideos, inhibidores de la recaptación de norepinefrina, agonistas opioideos, inhibidores de la recaptación de serotonina
- 20 selectivos, bloqueantes de los canales de sodio, simpatoalíticos, y combinaciones de los mismos. Por consiguiente, en otro aspecto más de la invención, una composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención, un segundo agente activo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Otro aspecto de la invención se refiere a una

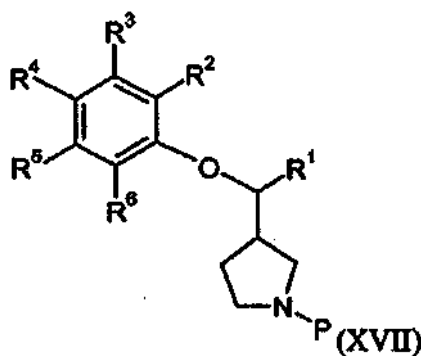
combinación de agentes activos, que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente activo. El compuesto de la invención puede formularse de forma conjunta o por separado del agente o agentes adicionales. Cuando se formula por separado, un vehículo farmacéuticamente aceptable puede incluirse con el agente o agentes adicionales. Por lo tanto, otro aspecto más de la invención se refiere a una combinación de composiciones farmacéuticas, comprendiendo la combinación: una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un primer vehículo farmacéuticamente aceptable; y una segunda composición farmacéutica que comprende un segundo agente activo y un segundo vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención también se refiere a un kit que contiene tales composiciones farmacéuticas, por ejemplo en el que las composiciones farmacéuticas primera y segunda son unas composiciones farmacéuticas independientes.

Los compuestos de la invención poseen una actividad inhibidora de la recaptación de serotonina y una actividad inhibidora de la recaptación de norepinefrina y, por lo tanto, se espera que sean útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento de los pacientes que padecen una enfermedad o trastorno que se trata mediante la inhibición del transportador de serotonina y / o de norepinefrina. Por lo tanto, la invención encuentra utilidad en un procedimiento de tratamiento de: un trastorno del dolor tal como dolor neuropático; un trastorno depresivo tal como depresión mayor; un trastorno afectivo tal como un trastorno de ansiedad; trastorno de hiperactividad con déficit de atención; un trastorno cognitivo tal como demencia; incontinencia urinaria por estrés; obesidad; o síntomas vasomotores asociados con la menopausia, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención.

La invención también encuentra utilidad en un procedimiento para inhibir la recaptación de serotonina en un mamífero que comprende administrar al mamífero, una cantidad de inhibición del transportador de serotonina de un compuesto de la invención; en un procedimiento para inhibir la recaptación de norepinefrina en un mamífero que comprende administrar al mamífero, una cantidad de inhibición del transportador de norepinefrina de un compuesto de la invención; y en un procedimiento para inhibir la recaptación de serotonina y la recaptación de norepinefrina en un mamífero que comprende administrar al mamífero, una cantidad de inhibición del transportador de serotonina y de inhibición del transportador de norepinefrina de un compuesto de la invención.

Debido a que los compuestos de la invención poseen una actividad inhibidora de la recaptación de serotonina y una actividad inhibidora de la recaptación de norepinefrina, tales compuestos también son útiles como herramientas de investigación, por ejemplo en la realización de un ensayo biológico usando un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención también pueden usarse para evaluar nuevos compuestos químicos, por ejemplo en un procedimiento de evaluación de un compuesto de prueba en un ensayo biológico, que comprende: (a) realizar un ensayo biológico con un compuesto de prueba para proporcionar un primer valor de ensayo; (b) realizar el ensayo biológico con un compuesto de la invención para proporcionar un segundo valor de ensayo; en el que la etapa (a) se realiza o bien antes, o bien después de o bien de manera concurrente con la etapa (b); y (c) comparar el primer valor de ensayo a partir de la etapa (a) con el segundo valor de ensayo a partir de la etapa (b). Los ensayos biológicos ejemplares incluyen un ensayo de recaptación de serotonina y un ensayo de recaptación de norepinefrina. Aún otro uso de la invención se da en un procedimiento de estudio de una muestra o un sistema biológico que comprende transportadores de serotonina, transportadores de norepinefrina, o ambos, comprendiendo el procedimiento: (a) poner en contacto la muestra o el sistema biológico con un compuesto de la invención; y (b) determinar los efectos causados por el compuesto sobre la muestra o el sistema biológico.

La invención también se refiere a procedimientos y productos intermedios útiles para preparar los compuestos de la invención. Por consiguiente, un aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para preparar compuestos de fórmula I, comprendiendo el procedimiento desproteger un compuesto de fórmula XVII:



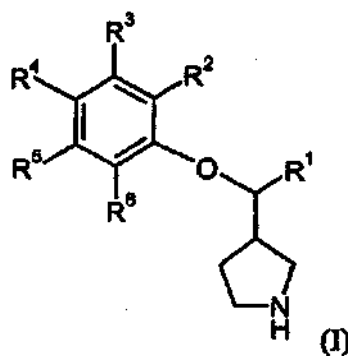
o una sal del mismo, en la que P es un grupo de protección de amino para proporcionar compuestos de fórmula I, en la que x y R¹⁻⁶ son tal como se definen para la fórmula I. En otros aspectos, la invención se refiere a intermedios novedosos que se usan en tales procedimientos.

Otro aspecto más de la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un

5 medicamento, en especial para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento de trastornos del dolor, trastornos depresivos, trastornos afectivos, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos cognitivos, incontinencia urinaria por estrés, para inhibir la recaptación de serotonina en un mamífero, o para inhibir la recaptación de norepinefrina en un mamífero. Otros aspectos y realizaciones de la invención se divulgan en el presente documento.

Descripción detallada de la invención

En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos novedosos de fórmula I:

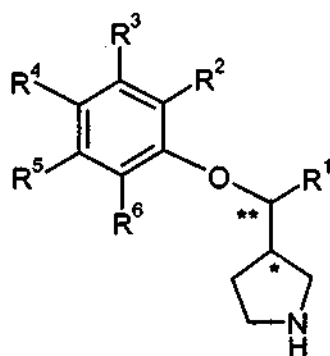


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

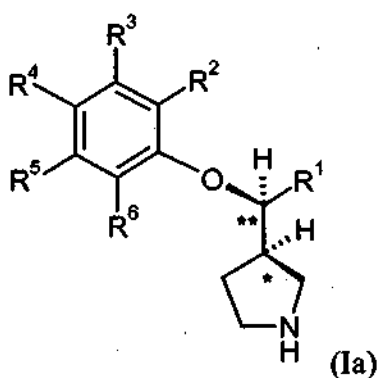
10 Tal como se usa en el presente documento, la expresión “compuesto de la invención” incluye todos los compuestos englobados por la fórmula I tal como las especies incorporadas en la fórmula Ia–Id, II–XVII y todas las otras subespecies de tales fórmulas. Además, cuando el compuesto de la invención contiene un grupo básico o ácido (por ejemplo, grupos amino o carboxilo), el compuesto puede existir como una base libre, un ácido libre, o en diversas formas de sal. La totalidad de tales formas de sal están incluidas dentro del alcance de la invención. Por consiguiente, los expertos en la materia reconocerán que la referencia a un compuesto en el presente documento, por ejemplo, la referencia a un “compuesto de la invención” o un “compuesto de fórmula I” incluye un compuesto de fórmula I así como sales farmacéuticamente aceptables de ese compuesto a menos que se indique de otro modo. Además, los solvatos de los compuestos de fórmula I están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

20 Los compuestos de fórmula I contienen por lo menos dos centros quirales y, por lo tanto, estos compuestos pueden prepararse y usarse en diversas formas estereoisoméricas. Por consiguiente, la invención también se refiere a mezclas racémicas, estereoisómeros puros (por ejemplo, enantiómeros y diaestereoisómeros), mezclas enriquecidas en forma estereoisomérica, y similares a menos que se indique de otro modo. Cuando una estructura química se muestra en el presente documento sin estereoquímica alguna, se entiende que todos los estereoisómeros posibles están englobados por tal estructura. Por lo tanto, por ejemplo, se pretende que las expresiones “compuesto de fórmula I”, “compuestos de fórmula II”, y así sucesivamente, incluyan todos los estereoisómeros posibles del compuesto. De manera similar, cuando se muestra o se nombra un estereoisómero particular en el presente documento, se entenderá por los expertos en la materia que pueden encontrarse presentes unas cantidades minoritarias de otros estereoisómeros en las composiciones de la invención a menos que se indique de otro modo, con la condición de que la utilidad de la composición en su conjunto no se vea eliminada por la presencia de tales otros isómeros. Los enantiómeros individuales pueden obtenerse mediante numerosos procedimientos que se conocen bien en la técnica, incluyendo cromatografía quiral usando un soporte o fase estacionaria quiral adecuada, o mediante la conversión química de estos en diaestereoisómeros, separando los diaestereoisómeros por medios convencionales tales como cromatografía o recristalización, regenerando a continuación los enantiómeros originales. Adicionalmente, cuando sea aplicable, todos los isómeros *cis-trans* o *E/Z* (isómeros geométricos), formas tautoméricas y formas topoisoméricas de los compuestos de la invención están incluidos dentro del alcance de la invención a menos que se especifique de otro modo.

35 De manera más específica, los compuestos de fórmula I contienen por lo menos dos centros quirales que se indican mediante los símbolos * y ** en la siguiente fórmula:

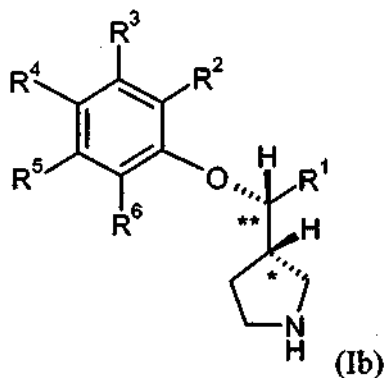


En un estereoisómero, ambos átomos de carbono identificados por los símbolos * y ** tienen la configuración (*R*). La presente realización de la invención se muestra en la fórmula la:



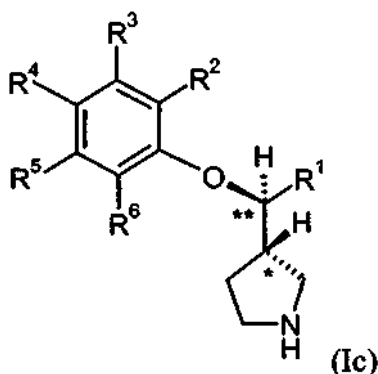
- 5 En la presente realización, los compuestos tienen la configuración (*R,R*) en los átomos de carbono * y ** o están enriquecidos en una forma estereoisomérica que tiene la configuración (*R,R*) en estos átomos de carbono.

En otro estereoisómero, ambos átomos de carbono identificados por los símbolos * y ** tienen la configuración (*S*). La presente realización de la invención se muestra en la fórmula Ib:



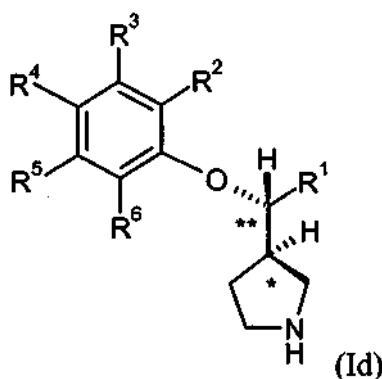
- 10 En la presente realización, los compuestos tienen la configuración (*S,S*) en los átomos de carbono * y ** o están enriquecidos en una forma estereoisomérica que tiene la configuración (*S,S*) en estos átomos de carbono.

En otro estereoisómero más, el átomo de carbono identificado por el símbolo * tiene la configuración (*S*) y el átomo de carbono identificado por el símbolo ** tiene la configuración (*R*). La presente realización de la invención se muestra en la fórmula Ic:



En la presente realización, los compuestos tienen la configuración (*S,R*) en los átomos de carbono * y ** o están enriquecidos en una forma estereoisomérica que tiene la configuración (*S,R*) en estos átomos de carbono.

5 En aún otro estereoisómero, el átomo de carbono identificado por el símbolo * tiene la configuración (*R*) y el átomo de carbono identificado por el símbolo ** tiene la configuración (*S*). La presente realización de la invención se muestra en la fórmula Id:



En la presente realización, los compuestos tienen la configuración (*R,S*) en los átomos de carbono * y ** o están enriquecidos en una forma estereoisomérica que tiene la configuración (*R,S*) en estos átomos de carbono.

10 Los compuestos de fórmula Ia y Ib son enantiómeros y, por lo tanto, en aspectos independientes, la presente invención se refiere a cada enantiómero individual (es decir, Ia o Ib), una mezcla racémica de Ia y Ib, o una mezcla enriquecida en forma enantiomérica de Ia y Ib que comprende, de manera predominante, Ia o, de manera predominante, Ib. De manera similar, los compuestos de fórmula Ic y Id son enantiómeros y, por lo tanto, en aspectos independientes, la presente invención se refiere a cada enantiómero individual (es decir, Ic o Id), una mezcla racémica de Ic y Id, o una mezcla enriquecida en forma enantiomérica de Ic y Id que comprende, de manera predominante, Ic o, de manera predominante, Id.

20 En algunas realizaciones, con el fin de optimizar la actividad terapéutica de los compuestos de la invención, por ejemplo, de tratar el dolor neuropático, puede ser deseable que los átomos de carbono identificados por los símbolos * y ** tengan una configuración (*R,R*), (*S,S*), (*S,R*), o (*R,S*) particular o estén enriquecidos en una forma estereoisomérica que tiene tal configuración. Por ejemplo, en una realización, los compuestos de la invención tienen la configuración (*S,R*) de fórmula Ic o están enriquecidos en una forma estereoisomérica que tiene la configuración (*S,R*) y, en otra realización, los compuestos de la invención tienen la configuración (*R,S*) de fórmula Id, o están enriquecidos en una forma estereoisomérica que tiene la configuración (*R,S*). En otras realizaciones, los compuestos de la invención se encuentran presentes como mezclas racémicas, por ejemplo como una mezcla de enantiómeros de fórmula Ia y Ib, o como una mezcla de enantiómeros de fórmula Ic y Id.

30 La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopo de fórmula I, es decir, los compuestos de fórmula I en los que uno o más átomos se han sustituido o enriquecido con átomos que tienen el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que predomina en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en un compuesto de fórmula I incluyen, pero sin limitación, ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ³⁵S, ³⁶Cl y ¹⁸F. Son de un interés particular los compuestos de fórmula I enriquecidos en tritio o carbono 14, que pueden usarse, por ejemplo, en estudios de distribución de tejidos; compuestos de fórmula I enriquecidos en deuterio, en especial en un sitio de metabolismo resultante, por ejemplo, en compuestos que tienen una mayor estabilidad metabólica; y compuestos de fórmula I enriquecidos en un isótopo de emisión de positrones, tal como ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O y ¹³N, que pueden usarse, por ejemplo, en estudios de Tomografía de Emisión de Positrones (PET).

Se ha encontrado que los compuestos de la invención poseen una actividad inhibitoria de la recaptación de serotonina y una actividad inhibitoria de la recaptación de norepinefrina. De entre otras propiedades, se espera que tales compuestos sean útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento del dolor crónico, tal como dolor neuropático. Mediante la combinación de la doble actividad en un único compuesto, puede lograrse una terapia

- 5 doble, es decir, una actividad inhibitoria de la recaptación de serotonina y una actividad inhibitoria de la recaptación de norepinefrina, usando un único componente activo. Debido a que las composiciones farmacéuticas que contienen un componente activo por lo general son más sencillas de formular que las composiciones que contienen dos componentes activos, tales composiciones de único componente proporcionan una ventaja significativa con respecto a las composiciones que contienen dos componentes activos.
- 10 Muchos inhibidores de la recaptación de serotonina y de norepinefrina (IRSN) combinados son más selectivos para SERT que para NET. Por ejemplo, milnaciprán, duloxetine y venlafaxina, y muestran una selectividad 2,5 veces mayor, 10 veces mayor, y 100 veces mayor (medida como pK_i) para SERT con respecto a NET, respectivamente. Algunos, no obstante, son menos selectivos, tal como bicifadina, que tiene una pK_i en SERT de 7,0 y una pK_i en NET de 6,7. Debido a que puede ser deseable evitar compuestos selectivos, en una realización de la invención los

15 compuestos tienen una actividad de SERT y de NET más equilibrada.

La nomenclatura que se usa en el presente documento para nombrar los compuestos de la invención se ilustra en los ejemplos en el presente documento. Esta nomenclatura se ha obtenido usando el soporte lógico comercialmente disponible AutoNom (MDL, San Leandro, California). Los compuestos de fórmula I tienen un núcleo de 3-fenoximetilpirrolidina. Por lo tanto, los compuestos de fórmula I en los que R^1 es $-\text{CH}_2\text{-O-}$ alquilo C_{1-6} se han

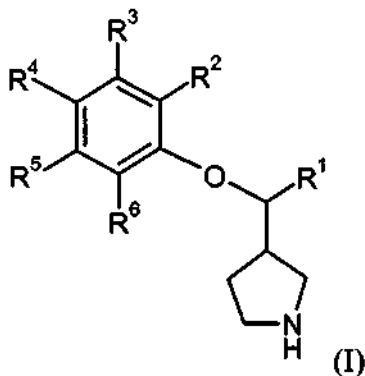
20 nombrado como 3-(1-fenoxi-2-alcoxi)etilpirrolidinas, y así sucesivamente.

Realizaciones representativas

Se pretende que los siguientes sustituyentes y valores proporcionen ejemplos representativos de diversos aspectos y realizaciones de la invención. Se pretende que estos valores representativos definan e ilustren adicionalmente tales aspectos y realizaciones y no se pretende que excluyan otras realizaciones o que limiten el alcance de la

25 invención. A este respecto, no se pretende que la representación de que se prefiere un valor o sustituyente particular excluya de la invención, en modo alguno, otros valores o sustituyentes a menos que se indique de manera específica.

En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I:



- 30 El resto R^1 es $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{alquileo C}_{1-2}\text{-O-}$ alquilo C_{1-6} , $-\text{alquileo C}_{1-2}\text{-S-}$ alquilo C_{1-6} , $-\text{alquileo C}_{1-2}\text{-O-}$ fenilo, $-\text{alquileo C}_{1-2}\text{-S-}$ fenilo, $-\text{alquileo C}_{1-2}\text{-O-}$ bencilo, $-\text{alquileo C}_{1-2}\text{-S-}$ bencilo, tetrahidropirranilo, o tetrahydrofuranilo. En una realización, R^1 es $-\text{CH}_2\text{OH}$. En otra realización, R^1 es $-\text{alquileo C}_{1-2}\text{-O-}$ alquilo C_{1-6} , ejemplos de lo cual incluyen $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_3$, y $-\text{CH}_2\text{-O-CH}(\text{CH}_3)_2$. En otra realización, R^1 es $-\text{alquileo C}_{1-2}\text{-S-}$ alquilo C_{1-6} , ejemplos de lo cual incluyen $-(\text{CH}_2)_2\text{-S-CH}_3$. En otra realización, R^1 es $-\text{alquileo C}_{1-2}\text{-O-}$ fenilo, ejemplos de lo cual incluyen $-\text{CH}_2\text{-O-}$ fenilo y $-(\text{CH}_2)_2\text{-O-}$ fenilo. En otra realización, R^1 es $-\text{alquileo C}_{1-2}\text{-S-}$ fenilo, ejemplos de lo cual incluyen $-\text{CH}_2\text{-S-}$ fenilo y $-(\text{CH}_2)_2\text{-S-}$ fenilo. En otra realización, R^1 es $-\text{alquileo C}_{1-2}\text{-O-}$ bencilo, un ejemplo de lo cual incluye $-\text{CH}_2\text{-O-}$ bencilo y $-(\text{CH}_2)_2\text{-O-}$ bencilo. En otra realización, R^1 es $-\text{alquileo C}_{1-2}\text{-S-}$ bencilo, ejemplos de lo cual incluyen $-\text{CH}_2\text{-S-}$ bencilo. En otra realización, R^1 es tetrahidropirranilo. En aún otra realización, R^1 es tetrahydrofuranilo.

- 40 Los restos R^2 a R^6 están seleccionados independientemente de hidrógeno, halo, $-\text{alquilo C}_{1-6}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{O-}$ alquilo C_{1-6} , $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-}$ alquilo C_{1-6} , $-\text{S-}$ alquilo C_{1-6} , $-\text{cicloalquilo C}_{3-8}$ y $-\text{NO}_2$; o R^4 y R^5 son tomados juntos para formar $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$; o R^5 y R^6 son tomados juntos para formar $-\text{CH}=\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}-$.

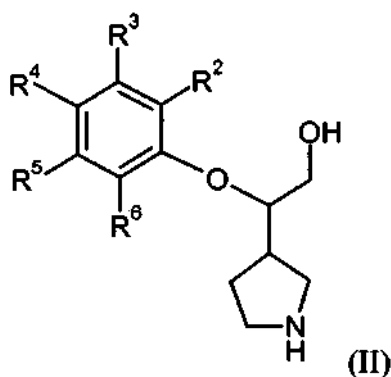
En algunas realizaciones de la invención, una o más posiciones en el anillo de arilo están sustituidas con un resto de no hidrógeno. Por ejemplo, una realización de este tipo puede describirse indicando que " R^5 es un resto de no hidrógeno". Se entiende que esto quiere decir que R^5 puede ser cualquiera de los restos de no hidrógeno que se definen en la fórmula I, es decir, halo, $-\text{alquilo C}_{1-6}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{O-}$ alquilo C_{1-6} , $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-}$ alquilo C_{1-6} , $-\text{S-}$ alquilo C_{1-6} ,

45

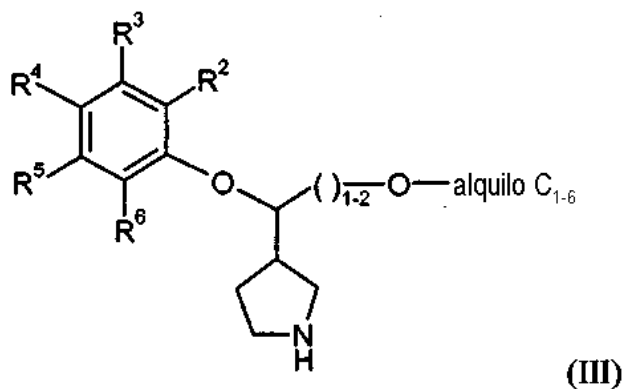
5 $-\text{CF}_3$, $-\text{cicloalquilo C}_{3-8}$ y $-\text{NO}_2$; o este se toma junto con R^4 para formar $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ o se toma junto con R^6 para formar $-\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}-$. En una realización, por lo menos uno de los grupos R^2 a R^6 es un resto de no hidrógeno. En otra realización, por lo menos dos de los grupos R^2 a R^6 son restos de no hidrógeno. En aún otra realización más, por lo menos tres de los grupos R^2 a R^6 son restos de no hidrógeno. En una realización, por lo menos cuatro de los grupos R^2 a R^6 son restos de no hidrógeno, y en aún otra realización, la totalidad de los grupos R^2 a R^6 son restos de no hidrógeno.

10 Los grupos halo ejemplares incluyen flúor, cloro, bromo y yodo. Los grupos $-\text{alquilo C}_{1-6}$ ejemplares incluyen $-\text{CH}_3$ ("Me"), $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ("Et") y $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. Los grupos $-\text{O}-\text{alquilo C}_{1-6}$ ejemplares incluyen $-\text{OCH}_3$ ("OMe"), $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$, y $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$. Los grupos $-\text{C}(\text{O})-\text{alquilo C}_{1-6}$ ejemplares incluyen $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ y $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$. Los grupos $-\text{S}-\text{alquilo C}_{1-6}$ ejemplares incluyen $-\text{SCH}_3$. Los grupos $-\text{cicloalquilo C}_{3-8}$ ejemplares incluyen ciclohexilo.

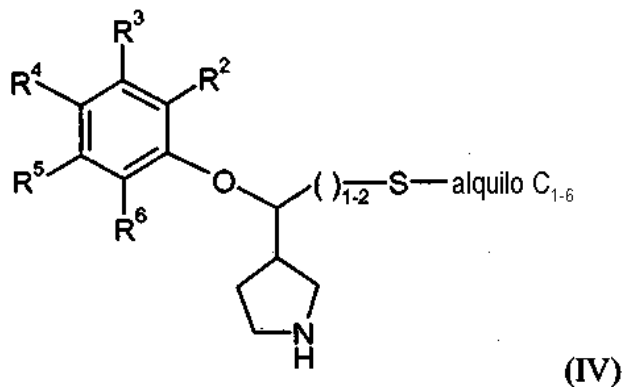
En una realización, R^1 es $-\text{CH}_2\text{OH}$, que se representa como la fórmula II:



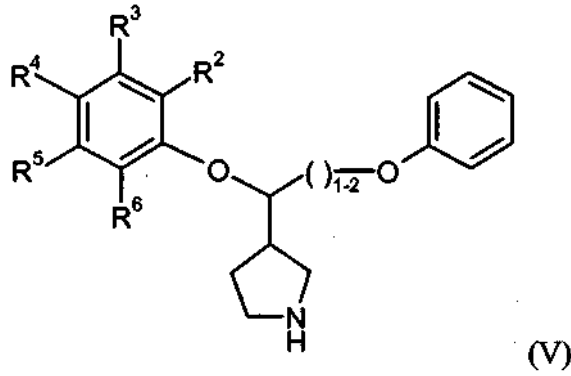
en la que R^2-R^6 son tal como se definen para la fórmula I. En otra realización, R^1 es $-\text{alquilenilo C}_{1-2}-\text{O}-\text{alquilo C}_{1-6}$, que se representa como la fórmula III:



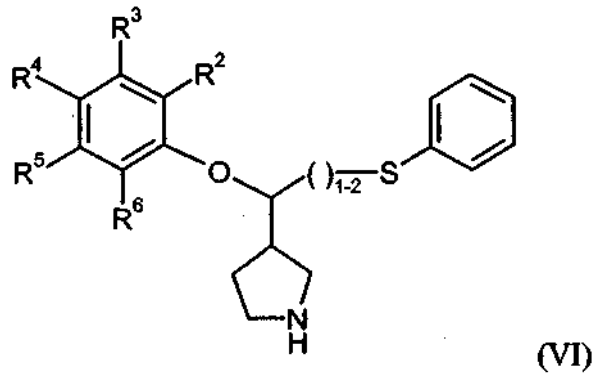
15 en la que R^2-R^6 son tal como se definen para la fórmula I. En aún otra realización, R^1 es $-\text{alquilenilo C}_{1-2}-\text{S}-\text{alquilo C}_{1-6}$ que se representa como la fórmula IV:



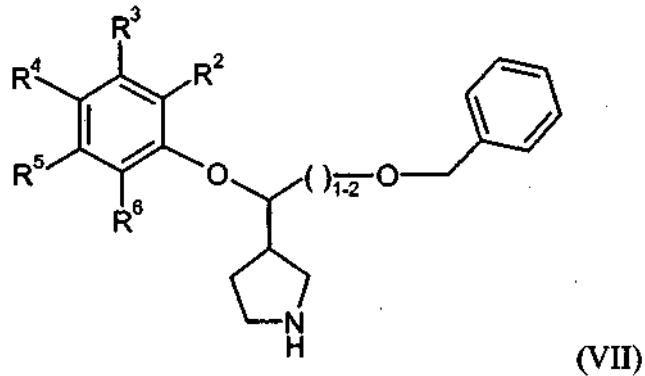
20 en la que R^2-R^6 son tal como se definen para la fórmula I. En otra realización, R^1 es $-\text{alquilenilo C}_{1-2}-\text{O}-\text{fenilo}$ que se representa como la fórmula V:



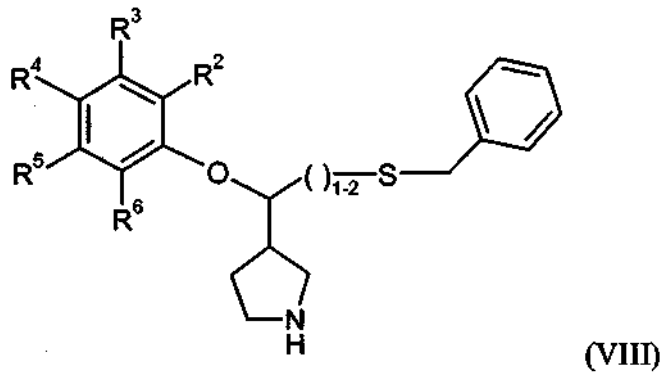
en la que R^2 - R^6 son tal como se definen para la fórmula I. En otra realización, R^1 es -alqueno C_{1-2} -S-fenilo, que se representa como la fórmula VI:



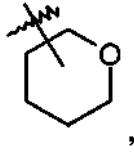
5 en la que R^2 - R^6 son tal como se definen para la fórmula I. En otra realización, R^1 es -alqueno C_{1-2} -O-bencilo que se representa como la fórmula VII:



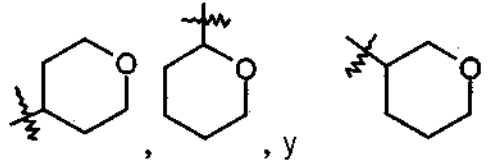
en la que R^2 - R^6 son tal como se definen para la fórmula I. En otra realización, R^1 es -alqueno C_{1-2} -S-bencilo que se representa como la fórmula VIII:



en la que R^2-R^6 son tal como se definen para la fórmula I. En una realización, R^1 es -alquileo C_{1-2} -tetrahidropiraniilo, en el que tetrahidropiraniilo tiene la fórmula:

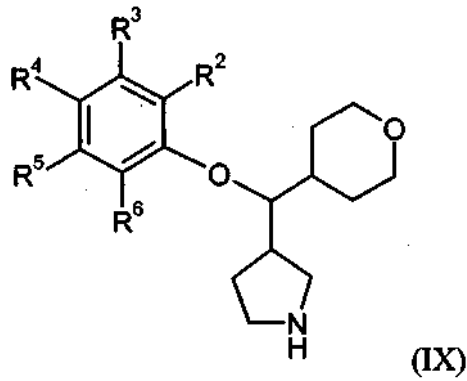


y está unido con cualquier punto de acoplamiento disponible, e incluye:

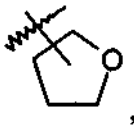


5

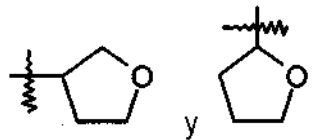
Una realización ejemplar se representa como la fórmula IX:



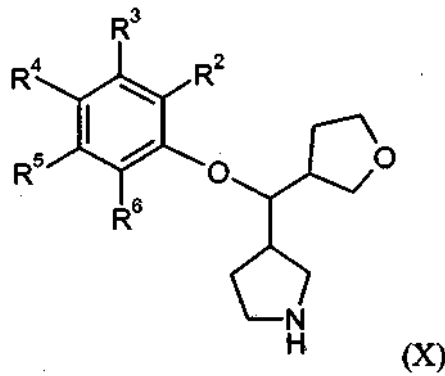
10 en la que R^2-R^6 son tal como se definen para la fórmula I. En otra realización más, R^1 es -alquileo C_{1-2} -tetrahydrofuranilo, en el que tetrahydrofuranilo tiene la fórmula:



que está unido con cualquier punto de acoplamiento disponible e incluye:

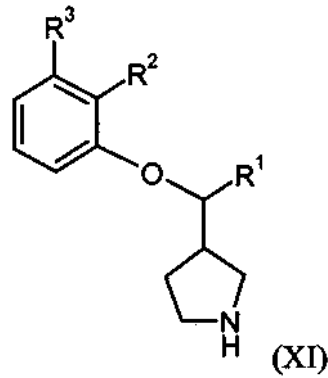


Una realización ejemplar se representa como la fórmula X:



en la que R^2 - R^6 son tal como se definen para la fórmula I.

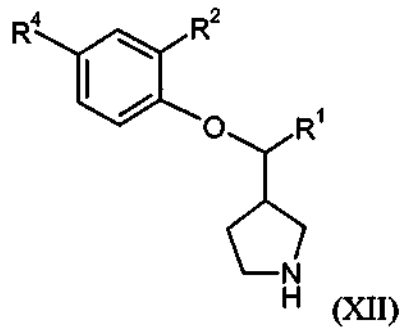
En una realización particular, R^2 y R^3 son restos de no hidrógeno, mientras que R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno, que se representa como la fórmula XI:



5

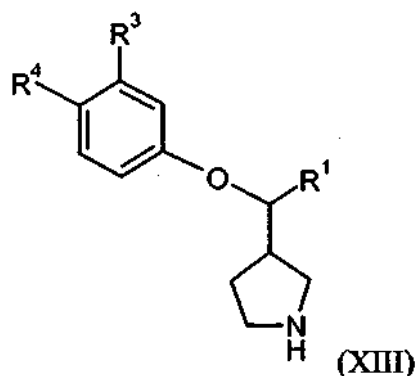
en la que R^1 es tal como se define para la fórmula I.

En una realización particular, R^2 y R^4 son restos de no hidrógeno, mientras que R^3 , R^5 y R^6 son hidrógeno, que se representa como la fórmula XII:



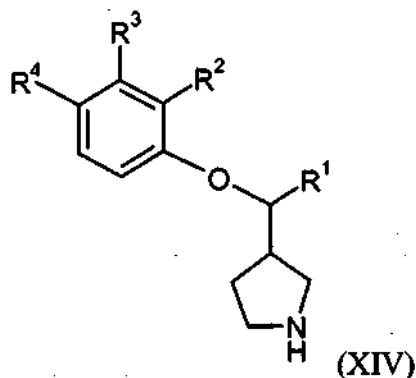
10 en la que R^1 es tal como se define para la fórmula I.

En una realización particular, R^3 y R^4 son restos de no hidrógeno, mientras que R^2 , R^5 y R^6 son hidrógeno, que se representa como la fórmula XIII:



en la que R^1 es tal como se define para la fórmula I.

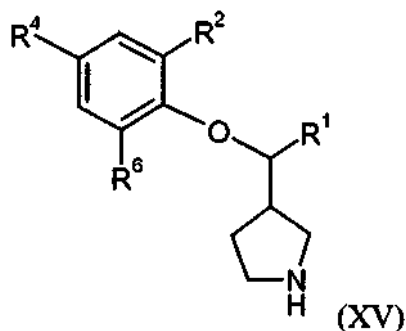
En una realización particular, R^2 , R^3 y R^4 son restos de no hidrógeno, mientras que R^5 y R^6 son hidrógeno, que se representa como la fórmula IX:



5

en la que R^1 es tal como se define para la fórmula I.

En una realización particular, R^2 , R^4 y R^6 son restos de no hidrógeno, mientras que R^3 y R^5 son hidrógeno, que se representa como la fórmula XV:



10 en la que R^1 es tal como se define para la fórmula I.

En una realización, R^2 es hidrógeno, halo, -alquilo C_{1-6} o $-CF_3$; en otro aspecto, la presente realización tiene las fórmulas II-XV. En otra realización, R^2 es hidrógeno, flúor, cloro, $-CH_3$ o $-CF_3$; en otro aspecto, la presente realización tiene las fórmulas II-XV.

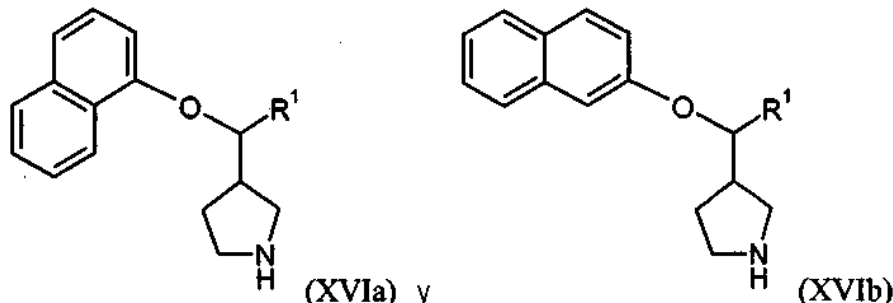
15 En una realización, R^3 es hidrógeno, halo o $-CF_3$; en otro aspecto, la presente realización tiene las fórmulas II-XV. En otra realización, R^3 es hidrógeno, flúor, cloro o $-CF_3$; en otro aspecto, la presente realización tiene las fórmulas II-XV.

En una realización, R^4 es hidrógeno, halo, -alquilo C_{1-6} , $-CF_3$ o $-CN$; en otro aspecto, la presente realización tiene las fórmulas II-XV. En otra realización, R^4 es hidrógeno, flúor, cloro, $-CH_3$, $-CF_3$ o $-CN$; en otro aspecto, la presente realización tiene las fórmulas II-XV.

20 En una realización, R^5 es hidrógeno o halo; en otro aspecto, la presente realización tiene las fórmulas II-XV. En otra realización, R^5 es hidrógeno o cloro; en otro aspecto, la presente realización tiene las fórmulas II-XV.

En una realización, R⁶ es hidrógeno o halo; en otro aspecto, la presente realización tiene las fórmulas II–XV. En otra realización, R⁶ es hidrógeno, flúor o cloro; en otro aspecto, la presente realización tiene las fórmulas II–XV.

En otra realización más, R⁴ y R⁵ son tomados juntos para formar –CH=CH–CH=CH– o R⁵ y R⁶ son tomados juntos para formar –CH–CH=CH–CH–, que se representa como la fórmula XVIa y XVIb, respectivamente:



5

en las que R¹ es tal como se define para la fórmula I.

Además, los compuestos particulares de fórmula I que son de interés incluyen aquellos que se exponen en los ejemplos en lo sucesivo, así mismo una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Definiciones

10 Al describir los compuestos, composiciones, procedimientos y procesos de la invención, las siguientes expresiones tienen los siguientes significados a menos que se indique de otro modo. Adicionalmente, tal como se usa en el presente documento, las formas singulares “un”, “una” y “el / la” incluyen las formas plurales correspondientes a menos que el contexto de uso dicte claramente lo contrario. Se pretende que las expresiones “comprendiendo / que comprende”, “incluyendo / que incluye” y “teniendo / que tiene” sean inclusivas y quieran decir que puede haber
15 elementos adicionales que no sean los elementos enumerados.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” hace referencia a un material que no es inaceptable biológicamente, o de otro modo, cuando se usa en la invención. Por ejemplo, la expresión “vehículo farmacéuticamente aceptable” hace referencia a un material que puede incorporarse en una composición y administrarse a un paciente sin dar lugar a unos efectos biológicos inaceptables o interaccionar de una forma inaceptable con otros componentes de la
20 composición. Tales materiales farmacéuticamente aceptables por lo general han cumplido las normas requeridas de las pruebas toxicológicas y de fabricación, e incluyen aquellos materiales identificados como ingredientes inactivos aceptables por la Administración estadounidense de Alimentos y Fármacos.

La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” quiere decir una sal preparada a partir de una base o un ácido que es aceptable para su administración a un paciente, tal como un mamífero (por ejemplo, sales que tienen una
25 seguridad aceptable para los mamíferos para un régimen de dosificación dado). No obstante, se entiende que no se requiere que las sales cubiertas por la invención sean sales farmacéuticamente aceptables, tal como sales de compuestos intermedios que no están previstas para su administración a un paciente. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse a partir de bases orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables y a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Además, cuando un compuesto de fórmula I contiene tanto un resto básico, tal como una amina, como un resto ácido tal como un ácido carboxílico, pueden formarse
30 zwitteriones y están incluidos dentro del término “sal” tal como se usa en el presente documento. Las sales que se obtienen a partir de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, de calcio, de cobre, férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, de sodio y de zinc. Las sales que se obtienen a partir de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas y aminas de origen natural, tal como arginina, betaína, cafeína, colina, *N,N*-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, *N*-etil morfolina, *N*-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperadina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y trometamina. Las sales que se obtienen a partir de ácidos inorgánicos
35 farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos bórico, carbónico, hidrohálico (bromhídrico, clorhídrico, fluorhídrico o yodhídrico), nítrico, fosfórico, sulfámico y sulfúrico. Las sales que se obtienen a partir de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos de hidroxilo alifáticos (por ejemplo, ácidos cítrico, glucónico, glicólico, láctico, lactobiónico, málico y tartárico), ácidos monocarboxílicos alifáticos (por ejemplo, ácidos acético, butírico, fórmico, propiónico y trifluoroacético), aminoácidos (por ejemplo, ácidos aspártico y glutámico), ácidos carboxílicos aromáticos (por ejemplo, ácidos benzoico, *p*-clorobenzoico, difenilacético, gentísico, hipúrico y trifenilacético), ácidos de hidroxilo aromáticos (por ejemplo, ácidos *o*-hidroxibenzoico, *p*-hidroxibenzoico, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico y 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico), ácidos ascórbico, dicarboxílico (por ejemplo, ácidos fumárico, maleico, oxálico y succínico), ácidos glucorónico, mandélico, mícico, nicotínico, orótico, pamoico, pantoténico, sulfónico (por ejemplo, ácidos bencenosulfónico, canfosulfónico, edisílico, etanosulfónico, isetiónico,

45

metanosulfónico, naftalenosulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico, naftaleno-2,6-disulfónico y *p*-toluenosulfónico) y ácido xinafoico.

El término “solvato” quiere decir un complejo o agregado formado por una o más moléculas de un soluto, por ejemplo, un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una o más moléculas de un disolvente. Tales solvatos por lo general son sólidos cristalinos que tienen una relación molar sustancialmente fija de soluto y disolvente. Los disolventes representativos incluyen, a modo de ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol y ácido acético. Cuando el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato.

La expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” quiere decir una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un paciente que lo necesite, es decir, la cantidad de fármaco que se necesita para obtener el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva para el tratamiento del dolor neuropático es una cantidad de compuesto que se necesita, por ejemplo, reducir, contener, eliminar o evitar los síntomas del dolor neuropático o para tratar la causa subyacente del dolor neuropático. Por otro lado, la expresión “cantidad efectiva” quiere decir una cantidad suficiente para obtener un resultado deseado, lo que puede que no sea necesariamente un resultado terapéutico. Por ejemplo, cuando se estudia un sistema que comprende un transportador de norepinefrina, una “cantidad efectiva” puede ser la cantidad necesaria para inhibir la recaptación de norepinefrina.

El término “tratar” o “tratamiento” tal como se usa en el presente documento quiere decir tratar o el tratamiento de una enfermedad o estado patológico (tal como dolor neuropático) en un paciente, tal como un mamífero (en particular, un humano), que incluye uno o más de lo siguiente: (a) evitar que la enfermedad o estado patológico tenga lugar, es decir, el tratamiento profiláctico de un paciente; (b) mejorar la enfermedad o estado patológico, es decir, eliminar o dar lugar a una regresión de la enfermedad o estado patológico en un paciente; (c) contener la enfermedad o estado patológico, es decir, ralentizar o detener el desarrollo de la enfermedad o estado patológico en un paciente; o (d) aliviar los síntomas de la enfermedad o estado patológico en un paciente. Por ejemplo, la expresión “tratamiento del dolor neuropático” incluiría evitar que el dolor neuropático tenga lugar, mejorar el dolor neuropático, contener el dolor neuropático, y aliviar los síntomas del dolor neuropático. Se pretende que el término “paciente” incluya aquellos mamíferos, tal como humanos, que precisan del tratamiento o prevención de una enfermedad, que se están tratando en la actualidad para la prevención de una enfermedad o el tratamiento de una enfermedad o estado patológico específico, así como sujetos de prueba en los que los compuestos de la invención se están evaluando o se están usando en un ensayo, por ejemplo un modelo animal.

El término “alquilo” quiere decir un grupo hidrocarburo saturado monovalente que puede ser lineal o ramificado. A menos que se defina de otro modo, tales grupos alquilo por lo general contienen de 1 a 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -alquilo C₁₋₂, -alquilo C₁₋₃, -alquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₆ y -alquilo C₂₋₆. Los grupos alquilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo y *n*-decilo. El término “alquilenos” quiere decir un grupo hidrocarburo saturado divalente que puede ser lineal o ramificado.

El término “cicloalquilo” quiere decir un grupo hidrocarburo carbocíclico saturado monovalente. A menos que se defina de otro modo, tales grupos cicloalquilo por lo general contienen de 3 a 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -cicloalquilo C₃₋₅, -cicloalquilo C₃₋₆ y -cicloalquilo C₃₋₈. Los grupos cicloalquilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Cuando un número específico de átomos de carbono está previsto para una expresión particular que se usa en el presente documento, el número de átomos de carbono se representa después de la expresión como subíndice. Por ejemplo, la expresión “-alquilo C₁₋₆” quiere decir un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y la expresión “-cicloalquilo C₃₋₈” quiere decir un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, en el que los átomos de carbono se encuentran en cualquier configuración aceptable.

El término “halo” quiere decir flúor, cloro, bromo y yodo.

Se pretenden que todas las otras expresiones que se usan en el presente documento tengan su significado ordinario tal como se entiende por los expertos en la materia a la que estas se refieren.

Procedimientos sintéticos generales

Los compuestos de la invención pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes procedimientos generales, los procedimientos que se exponen en los ejemplos, o mediante el uso de otros procedimientos, reactivos, y materiales de partida que son conocidos por los expertos en la materia. A pesar de que los siguientes procedimientos pueden ilustrar una realización particular de la invención, se entiende que otras realizaciones de la invención pueden prepararse de manera similar usando los mismos procedimientos, o unos similares, o mediante el uso de otros procedimientos, reactivos y materiales de partida conocidos por los expertos en la materia. También se apreciará que, cuando se dan unas condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también pueden usarse otras condiciones de proceso a menos que se exprese de otro modo. A pesar de que las condiciones de reacción óptimas por lo general variarán dependiendo de diversos parámetros de reacción tales como los reactivos,

disolventes y cantidades particulares que se usan, los expertos en la materia pueden determinar fácilmente unas condiciones de reacción adecuadas usando procedimientos de optimización rutinarios.

Adicionalmente, como será evidente para los expertos en la materia, puede que sean necesarios o que se deseen unos grupos de protección convencionales para evitar que determinados grupos funcionales experimenten unas reacciones no deseadas. La elección de un grupo de protección adecuado para un grupo funcional particular así como unas condiciones y reactivos adecuados para la protección y la desprotección de tales grupos funcionales se conocen bien en la técnica. Pueden usarse, si se desea, grupos de protección que no sean los que se ilustran en los procedimientos que se describen en el presente documento. Por ejemplo, numerosos grupos de protección, y su introducción y retirada, se describen en Greene y Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, Wiley, Nueva York, 1999, y en las referencias que se citan en el mismo.

Más en particular, en los esquemas en lo sucesivo, P representa un "grupo de protección de amino", una expresión que se usa en el presente documento para querer decir un grupo de protección adecuado para evitar unas reacciones no deseadas en un grupo amino. Los grupos de protección de amino representativos incluyen, pero sin limitación, *t*-butoxicarbonilo (BOC), tritilo (Tr), benciloxycarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxi-carbonilo (Fmoc) y formilo. Se usan técnicas de desprotección convencionales y reactivos tales como TFA en DCM o HCl en 1,4-dioxano, metanol o etanol, para retirar los grupos de protección, cuando se encuentran presentes. Por ejemplo, un grupo BOC puede retirarse usando un reactivo ácido tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético; mientras que un grupo Cbz puede retirarse mediante el empleo de unas condiciones de hidrogenación catalítica tales como H₂ (1 atm), Pd al 10 % / C en un disolvente alcohólico.

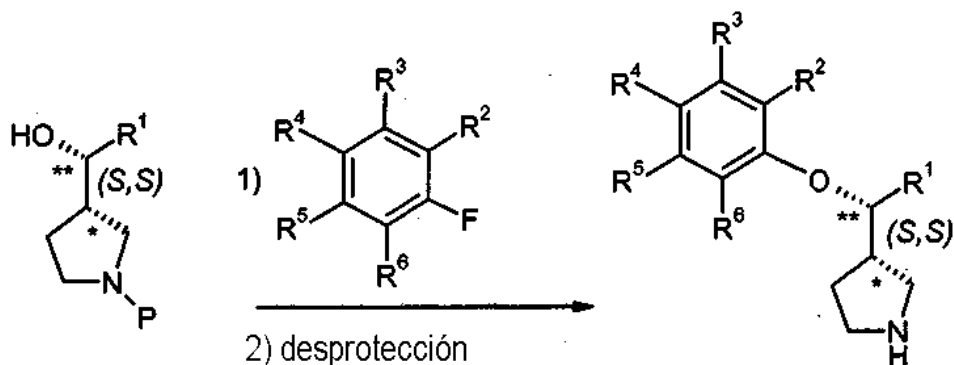
Los diluyentes o disolventes inertes adecuados para su uso en estos esquemas incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), tolueno, diclorometano (DCM) y cloroformo (CHCl₃).

Todas las reacciones por lo general se realizan a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente -78 °C a 110 °C, por ejemplo a temperatura ambiente. Las reacciones pueden supervisarse mediante el uso de cromatografía de capa fina (CCF), cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y/o CL-EM hasta la compleción. Las reacciones pueden haberse completado en minutos, pueden llevar horas, por lo general a partir de 1-2 horas y hasta 48 horas, o días, tal como hasta 3-4 días. Tras la compleción, la mezcla o producto de reacción resultante puede tratarse adicionalmente con el fin de obtener el producto deseado. Por ejemplo, la mezcla o producto de reacción resultante puede someterse a uno o más de los siguientes procedimientos: dilución (por ejemplo con NaHCO₃ saturado); extracción (por ejemplo, con acetato de etilo, CHCl₃, DCM, HCl acuoso); lavado (por ejemplo, con DCM, NaCl acuoso saturado, o NaHCO₃ acuoso saturado); secado (por ejemplo, sobre MgSO₄ o Na₂SO₄, o a vacío); filtración; concentrándose (por ejemplo, a vacío); redisolución (por ejemplo en una solución 1 : 1 de ácido acético : H₂O); y / o purificación (por ejemplo por HPLC preparativa, HPLC preparativa de fase inversa, o cristalización).

A modo de ilustración, los compuestos de fórmula I, así como sus sales, pueden prepararse mediante los siguientes esquemas, así como mediante los procedimientos que se exponen en los ejemplos. Se sabe que el centro quiral * es S o R, y se muestra en consecuencia. No obstante, el centro quiral ** no se conoce de forma inequívoca y se designó R o S en base al primer pico de elución por HPLC de fase inversa a partir de la mezcla de intermedios diastereoméricos (los alcoholes protegidos). La asignación de la estereoquímica de tales alcoholes secundarios quirales puede lograrse utilizando el análisis establecido de ésteres de Mosher (véase, por ejemplo, Dale y Mosher (1969) *J. Org. Chem.* 34 (9): 2543-2549). Para aquellos compuestos en los que R¹ es -CH₂OH, -alquileo C₁₋₂-O-alquilo C₁₋₆, -alquileo C₁₋₂-S-alquilo C₁₋₆, -alquileo C₁₋₂-O-fenilo, -alquileo C₁₋₂-S-fenilo, -alquileo C₁₋₂-O-bencilo, o -alquileo C₁₋₂-S-bencilo, lo siguiente es de aplicación: para los compuestos en los que se sabía que el centro quiral * era S, entonces el primer pico de elución se designó R en el centro quiral ** y el segundo pico de elución se designó S en el centro quiral **; y para los compuestos en los que se sabía que el centro quiral * era R, entonces el primer pico de elución se designó S en el centro quiral ** y el segundo pico de elución se designó R en el centro quiral **. Para aquellos compuestos en los que R¹ es tetrahidropirano, lo siguiente es de aplicación: para los compuestos en los que se sabía que el centro quiral * era S, entonces el primer pico de elución se designó S en el centro quiral ** y el segundo pico de elución se designó R en el centro quiral **; y para los compuestos en los que se sabía que el centro quiral * era R, entonces el primer pico de elución se designó R en el centro quiral ** y el segundo pico de elución se designó S en el centro quiral **.

Mientras que los siguientes esquemas ilustran la formación de un estereoisómero particular, los otros estereoisómeros pueden fabricarse de una forma similar mediante el uso de un material de partida que tiene una estereoquímica diferente.

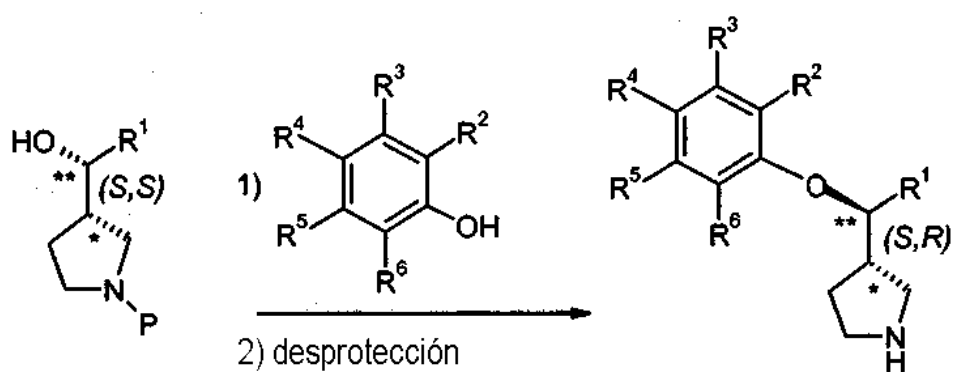
Esquema I



Los compuestos de fórmula I pueden prepararse haciendo que reaccione el material de partida de alcohol apropiado y el fluorobenceno opcionalmente sustituido deseado usando una reacción de sustitución aromática nucleófila (S_NAr). Esta reacción por lo general se realiza usando hidruro de sodio (NaH) en un disolvente tal como DMF. La desprotección produce a continuación el compuesto deseado de fórmula I.

5

Esquema II



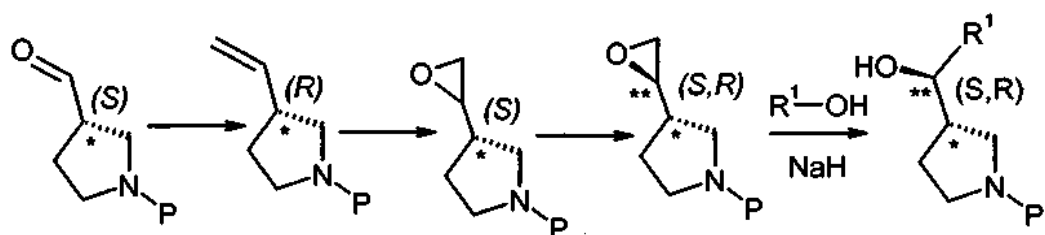
Los compuestos de fórmula I también pueden prepararse usando la reacción de acoplamiento de Mitsunobu (Mitsunobu y Yamada (1967) *M. Bull. Chem. Soc. JPN.* 40: 2380–2382) del material de partida de alcohol y fenol opcionalmente sustituido. Esta reacción por lo general se realiza usando unas condiciones de acoplamiento de Mitsunobu convencionales, usando un sistema red-ox que contiene un azodicarboxilato tal como azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo y un catalizador de fosfina tal como trifenilfosfina. La desprotección produce a continuación el compuesto deseado de fórmula I.

10

El material de partida de alcohol también puede prepararse mediante olefinación del aldehído mediante una reacción de Wittig, seguido por la epoxidación del alqueno usando un catalizador de transferencia de oxígeno tal como metiltioxorhenio (VII) y peróxido de hidrógeno como el oxidante terminal. Los diaestereoisómeros se separan a continuación mediante resolución cinética de Jacobsen para dar el epóxido como un único isómero.

15

Esquema III



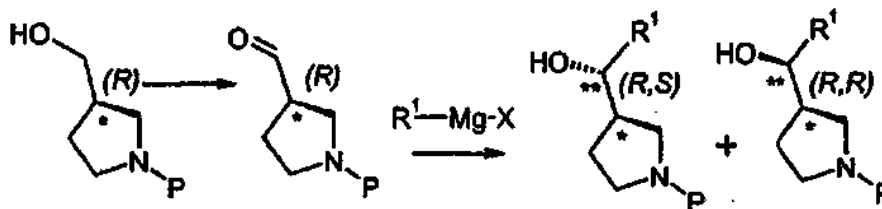
La siguiente etapa comporta abrir el epóxido con un alcóxido, y por lo general se realiza usando NaH. Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen etanol (R^1 es $-CH_2-OCH_2CH_3$) y alcohol isopropílico (R^1 es $-CH_2-OCH(CH_3)_2$). El material de partida de alcohol (R,S) puede prepararse de una forma similar usando el material de partida de aldehído (R).

20

El material de partida de alcohol también puede prepararse mediante la oxidación mediada por radical libre 2,2,6,6-

tetrametil-1-piperidiniloxilo (TEMPO) de éster *t*-butílico del ácido (*R*)-3-hidroximetilpirrolidina-1-carboxílico para producir éster *t*-butílico del ácido (*R*)-3-formilpirrolidina-1-carboxílico.

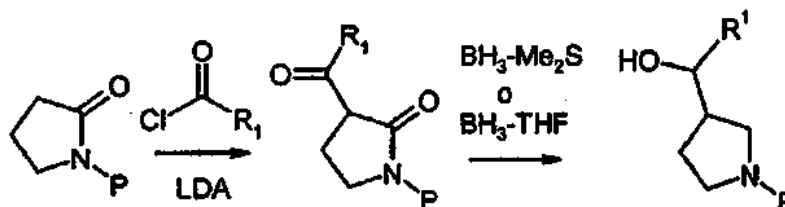
Esquema IV



5 Este procedimiento es particularmente útil mediante la minimización de la cantidad de racemización que puede tener lugar durante la oxidación. El éster *t*-butílico del ácido 3-hidroximetilpirrolidina-1-carboxílico, en el que P es Boc o bencilo, se encuentra comercialmente disponible. Como alternativa, puede oxidarse éster *t*-butílico del ácido (*R*)-3-hidroximetilpirrolidina-1-carboxílico usando cualquier agente oxidante adecuado para convertir un alcohol primario en un aldehído. Los agentes oxidantes representativos incluyen, por ejemplo, dimetilsulfóxido, reactivo de Collin, reactivo de Corey y dicromato de piridinio. La siguiente etapa comporta una reacción de Grignard entre el compuesto de formilo y el reactivo de Grignard, R^1-MgX , en el que X es cloro o bromo, por ejemplo. La etapa por lo general se realiza usando unas condiciones de reacción de Grignard convencionales. Los reactivos de Grignard ejemplares incluyen cloruro de 4-tetrahidropiranmagnesio (R^1 es tetrahidropirano). Los materiales de partida de alcohol (*S,R*) y (*S,S*) pueden prepararse de una forma similar usando (*S*)-Boc-3-pirrolidinametanol, que también se conoce como éster *t*-butílico del ácido (*S*)-3-hidroximetilpirrolidina-1-carboxílico.

15 El material de partida de alcohol también puede prepararse mediante la acilación de pirrolidinonas, usando una base fuerte no nucleófila tal como diisopropilamida de litio (LDA), seguido por una reducción de borano para formar el alcohol. Los reactivos de reducción adecuados incluyen complejo de borano - sulfuro de dimetilo ($BH_3 \cdot Me_2S$), 9-borabicyclo[3.3.1]nonano, complejo de borano - 1,2-bis(*t*-butilitio)etano, complejo de borano - *t*-butilamina, complejo de borano - di(*t*-butil)fosfina, y complejo de borano - tetrahidrofurano ($BH_3 \cdot THF$).

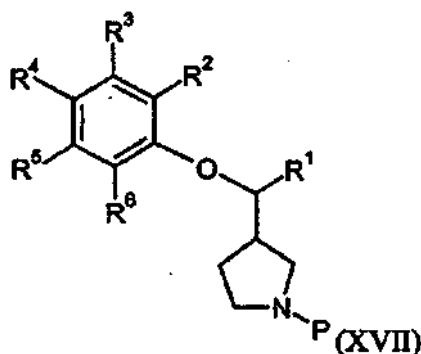
Esquema V



20 Los reactivos de cloruro de ácido ejemplares incluyen cloruro de 3-metoxipropionilo (R^1 es $-(CH_2)OCH_3$) y cloruro de 3-metilpropionilo (R^1 es $-(CH_2)SCH_3$).

25 Si se desea, pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I al poner en contacto la forma de base o de ácido libre de un compuesto de fórmula I con una base o ácido farmacéuticamente aceptable.

Se cree que algunos de los intermedios que se describen en el presente documento son novedosos y por consiguiente, tales compuestos se proporcionan como aspectos adicionales de la invención incluyendo, por ejemplo, los compuestos de fórmula XVII:



30 o una sal de los mismos, en la que P representa un grupo de protección de amino, de manera específica uno de los

que se han mencionado en lo que antecede, en particular *t*-butoxicarbonilo (BOC) en los que R¹ y R²⁻⁶ son tal como se define para la fórmula I. En una realización de la invención, los compuestos de la invención pueden prepararse mediante la desprotección de compuestos de fórmula V para proporcionar compuestos de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 Detalles adicionales en lo que respecta a condiciones de reacción específicas y otros procedimientos para preparar compuestos representativos de la invención o intermedios de los mismos se describen en los ejemplos que se exponen en el presente documento.

Utilidad

10 Los compuestos de la invención poseen actividad inhibitoria de la recaptación de serotonina y de norepinefrina. Por lo tanto, estos compuestos tienen utilidad terapéutica como inhibidores de la recaptación de serotonina y de norepinefrina (IRSN) combinados. En una realización, los compuestos de la invención poseen una actividad inhibitoria de la recaptación de serotonina y una actividad inhibitoria de la recaptación de norepinefrina iguales o aproximadamente iguales.

15 La constante de inhibición (K_i) de un compuesto es la concentración de ligando en un ensayo de inhibición de unión a radioligando que ocuparía un 50 % de los transportadores si no se encontrara presente radioligando alguno. Los valores de K_i pueden determinarse a partir de estudios de unión a radioligando con ³H-nisoxetina (para el transportador de norepinefrina, NET) y ³H-citalopram (para el transportador de serotonina, SERT), tal como se describe en el ensayo 1. Estos valores de K_i se obtienen a partir de los valores de CI₅₀ en el ensayo de unión usando la ecuación de Cheng-Prusoff y la K_d del radioligando (Cheng y Prusoff (1973) *Biochem. Pharmacol.* 22 (23): 3099–3108). Los valores de CI₅₀ funcionales pueden determinarse en la inhibición funcional de los ensayos de captación que se describen en el ensayo 2. Estos valores de CI₅₀ pueden convertirse en valores de K_i usando la ecuación de Cheng-Prusoff y la K_m del transmisor para el transportador. Se hace notar no obstante, que las condiciones de ensayo de captación que se describen en el ensayo 2 son tales que los valores de CI₅₀ se encuentran muy cerca de los valores de K_i, en el caso de que se deseara una conversión matemática, debido a que la concentración de neurotransmisor (5-HT, NE o DA) que se usa en el ensayo se encuentra muy por debajo de su K_m para el transportador respectivo. En una realización, los compuestos de la invención muestran una K_i de SERT / K_i de NET en el intervalo de 0,1 a 100; en otra realización, una K_i de SERT / K_i de NET en el intervalo de 0,3 a 100; y en aún otra realización, muestran una K_i de SERT / K_i de NET en el intervalo de 0,3 a 10.

30 Otra medida de la inhibición de la recaptación de serotonina y de norepinefrina es el valor de pCI₅₀. En una realización, los compuestos de la invención tienen unos valores de pCI₅₀ de inhibición de la recaptación de serotonina y de norepinefrina ≥ 7; en otra realización, los compuestos de la invención tienen un pCI₅₀ de inhibición de la recaptación de serotonina ≥ 7 y un pCI₅₀ de inhibición de la recaptación de norepinefrina ≥ 8; en otra realización más, los compuestos de la invención tienen un pCI₅₀ de inhibición de la recaptación de serotonina ≥ 8 y un pCI₅₀ de inhibición de la recaptación de norepinefrina ≥ 7; y en otra realización, los compuestos de la invención tienen unos valores de pCI₅₀ de inhibición de la recaptación de serotonina y de norepinefrina ≥ 8. En una realización particular, tales compuestos tienen la fórmula II–XVI.

40 En otra realización, los compuestos de la invención son selectivos para la inhibición de SERT y NET con respecto al transportador de dopamina (DAT). Por ejemplo en la presente realización, los compuestos de un interés particular son aquellos que muestran una afinidad de unión por SERT y NET que es por lo menos 5 veces más alta que la afinidad de unión por DAT, o que es por lo menos 10 veces más alta que para DAT, o por lo menos 20 o 30 veces más alta que para DAT. En otra realización, los compuestos no muestran una inhibición de DAT significativa. En aún otra realización, los compuestos muestran menos de un 50 % de inhibición de la actividad de DAT cuando se mide a una concentración de 794 nM. En las condiciones de ensayo que se usan, un compuesto que muestre ≤ 50 % de inhibición tendría un valor de pK_i estimado en DAT de ≤ 6,1.

45 En otra realización más, los compuestos de la invención poseen una actividad inhibitoria de la recaptación de dopamina así como actividad inhibitoria de la recaptación de serotonina y de norepinefrina. Por ejemplo en la presente realización, los compuestos de un interés particular son aquellos que muestran una pCI₅₀ en SERT y NET más grande que o igual a 8,0, y una pCI₅₀ en DAT más grande que o igual a 7,0.

50 Se hace notar que en algunos casos, los compuestos de la invención pueden poseer o bien una actividad inhibitoria de la recaptación de serotonina débil o bien una actividad inhibitoria de la recaptación de norepinefrina débil. En estos casos, los expertos en la materia reconocerán que tales compuestos aún tienen utilidad como principalmente o bien un inhibidor de NET o bien un inhibidor de SERT, respectivamente, o tendrán utilidad como herramientas de investigación.

55 Los ensayos ejemplares para determinar la actividad inhibitoria de la recaptación de serotonina y / o de norepinefrina de los compuestos de la invención incluyen a modo de ilustración y no de limitación, ensayos que miden la unión a SERT y a NET, por ejemplo, tal como se describe en el ensayo 1 y en Tsuruda y col. (2010) *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 61 (2): 192 – 204. Además, es útil para entender el nivel de unión a, y de captación de, DAT en un ensayo tal como el que se describe en el ensayo 1. Los ensayos secundarios útiles

incluyen ensayos de captación de neurotransmisor para medir la inhibición de la captación de serotonina y de norepinefrina en células que expresan el transportador recombinante de humano o de rata respectivo (hSERT, hNET o hDAT) tal como se describe en el ensayo 2, y ensayos de unión a radioligando y de captación de neurotransmisor *ex vivo* que se usan para determinar la ocupación *in vivo* de SERT, NET y DAT en tejido tal como se describe en el ensayo 3. Otros ensayos que son útiles para evaluar las propiedades farmacológicas de los compuestos de prueba incluyen los que se enumeran en el ensayo 4. Los ensayos ejemplares *in vivo* incluyen la prueba de pata con formalina que se describe en el ensayo 5, que es una predicción fiable de la eficacia clínica para el tratamiento del dolor neuropático, y el modelo de ligadura de nervio espinal que se describe en el ensayo 6. Los ensayos que se han mencionado en lo que antecede son útiles en la determinación de la utilidad terapéutica, por ejemplo, la actividad de alivio del dolor neuropático, de los compuestos de la invención. Otras propiedades y utilidades de los compuestos de la invención pueden mostrarse usando diversos ensayos *in vitro* e *in vivo* bien conocidos por los expertos en la materia.

Se espera que los compuestos de la invención sean útiles para el tratamiento y / o la prevención de estados patológicos en los que esté implicada la regulación de la función del transportador de dopamina, en particular aquellas condiciones mediadas por o sensibles a la inhibición de la recaptación de serotonina y de norepinefrina. Por lo tanto, se espera que los pacientes que padecen una enfermedad o trastorno que se trata mediante la inhibición del transportador de serotonina y / o de norepinefrina puedan tratarse mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de la recaptación de serotonina y de norepinefrina de la invención. Tales estados patológicos incluyen, a modo de ejemplo, trastornos del dolor tales como dolor neuropático, fibromialgia y dolor crónico, trastornos depresivos tales como depresión mayor, trastornos afectivos tales como un trastorno de ansiedad, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos cognitivos tales como demencia, e incontinencia urinaria por estrés.

La cantidad de agente activo que se administra por dosis o la cantidad total que se administra por día puede determinarse previamente, o esta puede determinarse en función de cada paciente individual al tener en cuenta numerosos factores, incluyendo la naturaleza y la gravedad del estado del paciente, el estado que se está tratando, la edad, el peso y el estado de salud general del paciente, la tolerancia del paciente al agente activo, la ruta de administración, consideraciones farmacológicas tales como la actividad, la eficacia, la farmacocinética y los perfiles de toxicología del agente activo y cualquier agente secundario que se estén administrando. El tratamiento de un paciente que padece una enfermedad o estado patológico (tal como dolor neuropático) puede comenzar con una dosificación previamente determinada o una dosificación determinada por el médico a cargo del tratamiento, y continuará durante un periodo de tiempo necesario para evitar, mejorar, contener o aliviar los síntomas de la enfermedad o estado patológico. Los pacientes que experimentan tal tratamiento por lo general estarán bajo supervisión de acuerdo con una rutina para determinar la efectividad de la terapia. Por ejemplo, en el tratamiento del dolor neuropático, una medida de la efectividad del tratamiento puede comportar la evaluación de la calidad de vida del paciente, por ejemplo, las mejoras en los patrones de sueño del paciente, asistencia al trabajo, y capacidad de ejercer y de no estar en cama. También pueden usarse escalas de dolor, que funcionan de forma puntual, para ayudar a evaluar el nivel de dolor de un paciente. Los indicadores para las otras enfermedades y estados que se describen en el presente documento, son bien conocidos por los expertos en la materia, y se encuentran a la disposición inmediata del médico a cargo del tratamiento. Una supervisión continua por el médico asegurará que se administre la cantidad óptima de agente activo en cualquier instante dado, así como se facilita la determinación de la duración del tratamiento. Esto es de un valor particular cuando también se están administrando agentes secundarios, debido a que su selección, su dosificación y la duración de la terapia también pueden requerir un ajuste. De esta forma, el régimen de tratamiento y la programación de dosificación pueden ajustarse a lo largo del transcurso de la terapia de tal modo que se administra la cantidad más baja de agente activo que muestra la efectividad deseada y, además, que la administración se continúa solo en tanto que sea necesario para el tratamiento con éxito de la enfermedad o estado patológico.

Trastornos del dolor

Se ha mostrado que los IRSN tienen un efecto beneficioso sobre el dolor tal como neuropatía diabética dolorosa (duloxetina, Goldstein y col. (2005) *Pain* 116: 109–118; venlafaxina, Rowbotham y col. (2004) *Pain* 110: 697–706), fibromialgia (duloxetina, Russell y col. (2008) *Pain* 136 (3): 432–444; milnaciprán, Vitton y col. (2004) *Human Psychopharmacology* 19: S27–S35) y migraña (venlafaxina, Ozyalcin y col. (2005) *Headache* 45 (2): 144–152). Por lo tanto, una realización de la invención encuentra utilidad en un procedimiento para el tratamiento de un trastorno del dolor, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Por lo general, la cantidad terapéuticamente efectiva será la cantidad que es suficiente para aliviar el dolor. Los trastornos del dolor ejemplares incluyen, a modo de ilustración, dolor agudo, dolor persistente, dolor crónico, dolor inflamatorio y dolor neuropático. De manera más específica, estos incluyen el dolor asociado con o causado por: artritis; dolor de espalda incluyendo dolor lumbar crónico; cáncer, incluyendo dolor relacionado con tumores (por ejemplo, dolor de huesos, cefalea, dolor facial o dolor visceral) y el dolor asociado con la terapia contra el cáncer (por ejemplo, síndrome post–quimioterapia, síndrome de dolor post–quirúrgico crónico y síndrome post–radiación); síndrome de túnel carpiano; fibromialgia; cefaleas incluyendo cefaleas de tensión crónicas; inflamación asociada con la polimialgia, artritis reumatoidea y osteoartritis; migraña; dolor neuropático incluyendo síndrome de dolor regional complejo; dolor general; dolor post–operatorio; dolor de hombros; síndromes de dolor central, incluyendo dolor post–apoplejía, y el dolor asociado con lesiones en la médula espinal y esclerosis múltiple; dolor de

extremidades fantasma; el dolor asociado con la enfermedad de Parkinson; y dolor visceral (por ejemplo, síndrome de intestino irritable). Es de un interés particular el tratamiento de dolor neuropático, lo que incluye neuropatía periférica diabética (DPN), neuropatía relacionada con el VIH, neuralgia post-herpética (NPH) y neuropatía periférica inducida por quimioterapia. Cuando se usan para tratar trastornos del dolor tales como dolor neuropático, los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo anticonvulsivos, antidepresivos, relajantes musculares, AINE, agonistas opioideos, inhibidores de la recaptación de serotonina selectivos, bloqueantes de los canales de sodio y simpatolíticos. En el presente documento se describen compuestos ejemplares dentro de estas clases.

Trastornos depresivos

Otro uso de la invención se da en un procedimiento de tratamiento de un trastorno depresivo, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Por lo general, la cantidad terapéuticamente efectiva será la cantidad que es suficiente para aliviar la depresión y proporcionar una sensación de bienestar general. Los trastornos depresivos ejemplares incluyen, a modo de ilustración y no de limitación: depresión asociada con la enfermedad de Alzheimer, trastorno bipolar, cáncer, maltrato infantil, infertilidad, la enfermedad de Parkinson, post-infarto de miocardio y psicosis; distimia; síndrome de la persona mayor irritable o gruñona; depresión inducida, depresión mayor; depresión pediátrica; depresión post-menopausia; depresión post-parto; depresión recurrente; depresión monoepisódica, y depresión sintomática subsindromal. Cuando se usan para tratar trastornos depresivos, los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo antidepresivos e inhibidores de la recaptación de serotonina – norepinefrina duales. En el presente documento se describen compuestos ejemplares dentro de estas clases.

Trastornos afectivos

Otro uso de la invención se da en un procedimiento de tratamiento de un trastorno afectivo, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Los trastornos afectivos ejemplares incluyen, a modo de ilustración y no de limitación: trastornos de ansiedad tales como trastorno de ansiedad general; trastornos de personalidad por evitación; trastornos de la alimentación tales como anorexia nerviosa, bulimia nerviosa y obesidad; trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico; trastornos de personalidad tales como trastornos de personalidad por evitación y trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD); síndrome de estrés post-traumático; fobias, tales como agorafobia; así como fobias simples y otras fobias específicas, y fobia social; síndrome postmenstrual; trastornos psicóticos, tales como esquizofrenia y manía; trastorno afectivo estacional; disfunción sexual, incluyendo eyaculación prematura, impotencia masculina y disfunción sexual femenina, tal como trastorno de la excitación femenina, trastorno de ansiedad social; y trastornos por abuso de sustancias; incluyendo dependencias químicas tales como las adiciones al alcohol, a las benzodiazepinas, a la cocaína, a la heroína, a la nicotina y el fenobarbital, así como los síndromes de abstinencia que pueden surgir a raíz de estas dependencias. Cuando se usan para tratar trastornos afectivos, los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo antidepresivos. En el presente documento se describen compuestos ejemplares dentro de estas clases.

La atomoxetina, que es 10 veces más selectiva para NET, está aprobada para la terapia de trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), y los estudios clínicos han mostrado que el IRSN, venlafaxina, también puede tener un efecto beneficioso en el tratamiento del ADHD (Mukaddes y col. (2002) *Eur. Neuropsychopharm.* 12 (Sup. 3): 421). Por lo tanto, también se espera que los compuestos de la invención sean útiles en procedimientos para el tratamiento del trastorno de hiperactividad con déficit de atención mediante la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Cuando se usan para tratar la depresión, los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo antidepresivos. En el presente documento se describen compuestos ejemplares dentro de estas clases.

Trastornos cognitivos

Otro uso de la invención se da en un procedimiento de tratamiento de un trastorno cognitivo, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Los trastornos cognitivos ejemplares incluyen, a modo de ilustración y no de limitación: demencia, lo que incluye demencia degenerativa (por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la corea de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Pick y la demencia senil), demencia vascular (por ejemplo, la demencia multi-infarto) y demencia asociada con lesiones que ocupan el espacio intracraneal, trauma, infecciones y estados relacionados (incluyendo infección por VIH), metabolismo, toxinas, anoxia y déficit de vitaminas; y discapacidad cognitiva leve asociada con el envejecimiento, tal como discapacidad de la memoria asociada con la edad, trastorno amnésico y deterioro cognitivo relacionado con la edad. Cuando se usan para tratar trastornos cognitivos, los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo agentes anti-Alzheimer y agentes anti-Parkinson. En el presente documento se describen compuestos ejemplares dentro de estas clases.

Otros trastornos

También se ha mostrado que los IRSN son efectivos para el tratamiento de incontinencia urinaria por estrés (Dmochowski (2003) *Journal of Urology* 170 (4): 1259–1263). Por lo tanto, otro uso de la invención se da en un procedimiento para el tratamiento de la incontinencia urinaria por estrés, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Cuando se usan para tratar incontinencia urinaria por estrés, los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo anticonvulsivos. En el presente documento se describen compuestos ejemplares dentro de estas clases.

La duloxetina, un IRSN, está siendo sometida a ensayos clínicos para evaluar su eficacia en el tratamiento del síndrome de fatiga crónica, y recientemente se ha mostrado que es efectiva en el tratamiento de la fibromialgia (Russell y col. (2008) *Pain* 136 (3): 432–444). También se espera que los compuestos de la invención, debido a su capacidad para inhibir SERT y NET, tengan esta utilidad, y otro uso de la invención se da en un procedimiento para el tratamiento de síndrome de fatiga crónica, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención.

Se ha mostrado que la sibutramina, un inhibidor de la recaptación de norepinefrina y dopamina, es útil en el tratamiento de la obesidad (Wirth y col. (2001) *JAMA* 286 (11): 1331–1339). También se espera que los compuestos de la invención, debido a su capacidad para inhibir NET, tengan esta utilidad, y otro uso de la invención se da en un procedimiento para el tratamiento de la obesidad, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención.

Se ha mostrado que la desvenlafaxina, un IRSN, alivia los síntomas vasomotores asociados con la menopausia (Deecher y col. (2007) *Endocrinology* 148 (3): 13776–1383). También se espera que los compuestos de la invención, debido a su capacidad para inhibir SERT y NET, tengan esta utilidad, y otro uso de la invención se da en un procedimiento para el tratamiento de los síntomas vasomotores asociados con la menopausia, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención.

Herramientas de investigación

Debido a que los compuestos de la invención poseen tanto una actividad de inhibición de la recaptación de serotonina como una actividad de inhibición de la recaptación de norepinefrina, tales compuestos también son útiles como herramientas de investigación para investigar o estudiar muestras o sistemas biológicos que tienen transportadores de serotonina o de norepinefrina. Cualquier muestra o sistema biológico adecuado que tiene transportadores de serotonina y / o de norepinefrina puede emplearse en tales estudios que pueden realizarse o bien *in vitro* o bien *in vivo*. Las muestras o los sistemas biológicos representativos adecuados para tales estudios incluyen, pero sin limitación, células, extractos celulares, membranas plasmáticas, muestras de tejido, órganos aislados y mamíferos (tal como ratones, ratas, cobayas, conejos, perros, cerdos y humanos), siendo los mamíferos de un interés particular. En un uso particular de la invención, la recaptación de serotonina en un mamífero se inhibe mediante la administración de una cantidad de inhibición de la recaptación de serotonina de un compuesto de la invención. En otro uso particular, la recaptación de norepinefrina en un mamífero se inhibe mediante la administración de una cantidad de inhibición de la recaptación de norepinefrina de un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención también pueden usarse como herramientas de investigación mediante la realización de ensayos biológicos usando tales compuestos.

Cuando se usa como una herramienta de investigación, una muestra o un sistema biológico que comprende un transportador de serotonina y / o un transportador de norepinefrina por lo general se pone en contacto con una cantidad de inhibición de la recaptación de serotonina o de inhibición de la recaptación de norepinefrina de un compuesto de la invención. Después de que la muestra o el sistema biológico esté expuesto al compuesto, los efectos de la inhibición de la recaptación de serotonina y / o la recaptación de norepinefrina se determinan usando procedimientos y equipo convencionales. La exposición engloba poner en contacto células o tejido con el compuesto, administrar el compuesto a un mamífero, por ejemplo mediante administración *i.p.* o *i.v.*, y así sucesivamente. Esta etapa de determinación puede comprender medir una respuesta, es decir, un análisis cuantitativo o puede comprender una observación, es decir, un análisis cualitativo. Medir una respuesta comporta, por ejemplo, determinar los efectos del compuesto sobre la muestra o el sistema biológico usando procedimientos y equipo convencionales, tal como ensayos de recaptación de serotonina y de norepinefrina. Los resultados de ensayo pueden usarse para determinar el nivel de actividad así como la cantidad de compuesto necesaria para lograr el resultado deseado, es decir, una cantidad de inhibición de la recaptación de serotonina y una de inhibición de la recaptación de norepinefrina.

Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden usarse como herramientas de investigación para evaluar otros compuestos químicos y, por lo tanto, también son útiles en ensayos de exploración para descubrir, por ejemplo, nuevos compuestos que tienen tanto una actividad inhibitoria de la recaptación de serotonina como una actividad inhibitoria de la recaptación de norepinefrina. De esta forma, un compuesto de la invención se usa como un patrón en un ensayo para permitir la comparación de los resultados que se obtienen con un compuesto de prueba y con los compuestos de la invención para identificar aquellos compuestos de prueba que tienen una actividad inhibitoria de la recaptación aproximadamente igual o superior, de tener alguna. Por ejemplo, los datos de recaptación para un compuesto de prueba o un grupo de compuestos de prueba se comparan con los datos de

recaptación para un compuesto de la invención para identificar aquellos compuestos de prueba que tienen las propiedades deseadas, por ejemplo, los compuestos de prueba que tienen una actividad inhibitoria de la recaptación aproximadamente igual o superior a un compuesto de la invención, de tener alguna. El presente aspecto de la invención incluye, como realizaciones independientes, tanto la generación de datos de comparación (usando los ensayos apropiados) como el análisis de los datos de prueba para identificar compuestos de prueba de interés. Por lo tanto, un compuesto de prueba puede evaluarse en un ensayo biológico, mediante un procedimiento que comprende las etapas de: (a) realizar un ensayo biológico con un compuesto de prueba para proporcionar un primer valor de ensayo; (b) realizar el ensayo biológico con un compuesto de la invención para proporcionar un segundo valor de ensayo; en el que la etapa (a) se realiza o bien antes, o bien después de o bien de manera concurrente con la etapa (b); y (c) comparar el primer valor de ensayo a partir de la etapa (a) con el segundo valor de ensayo a partir de la etapa (b). Los ensayos biológicos ejemplares incluyen ensayos de recaptación de serotonina y de norepinefrina.

Composiciones y formulaciones farmacéuticas

Los compuestos de la invención por lo general se administran a un paciente en forma de composición o formulación farmacéutica. Tales composiciones farmacéuticas pueden administrarse al paciente por cualquier ruta de administración aceptable incluyendo, pero sin limitación, modos de administración oral, rectal, vaginal, nasal, inhalada, tópica (incluyendo transdérmica) y parenteral. Además, los compuestos de la invención pueden administrarse, por ejemplo por vía oral, en múltiples dosis por día (por ejemplo, dos veces, tres veces o cuatro veces al día), por ejemplo en una única dosis al día, en una dosis dos veces al día, o en una única dosis a la semana. Se entenderá que cualquier forma de los compuestos de la invención, (es decir, base libre, sal farmacéuticamente aceptable, solvato) que sea adecuada para el modo de administración particular puede usarse en las composiciones farmacéuticas que se analizan en el presente documento.

Por consiguiente, en una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención. Las composiciones pueden contener otros agentes terapéuticos y / o de formulación si se desea. Al analizar composiciones, también puede hacerse referencia al "compuesto de la invención" en el presente documento como "agente activo", para diferenciar este de otros componentes de la formulación, tal como el vehículo. Por lo tanto, se entiende que la expresión "agente activo" incluye compuestos de fórmula I así como sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de ese compuesto.

Las composiciones farmacéuticas de la invención por lo general contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Los expertos en la materia reconocerán, no obstante, que una composición farmacéutica puede contener más de una cantidad terapéuticamente efectiva, es decir, composiciones a granel, o menos de una cantidad terapéuticamente efectiva, es decir, dosis unitarias individuales diseñadas para una administración múltiple para lograr una cantidad terapéuticamente efectiva. Por lo general, la composición contendrá de un 0,01 a un 95 % en peso de agente activo, incluyendo, de un 0,01 a un 30 % en peso, tal como de un 0,01 a un 10 % en peso, con la cantidad real dependiendo de la propia formulación, de la ruta de administración y de la frecuencia de dosificación. En una realización, una composición adecuada para una forma de dosificación oral, por ejemplo, puede contener un 5–70 % en peso, o de un 10–60 % en peso de agente activo.

Cualquier vehículo o excipiente convencional puede usarse en las composiciones farmacéuticas de la invención. La elección de un vehículo o excipiente particular, o de combinaciones de vehículos o excipientes, dependerá del modo de administración que se está usando para tratar un paciente o tipo particular de estado patológico o estado de enfermedad. A este respecto, la preparación de una composición adecuada para un modo de administración particular se encuentra perfectamente dentro del alcance de los expertos en las técnicas farmacéuticas. Adicionalmente, los vehículos o excipientes que se usan en tales composiciones se encuentran comercialmente disponibles. A modo de ilustración adicional, se describen técnicas de formulación convencionales en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª Edición, Lippincott Williams y White, Baltimore, Mariland (2000); y H. C. Ansel y col., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7ª Edición, Lippincott Williams y White, Baltimore, Mariland (1999).

Los ejemplos representativos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, lo siguiente: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa, tales como celulosa microcristalina y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, y acetato de celulosa; goma de tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao, y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de semilla de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol, y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo, y laurato de etilo; agar; agentes de tamponamiento, tales como hidróxido de magnesio y hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua exenta de pirógenos; suero salino isotónico; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones tampón fosfato; gases propelentes comprimidos, tales como clorofluorocarbonos y hidrofluorocarbonos;; y otras sustancias compatibles no tóxicas que se emplean en las composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas se preparan por lo general mediante el mezclado o la combinación, de manera

profusa e íntima, del agente activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes opcionales. La mezcla combinada de manera uniforme resultante puede conformarse o cargarse a continuación en comprimidos, cápsulas, píldoras, bombonas, cartuchos o dosificadores, usando procedimientos y equipo convencionales.

- 5 En una realización, las composiciones farmacéuticas son adecuadas para su administración oral. Un régimen de dosificación ejemplar sería una forma de dosificación oral que se administra una o dos veces al día. Las composiciones adecuadas para su administración oral pueden encontrarse en forma de cápsulas, comprimidos, píldoras, pastillas para chupar, obleas, grageas, polvos, gránulos; soluciones o suspensiones en un líquido acuoso o no acuoso; emulsiones líquidas de aceite en agua o de agua en aceite; o elixires o jarabes; conteniendo, cada una de ellas, una cantidad previamente determinada del agente activo.

10 Cuando está prevista para su administración oral en una forma de dosificación sólida (es decir, como cápsulas, comprimidos, píldoras), la composición por lo general comprenderá el agente activo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico. Las formas de dosificación sólidas también pueden comprender: cargas o diluyentes, tal como almidones, celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; aglutinantes, tal como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; humectantes, tal como glicerol; agentes disgregantes, tal como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de tapioca o de patata, ácido alginico, determinados silicatos, y/o carbonato de sodio; agentes retardantes de solución, tal como parafina; acelerantes de absorción, tal como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tal como alcohol cetílico y/o monoestearato de glicerol; absorbentes, tal como caolín y/o arcilla de bentonita; lubricantes, tal como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y/o mezclas de los mismos; agentes colorantes; y agentes de tamponamiento.

15 También pueden encontrarse presentes agentes de liberación, agentes humectantes, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes en las composiciones farmacéuticas. Los agentes de recubrimiento ejemplares para comprimidos, cápsulas y píldoras incluyen los que se usan para recubrimientos entéricos, tal como acetato – ftalato de celulosa, poli(acetato – ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, copolímeros de ácido metacrílico – éster del ácido metacrílico, acetato – trimelitato de celulosa, carboximetil etil–celulosa, y acetato – succinato de hidroxipropil metil–celulosa. Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: antioxidantes solubles en agua, tal como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfato de sodio y sulfato de sodio; antioxidantes solubles en aceite, tal como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, lecitina, galato de propilo y alfa-tocoferol; y agentes quelantes de metales, tal como ácido cítrico, ácido etilendiaminatetraacético, sorbitol, ácido tartárico y ácido fosfórico.

20 Las composiciones también pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del agente activo usando, a modo de ejemplo, hidroxipropil metil–celulosa en proporciones variables o otras matrices de polímero, liposomas y/o microesferas. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener agentes opacantes y pueden formularse de tal modo que estas liberan solo el agente activo o, preferentemente, en una porción determinada del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de una forma retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El agente activo también puede encontrarse en forma micro–encapsulada, si resulta apropiado, con uno o más de los excipientes que se han descrito en lo que antecede.

25 Las formas de dosificación líquidas adecuadas para su administración oral incluyen, a modo de ilustración, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación líquidas por lo general comprenden el agente activo y un diluyente inerte, tal como, por ejemplo, agua o otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tal como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3–butilenglicol, aceites (por ejemplo, aceites de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Las suspensiones pueden contener agentes de suspensión tal como, por ejemplo, alcoholes isostearílicos etoxilados, ésteres de sorbitán y polioxietilen–sorbitol, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar–agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

30 Cuando están previstas para su administración oral, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden envasarse en una forma de dosificación unitaria. La expresión “forma de dosificación unitaria” hace referencia a una unidad físicamente discreta adecuada para la dosificación a un paciente, es decir, conteniendo cada unidad una cantidad previamente determinada del agente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado o bien sola o bien en combinación con una o más unidades adicionales. Por ejemplo, tales formas de dosificación unitarias pueden ser cápsulas, comprimidos o píldoras.

35 En otra realización, las composiciones de la invención son adecuadas para su administración por inhalación, y por lo general se encontrarán en forma de aerosol o de polvo. Tales composiciones se administran en general usando dispositivos de administración conocidos, tal como un nebulizador, polvo seco o inhalador de dosis dosificada. Los

dispositivos de nebulizador producen una corriente de aire de alta velocidad que da lugar a que la composición se pulverice como una neblina que se transporta al tracto respiratorio de un paciente. Una formulación para nebulizador ejemplar comprende el agente activo disuelto en un vehículo para formar una solución, o micronizado y combinado con un vehículo para formar una suspensión de partículas micronizadas de un tamaño respirable. Los inhaladores de polvo seco administran el agente activo como un polvo de flujo libre que se dispersa en la corriente de aire de un paciente durante la inspiración. Una formulación en polvo seco ejemplar comprende el agente activo combinado en seco con un excipiente tal como lactosa, almidón, manitol, dextrosa, poli(ácido láctico), polilactida-co-glicolida, y combinaciones de los mismos. Los inhaladores de dosis dosificada descargan una cantidad medida del agente activo usando gas propelente comprimido. Una formulación de dosis dosificada ejemplar comprende una solución o suspensión del agente activo en un propelente licuado, tal como un clorofluorocarbono o hidrofluoroalcano. Los componentes opcionales de tales formulaciones incluyen co-disolventes, tal como etanol o pentano, y tensioactivos, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico, lecitina y glicerina. Tales composiciones se preparan por lo general mediante la adición de hidrofluoroalcano enfriado o presurizado a un recipiente adecuado que contiene el agente activo, etanol (si se encuentra presente) y el tensioactivo (si se encuentra presente). Para preparar una suspensión, el agente activo se microniza y se combina a continuación con el propelente. Como alternativa, una formulación en suspensión puede prepararse mediante secado por pulverización de un recubrimiento de tensioactivo sobre partículas micronizadas del agente activo. La formulación se carga a continuación en una bombona de aerosol, que forma una porción del inhalador.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía parenteral (por ejemplo, por inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraperitoneal). Para tal administración, el agente activo se proporciona en una solución estéril, suspensión o emulsión. Los disolventes ejemplares para preparar tales formulaciones incluyen agua, solución salina, alcoholes de bajo peso molecular tales como propilenglicol, polietilenglicol, aceites, gelatina, y ésteres de ácidos grasos tales como oleato de etilo. Una formulación parenteral típica es una solución acuosa de pH 4-7 estéril del agente activo. Las formulaciones parenterales también pueden contener uno o más solubilizantes, estabilizantes, conservantes, agentes humectantes, emulsionantes y agentes dispersantes. Estas formulaciones pueden hacerse estériles mediante el uso de un medio inyectable estéril, un agente esterilizante, filtración, irradiación o calor.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía transdérmica usando sistemas de administración y excipientes transdérmicos conocidos. Por ejemplo, el compuesto puede mezclarse con potenciadores de permeación, tal como propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, y azacicloalcan-2-onas, e incorporarse en un parche o un sistema de administración similar. Excipientes adicionales incluyendo agentes gelificantes, emulsionantes y tampones, pueden usarse si se desea en tales composiciones transdérmicas.

Si se desea, los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos. Por lo tanto, en una realización, las composiciones de la invención pueden contener opcionalmente otros fármacos que se administran conjuntamente con un compuesto de la invención. Por ejemplo, la composición puede comprender además uno o más fármacos (a los que también se hace referencia como "agente o agentes secundarios") seleccionados del grupo de agentes anti-Alzheimer, anticonvulsivos (antiepilépticos), antidepresivos, agentes anti-Parkinson, inhibidores de la recaptación de serotonina - norepinefrina duales (IRSN), agentes anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de la recaptación de norepinefrina, agonistas opioideos (analgésicos opioideos), inhibidores de la recaptación de serotonina selectivos, bloqueantes de los canales de sodio, simpatolíticos, y combinaciones de los mismos. Numerosos ejemplos de tales agentes terapéuticos se conocen bien en la técnica, y se describen ejemplos en el presente documento. Mediante la combinación de un compuesto de la invención con un agente secundario, puede lograrse una terapia triple, es decir, actividad inhibidora de la recaptación de serotonina, actividad inhibidora de la recaptación de norepinefrina y actividad asociada con el agente secundario (por ejemplo, actividad antidepresiva), usando solo dos componentes activos. Debido a que las composiciones farmacéuticas que contienen dos componentes activos por lo general son más sencillas de formular que las composiciones que contienen tres componentes activos, tales composiciones de dos componentes proporcionan una ventaja significativa con respecto a las composiciones que contienen tres componentes activos. Por consiguiente, en otro aspecto más de la invención, una composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención, un segundo agente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. También pueden incluirse terceros, cuartos, etc. agentes activos en la composición. En la terapia de combinación, la cantidad de compuesto de la invención que se administra, así como la cantidad de agentes secundarios, pueden ser menos de la cantidad que se administra por lo general en monoterapia.

Un compuesto de la invención o bien puede mezclarse físicamente con el segundo agente activo para formar una composición que contiene ambos agentes; o bien cada agente puede encontrarse presente en composiciones independientes y distintas que se administran al paciente de forma simultánea o secuencial. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede combinarse con un segundo agente activo usando procedimientos y equipo convencionales para formar una combinación de agentes activos que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente activo. Adicionalmente, los agentes activos pueden combinarse con un vehículo farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, un segundo agente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En la presente realización, los componentes de la composición por lo general se mezclan o se combinan para crear una mezcla física. La mezcla física se administra a continuación en una cantidad terapéuticamente efectiva usando cualquiera de las rutas que se describen en el

presente documento.

Como alternativa, los agentes activos pueden seguir siendo independientes y distintos antes de su administración al paciente. En la presente realización, los agentes no se mezclan físicamente entre sí antes de su administración sino que se administran de forma simultánea o en instantes independientes como composiciones independientes. Tales composiciones pueden envasarse por separado o pueden envasarse de forma conjunta en un kit. Cuando se administra en instantes independientes, el agente secundario por lo general se administrará menos de 24 horas después de la administración del compuesto de la invención, que varían en cualquier punto desde concurrente con la administración del compuesto de la invención hasta aproximadamente 24 horas tras la dosis. También se hace referencia a esto como administración secuencial. Por lo tanto, un compuesto de la invención puede administrarse por vía oral de forma simultánea o secuencial con otro agente activo usando dos comprimidos, con un comprimido para cada agente activo, en el que secuencial puede querer decir que se está administrando inmediatamente después de la administración del compuesto de la invención o un cierto tiempo previamente determinado más tarde (por ejemplo, una hora más tarde o tres horas más tarde). Como alternativa, la combinación puede administrarse por diferentes rutas de administración, es decir, uno por vía oral y el otro por inhalación.

En una realización, el kit comprende una primera forma de dosificación que comprende un compuesto de la invención y por lo menos una forma de dosificación adicional que comprende uno o más de los agentes secundarios que se exponen en el presente documento, en cantidades suficientes para llevar a cabo el procedimiento requerido. La primera forma de dosificación y la segunda (o tercera, etc.) forma de dosificación de forma conjunta comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de agentes activos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o estado patológico en un paciente.

El agente o agentes secundarios, cuando están incluidos, se encuentran presentes en una cantidad terapéuticamente efectiva. Es decir, por lo general se administran en una cantidad que produce un efecto terapéuticamente beneficioso cuando se administran conjuntamente con un compuesto de la invención. El agente secundario puede encontrarse, por ejemplo, en forma de sal, solvato o estereoisómero ópticamente puro farmacéuticamente aceptable. Por lo tanto, se pretende que los agentes secundarios que se enumeran en lo sucesivo incluyan la totalidad de tales formas, y se encuentran comercialmente disponibles o pueden prepararse usando procedimientos y reactivos convencionales.

Los agentes anti-Alzheimer representativos incluyen, pero sin limitación: donepezilo, galantamina, memantina, rivastigmina, selegilina, tacrina, y combinaciones de los mismos.

Los anticonvulsivos (antiepilépticos) representativos incluyen, pero sin limitación: acetazolamida, albutoína, ácido 4-amino-3-hidroxibutírico, beclamida, carbamazepina, cinromida, clometiazol, clonazepam, diazepam, dimetadiona, eterobarb, etadiona, etosuximida, etoína, felbamato, fosfenitoína, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, lorazepam, bromuro de magnesio, sulfato de magnesio, mefenitoína, mefobarbital, metsuximida, midazolam, nitrazepam, oxazepam, oxcarbazepina, parametadiona, fenacemida, feneturida, fenobarbital, fensuximida, fenitoína, bromuro de potasio, pregabalina, primidona, progabida, bromuro de sodio, valproato de sodio, sultiame, tiagabina, topiramato, trimetadiona, ácido valproico, valpromida, vigabatrin, zonisamida, y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el anticonvulsivo está seleccionado de carbamazepina, gabapentina, pregabalina, y combinaciones de los mismos.

Los antidepresivos representativos incluyen, pero sin limitación: adinazolam, amitriptilina, clomipramina, desipramina, dotiepina (por ejemplo, clorhidrato de dotiepina), doxepina, imipramina, lofepramina, mirtazapina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina, venlafaxina, zimelidina, y combinaciones de los mismos.

Los agentes anti-Parkinson representativos incluyen, pero sin limitación: amantadina, apomorfina, bengtropina, bromocriptina, carbidopa, difenhidramina, entacapon, levodopa, pergolida, pramipexol, ropinirol, selegilina, tolcapona, trihexifenidilo, y combinaciones de los mismos.

Los inhibidores de la recaptación de serotonina – norepinefrina duales (IRSN) representativos incluyen, pero sin limitación: bicifadina, desvenlafaxina, duloxetina, milnaciprán, nefazodona, venlafaxina, y combinaciones de los mismos.

Los agentes anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) representativos incluyen, pero sin limitación: acemetacina, acetaminofeno, ácido acetil salicílico, alclofenaco, alminoprofeno, amfenaco, amipriosa, amoxiciprina, anirrolaco, apazona, azapropazona, benorilato, benoxaprofeno, bezpiperilona, broperamol, ácido buclórico, carprofeno, clidanaco, diclofenaco, diflunisal, diftalona, enolicam, etodolaco, etoricoxib, fenbufeno, fenclofenaco, ácido fenclórico, fenoprofeno, fentiazaco, fepazona, ácido flufenámico, flufenisal, fluprofeno, flurbiprofeno, furofenaco, ibufenaco, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, isoxepaco, isoxicam, quetoprofeno, quetorolaco, lofemizol, lornoxicam, meclofenamato, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, mesalamina, miroprofeno, mofebutazona, nabumetona, naproxeno, ácido niflúmico, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, oxpinaco, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, piroprofeno, pranoprofeno, salsalato, sudoxicam, sulfasalazina, sulindaco, suprofen, tenoxicam, tiopinaco, ácido tiaprofénico, tioxaprofeno, ácido tolfenámico, tolmetina, triflumidato, zidometacina, zomepiraco, y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el AINE está

seleccionado de etodolaco, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, quetoprofeno, quetorolaco, meloxicam, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el AINE está seleccionado de ibuprofeno, indometacina, nabumetona, naproxeno (por ejemplo, naproxeno sódico), y combinaciones de los mismos.

- 5 Los relajantes musculares representativos incluyen, pero sin limitación: carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, diflunisal, metaxalona, metocarbamol, y combinaciones de los mismos.

- 10 Los inhibidores de la recaptación de norepinefrina representativos incluyen, pero sin limitación: atomoxetina, bupropiona y el metabolito de bupropiona hidroxibupropiona, maprotilina, reboxetina (por ejemplo, (S,S)-reboxetina), viloxazina, y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el inhibidor de la recaptación de norepinefrina está seleccionado de atomoxetina, reboxetina, y combinaciones de los mismos.

- 15 Los agonistas opioideos (analgésicos opioideos) representativos incluyen, pero sin limitación: buprenorfina, butorfanol, codeína, dihidrocodeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, nalbufina, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, nalorfina, oxycodona, oximorfona, pentazocina, propoxifeno, tramadol, y combinaciones de los mismos. En determinadas realizaciones, el agonista opioideo está seleccionado de codeína, dihidrocodeína, hidrocodona, hidromorfona, morfina, oxycodona, oximorfona, tramadol, y combinaciones de los mismos.

- 20 Los inhibidores de la recaptación de serotonina selectivos (ISRS) representativos incluyen, pero sin limitación: citaloprá y el metabolito de citaloprá desmetilcitaloprá, dapoxetina, escitaloprá (por ejemplo, oxalato de escitaloprá), fluoxetina y el metabolito de fluoxetina desmetil norfluoxetina, fluvoxamina (por ejemplo, maleato de fluvoxamina), paroxetina, sertralina y el metabolito de sertralina demetilsertalina, y combinaciones de los mismos. En determinadas realizaciones, el ISRS está seleccionado de citaloprá, paroxetina, sertralina, y combinaciones de los mismos.

Los bloqueantes de los canales de sodio representativos incluyen, pero sin limitación: carbamazepina, fosfenitoína, lamotrigina, lidocaína, mexiletina, oxcarbazepina, fenitoína, y combinaciones de los mismos.

- 25 Los simpatolíticos representativos incluyen, pero sin limitación: atenolol, clonidina, doxazosina, guanetidina, guanfacina, modafinilo, fentolamina, prazosina, reserpina, tolazolina (por ejemplo, clorhidrato de tolazolina), tamsulosina, y combinaciones de los mismos.

Las siguientes formulaciones ilustran composiciones farmacéuticas representativas de la presente invención:

Cápsulas de gelatina dura ejemplares para su administración oral

- 30 Un compuesto de la invención (50 g), lactosa secada por pulverización (440 g) y estearato de magnesio (10 g) se combinan de manera profusa. La composición resultante se carga a continuación en cápsulas de gelatina dura (500 mg de composición por cápsula).

- 35 Como alternativa, un compuesto de la invención (20 mg) se combina de manera profusa con almidón (89 mg), celulosa microcristalina (89 mg) y estearato de magnesio (2 mg). La mezcla se pasa a continuación a través de un tamiz de malla nº 45 de EE. UU. y se carga en una cápsula de gelatina dura (200 mg de composición por cápsula).

Formulación de cápsula de gelatina ejemplar para su administración oral

Un compuesto de la invención (100 mg) se combina de manera profusa con monooleato de polioxietilén-sorbitán (50 mg) y polvo de almidón (250 mg). La mezcla se carga a continuación en una cápsula de gelatina (400 mg de composición por cápsula).

- 40 Como alternativa, un compuesto de la invención (40 mg) se combina de manera profusa con celulosa microcristalina (Avicel PH 103; 259,2 mg) y estearato de magnesio (0,8 mg). La mezcla se carga a continuación en una cápsula de gelatina (Tamaño nº 1, Blanca, Opaca) (300 mg de composición por cápsula).

Formulación en comprimido ejemplar para su administración oral

- 45 Un compuesto de la invención (10 mg), almidón (45 mg) y celulosa microcristalina (35 mg) se pasan a través de un tamiz de malla nº 20 de EE. UU. y se mezclan de manera profusa. Los gránulos producidos de este modo se secan a 50–60 °C y se pasan a través de un tamiz de malla nº 16 de EE. UU.

- 50 Una solución de polivinilpirrolidona (4 mg como una solución al 10 % en agua estéril) se mezcla con carboximetil-almidón de sodio (4,5 mg), estearato de magnesio (0,5 mg) y talco (1 mg) y esta mezcla se pasa a continuación a través de un tamiz de malla nº 16 de EE. UU. El carboximetil-almidón de sodio, el estearato de magnesio y el talco se añaden a continuación a los gránulos. Después del mezclado, la mezcla se comprime en una máquina de fabricación de comprimidos para dar un comprimido con un peso de 100 mg.

Como alternativa, un compuesto de la invención (250 mg) se combina de manera profusa con celulosa

microcristalina (400 mg), dióxido de silicio pirógeno (10 mg) y ácido esteárico (5 mg). La mezcla se comprime a continuación para formar comprimidos (665 mg de composición por comprimido).

5 Como alternativa, un compuesto de la invención (400 mg) se combina de manera profusa con almidón de maíz (50 mg), croscarmelosa sódica (25 mg), lactosa (120 mg) y estearato de magnesio (5 mg). La mezcla se comprime a continuación para formar un comprimido de única ranura (600 mg de composiciones por comprimido).

Formulación en suspensión ejemplar para su administración oral

Los siguientes ingredientes se mezclan para formar una suspensión que contiene 100 mg de agente activo por 10 ml de suspensión:

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro de sodio	2,0 g
Metilparabeno	0,15 g
Propilparabeno	0,05 g
Azúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solución al 70 %)	12,85 g
Veegum® K (silicato de magnesio y de aluminio)	1,0 g
Aromatizante	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s. para 100 ml

10 *Formulación inyectable ejemplar para su administración por inyección*

Un compuesto de la invención (0,2 g) se combina con solución tampón de acetato de sodio 0,4 M (2,0 ml). El pH de la solución resultante se ajusta a pH 4 usando ácido clorhídrico acuoso 0,5 N o hidróxido de sodio acuoso 0,5 N, según sea necesario, y a continuación se añade suficiente agua para su inyección, para proporcionar un volumen total de 20 ml. La mezcla se filtra a continuación a través de un filtro estéril (0,22 micrómetros) para proporcionar una solución estéril adecuada para su administración por inyección.

15

Composiciones ejemplares para su administración por inhalación

Un compuesto de la invención (0,2 mg) se microniza y se combina a continuación con lactosa (25 mg). Esta mezcla combinada se carga a continuación en un cartucho de inhalación de gelatina. Los contenidos del cartucho se administran usando un inhalador de polvo seco, por ejemplo.

20 Como alternativa, un compuesto micronizado de la invención (10 g) se dispersa en una solución que se prepara mediante la disolución de lecitina (0,2 g) en agua desmineralizada (200 ml). La suspensión resultante se seca por pulverización y se microniza a continuación para formar una composición micronizada que comprende partículas que tienen un diámetro medio menor que aproximadamente 1,5 mm. La composición micronizada se carga a continuación en cartuchos de inhaladores de dosis dosificada que contienen 1,1,1,2-tetrafluoroetano presurizado en una cantidad suficiente para proporcionar aproximadamente de 10 µg a aproximadamente 500 µg del compuesto de la invención por dosis cuando se administra mediante el inhalador.

25

Como alternativa, un compuesto de la invención (25 mg) se disuelve en solución salina isotónica tamponada con citrato (pH 5) (125 ml). La mezcla se agita y se somete a sonicación hasta que el compuesto se disuelve. El pH de la solución se comprueba y se ajusta, si es necesario, a pH 5 mediante la adición lenta de hidróxido de sodio 1 N acuoso. La solución se administra usando un dispositivo de nebulizador que proporciona de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 500 µg del compuesto de la invención por dosis.

30

Ejemplos

Las preparaciones y ejemplos se proporcionan para ilustrar realizaciones específicas de la invención. No obstante, dichas realizaciones específicas no están concebidas para que limiten el ámbito de la invención en modo alguno a menos que se indique de manera específica. Las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados a menos que se indique de otro modo y cualquier otra abreviatura que se use en el presente documento y que no se defina tiene su significado convencional:

35

- AcOH ácido acético
- BH₃•Me₂S complejo de borano – dimetilsulfuro
- BSA albúmina de suero bovino
- DCM diclorometano (es decir, cloruro de metileno)

40

	DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
	DMEM	Medio de Eagle Modificado de Dulbecco
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
5	EDTA	ácido etilendiaminatetraacético
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	FBS	suero bovino fetal
	hDAT	transportador de dopamina humana
10	HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazin-etanosulfónico
	hNET	transportador de norepinefrina humana
	hSERT	transportador de serotonina humana
	Me	metilo
	MeCN	acetonitrilo
15	MeOH	metanol
	PBS	solución salina tamponada con fosfato
	PPh ₃	trifenilfosfina
	TEMPO	2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxilo, radical libre
	TFA	ácido trifluoroacético
20	THF	tetrahidrofurano

Cualquier otra abreviatura que se use en el presente documento pero que no se defina tiene su significado convencional generalmente aceptado. A menos que se haga notar de otro modo, todos los materiales, tal como reactivos, materiales de partida y disolventes, se compraron de proveedores comerciales (tal como Sigma-Aldrich, Fluka Riedel-de Haën, y similares) y se usaron sin purificación adicional.

- 25 En la totalidad de los compuestos que se describen en los ejemplos, los dos centros quirales están identificados por los símbolos * y **. Al describir la estereoquímica, el átomo de carbono que se indica mediante el símbolo * se designa en primer lugar. Por lo tanto, una designación "SR" representa un compuesto que tiene la configuración (S) en el átomo de carbono que se indica mediante el símbolo * y que tiene la configuración (R) en el átomo de carbono **.
- 30 Lo mismo sigue siendo cierto para mezclas racémicas. Por ejemplo, una designación "RS/SR" representa una mezcla racémica de compuestos (R,S) y compuestos (S,R), es decir, una mezcla de compuestos que tienen la configuración (R) en el átomo de carbono * y la configuración (S) en el átomo de carbono ** y los compuestos que tienen la configuración (S) en el átomo de carbono * y la configuración (R) en el átomo de carbono **.

Preparación 1

- 35 Éster *t*-butílico del ácido (S)-(R)-3-oxiranilpirrolidina-1-carboxílico y éster *t*-butílico del ácido (S)-3-((S)-1,2-dihidroxietil)pirrolidina-1-carboxílico

- Una solución de éster *t*-butílico del ácido (S)-3-hidroximetilpirrolidina-1-carboxílico (25,0 g, 124 mmol) en DCM (200 ml) se enfrió con agitación hasta 0 °C. Se añadió una solución de bromuro de potasio (1,5 g, 12,4 mmol) y bicarbonato de sodio (1,5 g, 17,4 mmol) disuelto en agua (100 ml). Después de 15 minutos de agitación a 0 °C se añadió 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-óxido (195,3 mg, 1,2 mmol), seguido por la adición lenta de hipoclorito de sodio (77,3 ml, 136,6 mmol) gota a gota manteniendo la temperatura interna en el intervalo de 6–8 °C. La mezcla se colocó en un baño con hielo hasta que las capas se separaron y las capas se extrajeron de nuevo con DCM (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl 1 M en agua (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para producir éster *t*-butílico del ácido (S)-3-formilpirrolidina-1-carboxílico en bruto (21,5 g).

- 45 Una pasta de bromuro de metiltrifenilfosfonio (16,1 g, 45,2 mmol) en THF (50 ml) se enfrió hasta -78 °C. Bis(trimetilsilil)amida de sodio 1 M en THF (38,0 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Una solución de éster *t*-butílico del ácido (S)-3-formilpirrolidina-1-carboxílico (3,0 g, 15,0 mmol) en THF (10 ml) se añadió lentamente y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente a lo largo de 3 horas y la reacción se interrumpió con NH₄Cl semisaturado (50 ml). La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (50 ml). La capa orgánica se recogió, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El aceite resultante se suspendió en hexanos (50 ml) y el precipitado se eliminó por filtrado. El filtrado se concentró, se diluyó con hexanos (25 ml) y se enfrió a -20 °C durante la noche. El precipitado se eliminó por filtrado y el filtrado se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc en hexanos (0–100 %) para producir éster *t*-butílico del ácido (R)-3-vinilpirrolidina-1-carboxílico como un aceite (2,1 g).

- 55 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 5,81 – 5,71 (m, 1H), 5,13 – 5,07 (m, 1H), 5,05 – 5,01 (m, 1H), 3,56 – 3,42 (m, 2H), 3,32 – 3,24 (m, 1H), 3,08 – 3,00 (m, 1H), 2,83 – 2,71 (m, 1H), 2,04 – 1,95 (m, 1H), 1,74 – 1,60 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

A éster *t*-butílico del ácido (R)-3-vinilpirrolidina-1-carboxílico (6,1 g, 30,8 mmol) se añadió 3-piridinacarbonitrilo (320 mg, 3,1 mmol) y metiltrioxorhenio (VII) (192 mg, 769 μmol). La mezcla se agitó hasta que fue homogénea. La mezcla se colocó en un baño de agua helada y se añadió peróxido de hidrógeno al 30 % (33 : 77, peróxido de

hidrógeno : H₂O, 4,08 ml, 40,0 mmol), a la vez que se mantenía la temperatura por debajo de 35 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió metiltrioxorhenio (VII) adicional (50 mg) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La capa orgánica se recogió y se lavó con una solución de metabisulfito de sodio saturada (10 ml) en un baño con hielo. El material se lavó a continuación con NaCl acuoso saturado. La capa orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0–100 % en hexanos) para dar éster *t*-butílico del ácido (*S*)-3-oxiranilpirrolidina-1-carboxílico como un aceite de color amarillento (4,2 g).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 3,38 – 3,28 (m, 2H), 3,24 – 3,12 (m, 1H), 3,08 – 2,98 (m, 1H), 2,94 – 2,88 (m, 1H), 2,72 – 2,66 (m, 1H), 2,52 – 2,46 (m, 1H), 2,28 – 2,00 (m, 1H), 1,98 – 1,84 (m, 1H), 1,76 – 1,60 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

(*R,R*)-(–)-*N,N'*-Bis(3,5-di-*t*-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (II) (32,6 mg, 53,9 μmol) se disolvió en tolueno (2,0 ml). Se añadió AcOH (6,1 μl) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en aire. La mezcla se concentró a continuación y se secó a alto vacío. Éster *t*-butílico del ácido (*S*)-3-oxiranilpirrolidina-1-carboxílico (2,3 g, 10,8 mmol) se añadió, seguido por agua (97,1 μl) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 6 horas. Se añadieron hexanos (15 ml). El sólido resultante se trituró manualmente y se añadieron hexanos adicionales y se agitó hasta que el sólido de color rojo se volvió un precipitado de color amarillento. El precipitado se filtró y se lavó con 2 porciones de hexanos. El precipitado se secó a vacío para producir éster *t*-butílico del ácido (*S*)-3-((*S*)-1,2-dihidroxietil)pirrolidina-1-carboxílico como un sólido de color blanco apagado (1,3 g). El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida de SiO₂ (EtOAc al 0–100 % en hexanos) para producir éster *t*-butílico del ácido (*S*)-(*R*)-3-oxiranilpirrolidina-1-carboxílico como un aceite (970 mg).

Éster *t*-butílico del ácido (*S*)-(*R*)-3-oxiranilpirrolidina-1-carboxílico: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 3,38 – 3,28 (m, 2H), 3,24 – 3,12 (m, 1H), 3,08 – 2,98 (m, 1H), 2,94–2,88 (m, 1H), 2,72 – 2,66 (m, 1H), 2,52 – 2,46 (m, 1H), 2,28 – 2,00 (m, 1H), 1,98 – 1,84 (m, 1H), 1,76 – 1,60 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

Preparación 2

Éster *t*-butílico del ácido (*S*)-3-((*S*)-2-benciloxi-1-hidroxietil)pirrolidina-1-carboxílico

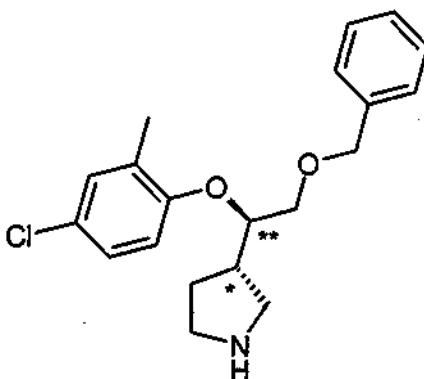
A una solución de éster *t*-butílico del ácido (*S*)-3-((*S*)-1,2-dihidroxietil)pirrolidina-1-carboxílico (294,0 mg, 1,3 mmol) en DCM (6,3 ml) a temperatura ambiente, se añadió bromuro de bencilo (181,4 μl, 1525 μmol) seguido por óxido de plata (II) (472,4 mg, 3,8 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se sometió a la misma cantidad de óxido de plata (II) y bromuro de bencilo y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (12 g de gel de sílice, EtOAc al 0–50 % / Hexanos). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (165,6 mg).

Síntesis alternativa

A una solución de éster *t*-butílico del ácido (*S*)-(*S*)-3-oxiranilpirrolidina-1-carboxílico (3,0 g, 14,1 mmol) en DMF (30 ml), se añadió alcohol bencilico (1460 μl, 14,1 mmol) seguido por NaH (506 mg, 21,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 3 horas, se enfrió a continuación hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc (25 ml) y NaCl saturado (25 ml). La capa acuosa se lavó con EtOAc (5 ml). Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 30–80 % / Hexanos) para producir el compuesto del título (2,14 g).

Preparación 3

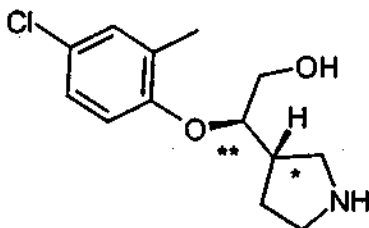
(*S*)-3-[(*R*)-2-Benciloxi-1-(4-cloro-2-metilfenoxi)etil]pirrolidina



- 5 4-Cloro-2-metilfenol (14,1 mg, 98,9 μmol) se combinó con PPh_3 (26,0 mg, 98,9 μmol) disuelto en tolueno (87,8 μl) y la mezcla se calentó a 100 °C. DIAD (19,5 μl , 98,9 μmol) se combinó con éster *t*-butilico del ácido (*S*)-3-((*S*)-2-benciloxi-1-hidroxietil)pirrolidina-1-carboxílico (19,1 mg, 59,3 μmol) disuelto en tolueno (58,0 μl) y se añadió lentamente a la mezcla calentada y se agitó durante dos horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se trató con HCl 1,25 M en EtOH (474,6 μl) durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, el residuo se redisolvió en una mezcla de MeCN (0,4 ml), AcOH (0,6 ml) y agua (0,6 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para producir el compuesto del título como una sal de mono-TFA (7,8 mg, 99 % de pureza). EM *m/z*: $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClNO}_2$, 346,15; hallada 346,2.

Ejemplo 1

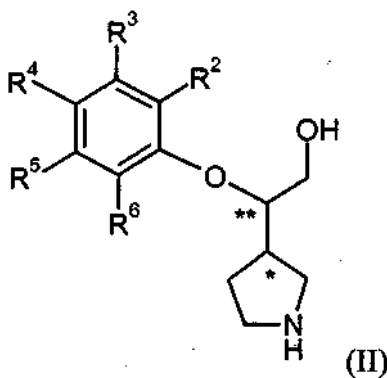
- 10 (*R*)-2-(4-Cloro-2-metilfenoxi)-2-(*S*)-pirrolidin-3-il-etanol



- 15 A una solución de (*S*)-3-[(*R*)-2-benciloxi-1-(4-cloro-2-metilfenoxi)etil]-pirrolidina•TFA (4,6 mg, 10 μmol) en EtOH (2,0 ml) a temperatura ambiente, se añadió HCl concentrado (~ 50 μl). A la mezcla agitada se añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20 % / C (50 % en peso de agua, 4,0 mg). La mezcla resultante se desgasificó y se purgó con hidrógeno tres veces y se hidrógeno a continuación en un balón de hidrógeno durante 25 minutos. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se redisolvió en una mezcla de AcOH (0,5 ml) y agua (1,0 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para producir el compuesto del título como una sal de mono-TFA (0,6 mg, 98 % de pureza). EM *m/z*: $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$, 256,10; hallada 256,2.

Ejemplo 2

- 20 Siguiendo los procedimientos que se han descrito en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, los compuestos 2-1 y 2-2, que tienen la fórmula II, se prepararon como sales de mono-TFA:



Ejemplo	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	EM <i>m/z</i> : $[\text{M} + \text{H}]^+$	
									calculada	hallada
1	S	R	Cl	H	Cl	H	H	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_2$	276,05	276,0
2	S	R	Cl	Cl	H	H	H	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_2$	276,05	276,0

1. (*R*)-2-(2,4-Diclorofenoxi)-2-(*S*)-pirrolidin-3-il-etanol
2. (*R*)-2-(2,3-Diclorofenoxi)-2-(*S*)-pirrolidin-3-il-etanol

- 25 Preparación 4

Éster *t*-butilico del ácido (*S*)-3-((*S*)-1-hidroxi-2-metoxietil)pirrolidina-1-carboxílico y éster *t*-butilico del ácido (*S*)-3-((*R*)-1-hidroxi-2-metoxietil)pirrolidina-1-carboxílico

A MeOH (30 ml) se añadió cuidadosamente metal sodio (2,7 g, 120 mmol) para producir una solución de metóxido de sodio en metanol. Éster *t*-butilico del ácido (*S*)-(S)-3-oxiranilpirrolidina-1-carboxílico (5,0 g, 23 mmol) se añadió

y la reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró y se añadió agua (100 ml). El producto se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar éster *t*-butílico del ácido (*S*)-3-((*S*)-1-hidroxi-2-metoxietil)pirrolidina-1-carboxílico un aceite (3,0 g).

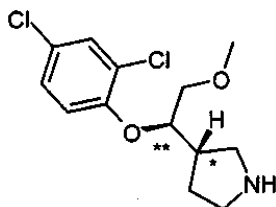
- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 4,80 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,52 – 3,42 (m, 1H), 3,37 – 3,29 (m, 2H), 3,28 – 3,20 (m, 5H), 3,18 – 3,06 (m, 1H), 3,06 – 2,98 (m, 1H), 2,23 – 2,09 (m, 1H), 1,82 – 1,72 (m, 1H), 1,68 – 1,50 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

Éster *t*-butílico del ácido (*S*)-3-((*R*)-1-hidroxi-2-metoxietil)pirrolidina-1-carboxílico se preparó de la misma forma, pero usando éster *t*-butílico del ácido (*S*)-(*R*)-3-oxiranilpirrolidina-1-carboxílico.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 4,80 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,54 – 3,46 (m, 1H), 3,36 – 3,26 (m, 2H), 3,26 – 3,21 (m, 5H), 3,14 – 3,03 (m, 1H), 3,00 – 2,88 (m, 1H), 2,23 – 2,07 (m, 1H), 1,90 – 1,77 (m, 1H), 1,73 – 1,58 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

Ejemplo 3

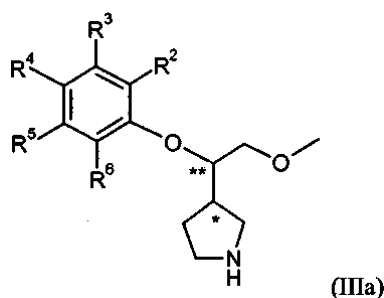
(*S*)-3-[(*R*)-1-(2,4-Diclorofenoxi)-2-metoxietil]pirrolidina



- 15 Éster *t*-butílico del ácido (*S*)-3-((*R*)-1-hidroxi-2-metoxietil)pirrolidina-1-carboxílico (10,0 mg, 40,8 μmol) se disolvió en DMF (0,1 ml). NaH (1,5 mg, 61,1 μmol) se añadió lentamente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación, 2,4-dicloro-1-fluorobenceno (20,2 mg, 122 μmol) se añadió. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora, se enfrió a continuación hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró y a continuación se disolvió en HCl 1,2 M en EtOH (1,0 ml, 1,2 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El producto se concentró y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título como una sal de mono-TFA (12,8 mg, 99 % de pureza). EM *m/z*: [M + H]⁺ calculada para C₁₃H₁₇Cl₂NO₂, 290,06; hallada 290,0.
- 20

Ejemplo 4

- 25 Siguiendo los procedimientos que se han descrito en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, los compuestos 4-1 a 4-30, que tienen la fórmula IIIa, se prepararon como sales de mono-TFA:



Ejemplo	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	EM <i>m/z</i> : [M + H] ⁺	
									calculada	hallada
1	<i>RS</i> / <i>SR</i>		Cl	H	H	H	H	C ₁₃ H ₁₈ ClNO ₂	256,10	257,2
2	<i>RR</i> / <i>SS</i>		Cl	H	H	H	H	C ₁₃ H ₁₈ ClNO ₂	256,10	257,2
3	<i>R</i>	<i>S</i>	H	-CF ₃	H	H	H	C ₁₄ H ₁₈ F ₃ NO ₂	290,13	290,2
4	<i>RR</i> / <i>SS</i>		H	H	Cl	H	H	C ₁₃ H ₁₈ ClNO ₂	256,10	257,2
5	<i>RR</i> / <i>SS</i>		Cl	Cl	H	H	H	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ NO ₂	290,06	290,2
6	<i>RS</i> / <i>SR</i>		Cl	Cl	H	H	H	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ NO ₂	290,06	290,2
7	<i>R</i>	<i>S</i>	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ NO ₂	290,06	290,0

(Continuación)

Ejemplo	*		**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	EM m / z: [M + H] ⁺	
									calculada	hallada
8	R	R	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ NO ₂	290,06	290,0
9	S	S	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ NO ₂	290,06	290,0
10	S	R	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ NO ₂	290,06	290,0
11	R	S	Cl	F	H	H	H	C ₁₃ H ₁₇ ClFNO ₂	274,09	274,2
12	S	R	Cl	F	H	H	H	C ₁₃ H ₁₇ ClFNO ₂	274,09	274,0
13	S	S	Cl	F	H	H	H	C ₁₃ H ₁₇ ClFNO ₂	274,09	274,2
14	R	S	Me	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO ₂	270,12	270,2
15	S	S	Me	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO ₂	270,12	270,2
16	S	R	Me	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO ₂	270,12	270,2
17	R	R	Me	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO ₂	270,12	270,2
18	RR / SS		-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₁₇ ClF ₃ NO ₂	324,09	324,8
19	R	S	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₁₇ ClF ₃ NO ₂	324,09	324,0
20	S	S	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₁₇ ClF ₃ NO ₂	324,09	324,0
21	S	R	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₁₇ ClF ₃ NO ₂	324,09	324,0
22	R	S	Cl	H	Cl	H	H	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ NO ₂	290,06	290,0
23	S	S	Cl	H	Cl	H	H	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ NO ₂	290,06	290,0
24	R	S	Cl	H	Me	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO ₂	270,12	270,2
25	S	R	Me	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO ₂	270,12	270,2
26	RR / SS		Me	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO ₂	270,12	270,8
27	S	S	Cl	H	H	H	Cl	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ NO ₂	290,06	290,2
28	S	R	Cl	H	H	H	Cl	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ NO ₂	290,06	290,2
29	RS / SR		H	Cl	H	Cl	H	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ NO ₂	290,06	290,2
30	RR / SS		H	Cl	H	Cl	H	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ NO ₂	290,06	290,2

1. 3-[1-(2-Clorofenoxi)-2-metoxietil]pirrolidina
2. 3-[1-(2-Clorofenoxi)-2-metoxietil]pirrolidina
3. (S)-3-[(R)-2-Metoxi-1-(3-trifluorometilfenoxi)etil]pirrolidina
4. 3-[1-(4-Clorofenoxi)-2-metoxietil]pirrolidina
5. 3-[1-(2,3-Diclorofenoxi)-2-metoxietil]pirrolidina
6. 3-[1-(2,3-Diclorofenoxi)-2-metoxietil]pirrolidina
7. (R)-3-[(S)-1-(2,3-Diclorofenoxi)-2-metoxietil]pirrolidina
8. (R)-3-[(R)-1-(2,3-Diclorofenoxi)-2-metoxietil]pirrolidina
9. (S)-3-[(S)-1-(2,3-Diclorofenoxi)-2-metoxietil]pirrolidina
10. (S)-3-[(R)-1-(2,3-Diclorofenoxi)-2-metoxietil]pirrolidina
11. (R)-3-[(S)-1-(2-Cloro-3-fluorofenoxi)-2-metoxietil]pirrolidina
12. (S)-3-[(R)-1-(2-Cloro-3-fluorofenoxi)-2-metoxietil]pirrolidina
13. (S)-3-[(S)-1-(2-Cloro-3-fluorofenoxi)-2-metoxietil]pirrolidina
14. (R)-3-[(S)-1-(3-Cloro-2-metilfenoxi)-2-metoxietil]pirrolidina
15. (S)-3-[(S)-1-(3-Cloro-2-metilfenoxi)-2-metoxietil]pirrolidina
16. (S)-3-[(R)-1-(3-Cloro-2-metilfenoxi)-2-metoxietil]pirrolidina
17. (R)-3-[(R)-1-(3-Cloro-2-metilfenoxi)-2-metoxietil]pirrolidina
18. 3-[1-(3-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)-2-metoxietil]pirrolidina
19. (R)-3-[(S)-1-(3-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)-2-metoxietil]pirrolidina
20. (S)-3-[(S)-1-(3-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)-2-metoxietil]pirrolidina
21. (S)-3-[(R)-1-(3-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)-2-metoxietil]pirrolidina
22. (R)-3-[(S)-1-(2,4-Diclorofenoxi)-2-metoxietil]pirrolidina
23. (S)-3-[(S)-1-(2,4-Diclorofenoxi)-2-metoxietil]pirrolidina
24. (R)-3-[(S)-1-(2-Cloro-4-metilfenoxi)-2-metoxietil]pirrolidina
25. (S)-3-[(R)-1-(4-Cloro-2-metilfenoxi)-2-metoxietil]pirrolidina
26. 3-[1-(4-Cloro-2-metilfenoxi)-2-metoxietil]pirrolidina
27. (S)-3-[(S)-1-(2,6-Diclorofenoxi)-2-metoxietil]pirrolidina
28. (S)-3-[(R)-1-(2,6-Diclorofenoxi)-2-metoxietil]pirrolidina
29. 3-[1-(3,5-Diclorofenoxi)-2-metoxietil]pirrolidina
30. 3-[1-(3,5-Diclorofenoxi)-2-metoxietil]pirrolidina

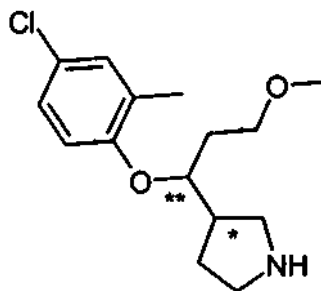
Preparación 5

Éster *t*-butílico del ácido 3-(1-hidroxi-3-metoxipropil)pirrolidina-1-carboxílico

Éster *t*-butílico del ácido 2-oxopirrolidina-1-carboxílico (1,4 ml, 8,2 mmol) se disolvió en THF (10 ml) en nitrógeno, a continuación se enfrió a -78°C . Diisopropilamida de litio 2 M en heptanos / THF / etilbenceno (8,2 ml; 16 mmol) se añadió a lo largo de 20 minutos, y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas a -78°C . Cloruro de 3-metoxipropionilo (1,0 g, 8,2 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y se añadió lentamente gota a gota por medio de jeringuilla a la mezcla a lo largo de 30 minutos, se agitó a continuación durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con NH_4Cl acuoso saturado (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (2 x 75 ml), a continuación NaCl acuoso saturado (2 x 75 ml). Las capas acuosas se combinaron y se extrajeron de nuevo con EtOAc (75 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria. El material se colocó a continuación a alto vacío durante 10 minutos para producir un aceite de color rojo en bruto (2,0 g). El aceite se purificó por HPLC preparativa (muestra disuelta en AcOH al 50 % / H_2O ; MeCN al 10–70 % / H_2O ; TFA al 0,05 %; a lo largo de 80 minutos sobre una columna de 5,08 cm a 40 ml / min). Las fracciones se recogieron y se liofilizaron para producir un aceite de color amarillo.

El aceite se disolvió en THF (2,0 ml). A la vez que se enfrió en un baño con hielo, $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ 2 M en THF (10 ml, 20 mmol) se añadió lentamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación a 60°C durante 2 horas. La reacción se interrumpió a continuación cuidadosamente con MeOH frío (20 ml) (precaución, exotérmico) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó a continuación con EtOAc (30 ml) y se lavó con NaHCO_3 (50 ml x 2) y a continuación NaCl acuoso saturado (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró por evaporación rotatoria para producir el compuesto del título como un aceite de color amarillo (50 mg). EM *m/z*: $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}_4$, 259,34; hallada 260,4.

Ejemplo 5

3-[1-(4-Cloro-2-metilfenoxi)-3-metoxipropil]pirrolidina

Éster *t*-butílico del ácido 3-(1-hidroxi-3-metoxipropil)pirrolidina-1-carboxílico (50 mg, 0,2 mmol) se disolvió en DMF (1,00 ml). A la vez que se agitaba, NaH al 60 % en aceite (0,4 : 0,6, NaH : aceite mineral, 40 mg, 0,6 mmol) se añadió lentamente, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió 5-Cloro-2-fluorotolueno (74 μl , 610 μmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de calentar a 80°C durante 3 horas. La reacción se interrumpió con MeOH (2 ml) y se agitó durante 15 minutos. El disolvente se retiró y el material en bruto se disolvió en HCl 1,25 M en EtOH (1,0 ml, 1,2 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró y el producto se purificó y se purificó por HPLC preparativa para producir dos mezclas de estereoisómeros como sales de mono-TFA: una mezcla de los estereoisómeros *RS* / *SR* y una mezcla de los estereoisómeros *RR* / *SS*.

Primer pico (10,7 mg, 100 % de pureza): LSMS *m/z*: $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2$, 283,79; hallada 284,4. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 7,17–7,13 (dd 2H), 7,03–7,01 (d, 1H), 4,70 – 4,65 (m, 1H), 3,51 – 3,48 (m, 2H), 3,40 – 3,37 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,26 – 3,18 (m, 2H), 2,86 – 2,78 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,97 – 1,94 (m, 2H), 1,93–1,82 (m, 2H).

Segundo pico (8,2 mg, 100 % de pureza): LSMS *m/z*: $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2$, 283,79; hallada 284,4. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 7,18 – 7,03 (dd 2H), 7,02 – 7,00 (d, 1H), 4,71 – 4,68 (m, 1H), 3,53 – 3,48 (m, 2H), 3,45 – 3,40 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,08 – 3,03 (m, 2H), 2,84 – 2,79 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,10 – 2,05 (m, 2H), 1,98 – 1,92 (m, 2H).

Preparación 6

Éster *t*-butílico del ácido (*S*)-3-(*R*)-2-etoxi-1-hidroxietilpirrolidina-1-carboxílico

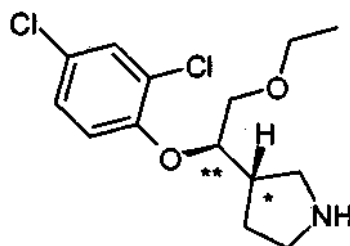
Éster *t*-butílico del ácido (*S*)-(*R*)-3-oxiranilpirrolidina-1-carboxílico (440 mg, 2,1 mmol) se añadió a 2 M de etóxido de sodio en EtOH (2,1 ml, 4,1 mmol; que se preparó a partir de EtOH y NaH). La solución resultante se colocó en un reactor de microondas durante 10 minutos a 100°C , se enfrió a continuación hasta temperatura ambiente. DCM (5

ml) se añadió, seguido por lavado con NaCl acuoso saturado (5 ml). La capa orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (éter al 0–100 % / Hexanos) para dar el compuesto del título como un aceite transparente (400 mg).

5 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3,67 – 3,61 (m, 1H), 3,58 – 3,38 (m, 5H), 3,32 – 3,20 (m, 2H), 3,04 – 2,98 (m, 1H), 2,28 – 2,16 (m, 1H), 2,11 – 2,02 (m, 1H), 1,85–1,74 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,27–1,18 (m, 4H).

Ejemplo 6

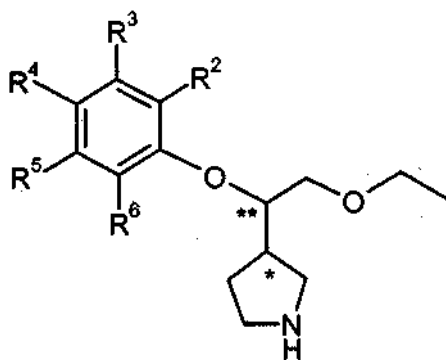
(S)-3-((R)-1-(2,4-Diclorofenoxi)-2-etoxietil]pirrolidina



10 Éster *t*-butílico del ácido (S)-3-((R)-2-etoxi-1-hidroxiethyl)pirrolidina-1-carboxílico (25,0 mg, 96,4 μmol) se disolvió en DMF (200 μl). NaH (2776 μg, 115,7 μmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. 2,4-Dicloro-1-fluorobenceno (22,6 μl, 192,8 μmol) se añadió y la mezcla se agitó a 70 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró y a continuación se disolvió en HCl 1,2 M en EtOH (1,0 ml, 1,2 mmol) y se agitó durante la noche. El producto se concentró y se purificó por HPLC preparativa (10–40 %, 60 min, BDS) para producir el
15 compuesto del título como un aceite de sal de mono-TFA (24,4 mg, 100 % de pureza). EM m / z: [M + H]⁺ calculada para C₁₄H₁₉C₁₂NO₂, 304,08; hallada 304,0.

Ejemplo 7

Siguiendo los procedimientos que se han descrito en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, los compuestos 7-1 a 7-32, que tienen la fórmula IIIb, se prepararon como sales de mono-TFA:



(IIIb)

20

Ejemplo	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	EM m / z: [M + H] ⁺	
									calculada	hallada
1	S	R	Cl	H	H	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO ₂	270,12	270,2
2	S	R	H	-CF ₃	H	H	H	C ₁₅ H ₂₀ F ₃ NO ₂	304,14	304,0
3	S	S	H	-CF ₃	H	H	H	C ₁₅ H ₂₀ F ₃ NO ₂	304,14	304,2
4	S	R	H	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO ₂	270,12	270,2
5	S	R	H	H	F	H	H	C ₁₄ H ₂₀ FNO ₂	254,15	254,2
6	S	R	H	H	-CF ₃	H	H	C ₁₅ H ₂₀ F ₃ NO ₂	304,14	304,2
7	S	R	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO ₂	304,08	304,0
8	S	S	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO ₂	304,08	304,0
9	S	R	Cl	F	H	H	H	C ₁₄ H ₁₉ ClFNO ₂	288,11	288,0
10	S	S	Cl	F	H	H	H	C ₁₄ H ₁₉ ClFNO ₂	288,11	288,2
11	S	R	F	F	H	H	H	C ₁₄ H ₁₉ F ₂ NO ₂	272,14	272,2

(Continuación)

Ejemplo	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	EM m / z: [M + H] ⁺	
									calculada	hallada
12	S	R	F	-CF ₃	H	H	H	C ₁₅ H ₁₉ F ₄ NO ₂	322,14	322,2
13	S	R	Me	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ClNO ₂	284,13	284,2
14	S	S	Me	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ClNO ₂	284,13	284,2
15	S	R	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₁₉ ClF ₃ NO ₂	338,11	338,0
16	S	S	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₁₉ ClF ₃ NO ₂	338,11	338,0
17	S	S	Cl	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO ₂	304,08	304,0
18	S	R	Cl	H	F	H	H	C ₁₄ H ₁₉ ClFNO ₂	288,11	288,0
19	S	R	Cl	H	-CF ₃	H	H	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO ₂	304,08	304,0
20	S	R	Cl	H	-CN	H	H	C ₁₅ H ₁₉ ClN ₂ O ₂	295,11	295,2
21	S	R	F	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₉ ClFNO ₂	288,11	288,0
22	S	R	Me	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ClNO ₂	284,13	284,2
23	S	R	-CF ₃	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₁₉ ClF ₃ NO ₂	338,11	338,2
24	S	R	H	Cl	Cl	H	H	C ₁₅ H ₁₉ ClF ₃ NO ₂	338,11	338,2
25	S	R	H	Cl	-CN	H	H	C ₁₅ H ₁₉ ClN ₂ O ₂	295,11	295,2
26	S	R	H	F	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₉ ClFNO ₂	288,11	288,0
27	S	R	H	Cl	H	Cl	H	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO ₂	304,08	304,2
28	S	R	H	Cl	H	F	H	C ₁₄ H ₁₉ ClFNO ₂	288,11	288,2
29	S	R	F	Cl	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₈ Cl ₂ FNO ₂	322,07	322,0
30	S	R	Cl	F	H	H	F	C ₁₄ H ₁₈ ClF ₂ NO ₂	306,10	306,0
31	S	R	Cl	H	F	H	Cl	C ₁₄ H ₁₈ Cl ₂ FNO ₂	322,07	322,0
32	S	R	Cl	H	H	Cl	F	C ₁₄ H ₁₈ Cl ₂ FNO ₂	322,07	322,0

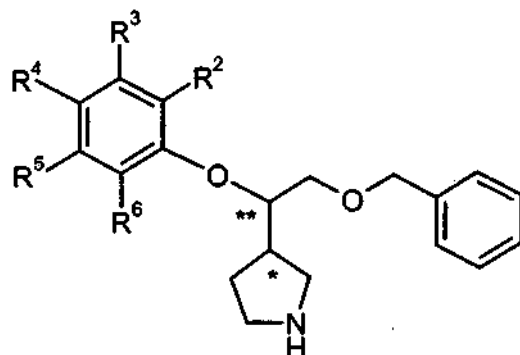
1. (S)-3-[(R)-1-(2-Clorofenoxi)-2-etoxietil]pirrolidina
2. (S)-3-[(R)-2-Etoxi-1-(3-trifluorometilfenoxi)etil]pirrolidina
3. (S)-3-[(S)-2-Etoxi-1-(3-trifluorometilfenoxi)etil]pirrolidina
4. (S)-3-[(R)-1-(4-Clorofenoxi)-2-etoxietil]pirrolidina
5. (S)-3-[(R)-2-Etoxi-1-(4-fluorofenoxi)etil]pirrolidina
6. (S)-3-[(R)-2-Etoxi-1-(4-trifluorometilfenoxi)etil]pirrolidina
7. (S)-3-[(R)-1-(2,3-Diclorofenoxi)-2-etoxietil]pirrolidina
8. (S)-3-[(S)-1-(2,3-Diclorofenoxi)-2-etoxietil]pirrolidina
9. (S)-3-[(R)-1-(2-Cloro-3-fluorofenoxi)-2-etoxietil]pirrolidina
10. (S)-3-[(S)-1-(2-Cloro-3-fluorofenoxi)-2-etoxietil]pirrolidina
11. (S)-3-[(R)-1-(2,3-Difluorofenoxi)-2-etoxietil]pirrolidina
12. (S)-3-[(R)-2-Etoxi-1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenoxi)etil]pirrolidina
13. (S)-3-[(R)-1-(3-Cloro-2-metilfenoxi)-2-etoxietil]pirrolidina
14. (S)-3-[(S)-1-(3-Cloro-2-metilfenoxi)-2-etoxietil]pirrolidina
15. (S)-3-[(R)-1-(3-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)-2-etoxietil]pirrolidina
16. (S)-3-[(S)-1-(3-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)-2-etoxietil]pirrolidina
17. (S)-3-[(S)-1-(2,4-Diclorofenoxi)-2-etoxietil]pirrolidina
18. (S)-3-[(R)-1-(2-Cloro-4-fluorofenoxi)-2-etoxietil]pirrolidina
19. (S)-3-[(R)-1-(2-Cloro-4-trifluorometilfenoxi)-2-etoxietil]pirrolidina
20. 3-Cloro-4-((R)-2-etoxi-1-(S)-pirrolidin-3-iletoti)benzonitrilo
21. (S)-3-[(R)-1-(4-Cloro-2-fluorofenoxi)-2-etoxietil]pirrolidina
22. (S)-3-[(R)-1-(4-Cloro-2-metilfenoxi)-2-etoxietil]pirrolidina
23. (S)-3-[(R)-1-(4-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)-2-etoxietil]pirrolidina
24. (S)-3-[(R)-1-(3,4-Diclorofenoxi)-2-etoxietil]pirrolidina
25. 2-Cloro-4-((R)-2-etoxi-1-(S)-pirrolidin-3-iletoti)benzonitrilo
26. (S)-3-[(R)-1-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-2-etoxietil]pirrolidina
27. (S)-3-[(R)-1-(3,5-Diclorofenoxi)-2-etoxietil]pirrolidina
28. (S)-3-[(R)-1-(3-Cloro-5-fluorofenoxi)-2-etoxietil]pirrolidina
29. (S)-3-[(R)-1-(3,4-Dicloro-2-fluorofenoxi)-2-etoxietil]pirrolidina
30. (S)-3-[(R)-1-(2-Cloro-3,6-difluorofenoxi)-2-etoxietil]pirrolidina
31. (S)-3-[(R)-1-(2,6-Dicloro-4-fluorofenoxi)-2-etoxietil]pirrolidina
32. (S)-3-[(R)-1-(3,6-Dicloro-2-fluorofenoxi)-2-etoxietil]pirrolidina

(Continuación)

Ejemplo	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	EM <i>m/z</i> [M + H] ⁺	
									calculada	hallada
6	R	R	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO ₂	318,10	318,0
7	S	R	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO ₂	318,10	318,0
8	S	S	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO ₂	318,10	318,0
9	R	S	Cl	F	H	H	H	C ₁₅ H ₂₁ ClFNO ₂	302,12	302,2
10	R	R	Cl	F	H	H	H	C ₁₅ H ₂₁ ClFNO ₂	302,12	302,0
11	S	S	Cl	F	H	H	H	C ₁₅ H ₂₁ ClFNO ₂	302,12	302,2
12	S	R	Cl	F	H	H	H	C ₁₅ H ₂₁ ClFNO ₂	302,12	302,2
13	R	S	Me	Cl	H	H	H	C ₁₆ H ₂₄ ClNO ₂	298,15	298,2
14	R	R	Me	Cl	H	H	H	C ₁₆ H ₂₄ ClNO ₂	298,15	298,2
15	S	S	Me	Cl	H	H	H	C ₁₆ H ₂₄ ClNO ₂	298,15	298,2
16	S	R	Me	Cl	H	H	H	C ₁₆ H ₂₄ ClNO ₂	298,15	298,2
17	R	S	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₆ H ₂₁ ClF ₃ NO ₂	352,12	352,2
18	R	R	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₆ H ₂₁ ClF ₃ NO ₂	352,12	352,0
19	S	S	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₆ H ₂₁ ClF ₃ NO ₂	352,12	352,2
20	S	R	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₆ H ₂₁ ClF ₃ NO ₂	352,12	352,2
21	R	S	Cl	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO ₂	318,10	318,0
22	R	R	Cl	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO ₂	318,10	318,0
23	S	S	Cl	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO ₂	318,10	318,0
24	R	S	Me	H	Cl	H	H	C ₁₆ H ₂₄ ClNO ₂	298,15	298,2
25	R	R	Me	H	Cl	H	H	C ₁₆ H ₂₄ ClNO ₂	298,15	298,2
26	R	S	Cl	H	H	H	Cl	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO ₂	318,10	318,2
27	R	R	Cl	H	H	H	Cl	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO ₂	318,10	318,0
28	S	S	Cl	H	H	H	Cl	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO ₂	318,10	318,0
29	S	R	Cl	H	H	H	Cl	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO ₂	318,10	318,0
1. (R)-3-[(S)-2-Isopropoxi-1-(3-trifluorometilfenoxi)etil]pirrolidina 2. (R)-3-[(R)-2-Isopropoxi-1-(3-trifluorometilfenoxi)etil]pirrolidina 3. (S)-3-[(S)-2-Isopropoxi-1-(3-trifluorometilfenoxi)etil]pirrolidina 4. (S)-3-[(R)-2-Isopropoxi-1-(3-trifluorometilfenoxi)etil]pirrolidina 5. (R)-3-[(S)-1-(2,3-Diclorofenoxi)-2-isopropoxietil]pirrolidina 6. (R)-3-[(R)-1-(2,3-Diclorofenoxi)-2-isopropoxietil]pirrolidina 7. (S)-3-[(R)-1-(2,3-Diclorofenoxi)-2-isopropoxietil]pirrolidina 8. (S)-3-[(S)-1-(2,3-Diclorofenoxi)-2-isopropoxietil]pirrolidina 9. (R)-3-[(S)-1-(2-Cloro-3-fluorofenoxi)-2-isopropoxietil]pirrolidina 10. (R)-3-[(R)-1-(2-Cloro-3-fluorofenoxi)-2-isopropoxietil]pirrolidina 11. (S)-3-[(S)-1-(2-Cloro-3-fluorofenoxi)-2-isopropoxietil]pirrolidina 12. (S)-3-[(R)-1-(2-Cloro-3-fluorofenoxi)-2-isopropoxietil]pirrolidina 13. (R)-3-[(S)-1-(3-Cloro-2-metilfenoxi)-2-isopropoxietil]pirrolidina 14. (R)-3-[(R)-1-(3-Cloro-2-metilfenoxi)-2-isopropoxietil]pirrolidina 15. (S)-3-[(S)-1-(3-Cloro-2-metilfenoxi)-2-isopropoxietil]pirrolidina 16. (S)-3-[(R)-1-(3-Cloro-2-metilfenoxi)-2-isopropoxietil]pirrolidina 17. (R)-3-[(S)-1-(3-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)-2-isopropoxietil]pirrolidina 18. (R)-3-[(R)-1-(3-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)-2-isopropoxietil]pirrolidina 19. (S)-3-[(S)-1-(3-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)-2-isopropoxietil]pirrolidina 20. (S)-3-[(R)-1-(3-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)-2-isopropoxietil]pirrolidina 21. (R)-3-[(S)-1-(2,4-Diclorofenoxi)-2-isopropoxietil]pirrolidina 22. (R)-3-[(R)-1-(2,4-Diclorofenoxi)-2-isopropoxietil]pirrolidina 23. (S)-3-[(S)-1-(2,4-Diclorofenoxi)-2-isopropoxietil]pirrolidina 24. (R)-3-[(S)-1-(4-Cloro-2-metilfenoxi)-2-isopropoxietil]pirrolidina 25. (R)-3-[(R)-1-(3-Cloro-2-metilfenoxi)-2-isopropoxietil]pirrolidina 26. (R)-3-[(S)-1-(2,6-Diclorofenoxi)-2-isopropoxietil]pirrolidina 27. (R)-3-[(R)-1-(2,6-Diclorofenoxi)-2-isopropoxietil]pirrolidina 28. (S)-3-[(S)-1-(2,6-Diclorofenoxi)-2-isopropoxietil]pirrolidina 29. (S)-3-[(R)-1-(2,6-Diclorofenoxi)-2-isopropoxietil]pirrolidina										

Ejemplo 10

5 Siguiendo los procedimientos que se han descrito en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, los compuestos 10-1 a 10-5, que tienen la fórmula VIIa, se prepararon como sales de mono-TFA:

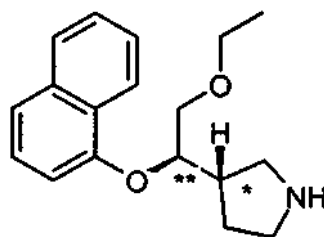
**(VIIa)**

Ejemplo	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	EM <i>m/z</i> : [M + H] ⁺	
									calculada	hallada
1	S	R	Cl	H	H	H	H	C ₁₉ H ₂₂ ClNO ₂	332,13	332,2
2	S	R	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₉ H ₂₁ Cl ₂ NO ₂	366,10	366,0
3	S	R	Cl	H	Cl	H	H	C ₁₉ H ₂₁ Cl ₂ NO ₂	366,10	366,0
4	S	R	Cl	H	H	H	Cl	C ₁₉ H ₂₁ Cl ₂ NO ₂	366,10	366,0
5	S	R	Me	H	Cl	H	H	C ₂₀ H ₂₄ ClNO ₂	346,15	346,2

1. ((S)-3-[(R)-2-Benciloxi-1-(2-clorofenoxi)etil]pirrolidina
 2. ((S)-3-[(R)-2-Benciloxi-1-(2,3-diclorofenoxi)etil]pirrolidina
 3. ((S)-3-[(R)-2-Benciloxi-1-(2,4-diclorofenoxi)etil]pirrolidina
 4. ((S)-3-[(R)-2-Benciloxi-1-(2,6-diclorofenoxi)etil]pirrolidina
 5. ((S)-3-[(R)-2-Benciloxi-1-(3-cloro-2-metilfenoxi)etil]pirrolidina

Ejemplo 11

(S)-3-[(R)-2-Etoxi-1-(naftalen-1-iloxi)etil]pirrolidina



10 Éster *t*-butilico del ácido (S)-3-((R)-2-etoxi-1-hidroxi)etilpirrolidina-1-carboxílico (200 mg, 0,8 mmol) y 1-fluoronaftaleno se disolvieron en DMF (2,7 ml). NaH (27,8 mg, 1,2 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se calentó a continuación a 120 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y a continuación se disolvió en HCl 1,2 M en EtOH (19 ml, 23 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El producto se concentró y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título como una sal de mono-TFA (125 mg, 94 % de pureza).
 15 EM *m/z*: [M + H]⁺ calculada para C₁₈H₂₃NO₂, 286,17; hallada 286,2.

Preparación 8

Cloruro de 4-tetrahidropirano magnesio

20 4-Clorotetrahidropirano (650 µl, 6,0 mmol) se disolvió en THF (6 ml). Limaduras de magnesio (2,0 g, 80,7 mmol) se añadieron a la mezcla seguido por yoduro de metilo (14 µl, 230 µmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 10 minutos y 4-clorotetrahidropirano adicional (9,3 g, 77 mmol) diluido en THF (60 ml) se añadió gota a gota. Cloruro de isopropilmagnesio 2,0 M en THF (2,0 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante la noche a 30 °C. La mezcla se

enfrió hasta temperatura ambiente para dar una pasta de color gris de cloruro de 4-tetrahidropiranmagnesio ~ 0,8 M en THF.

Preparación 9

Éster *t*-butílico del ácido (*R*)-3-[(*S*)-hidroxi(tetrahidropiran-4-il)metil]pirrolidina-1-carboxílico

- 5 A una solución de éster *t*-butílico del ácido (*R*)-3-hidroximetil-pirrolidina-1-carboxílico (20,0 g, 99,4 mmol) en DCM (200 ml, 3100 mmol) se añadió TEMPO ((310 mg, 2,0 mmol) y bromuro de potasio (590 mg, 5,0 mmol). Esta mezcla se enfrió a 0 °C y una mezcla 1 : 1 de NaOCl 0,7 M en agua (140 ml) y solución de NaHCO₃ acuoso saturado (140 ml) se añadió gota a gota a lo largo de un periodo de 30 minutos. La mezcla resultante se extrajo con DCM (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 200 ml) y NaCl acuoso saturado (1 x 200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío para producir el compuesto del título como un aceite (15,5 g), que se usó sin purificación adicional.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9,68 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,76 – 3,60 (m, 1H), 3,58 – 3,44 (m, 1H), 3,44 – 3,28 (m, 2H), 3,08 – 2,96 (m, 1H), 2,28 – 2,00 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

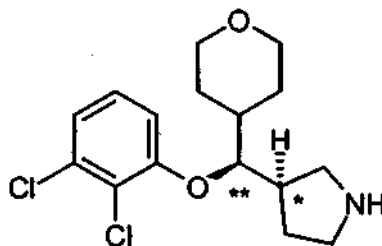
- 15 Una solución 0,8 M de cloruro de 4-tetrahidropiranmagnesio en THF (37,6 ml) se enfrió a 0 °C. Éster *t*-butílico del ácido (*R*)-3-Formilpirrolidina-1-carboxílico (4,0 g, 20 mmol) en THF (40 ml) se añadió gota a gota y se dejó que la mezcla resultante se calentara hasta temperatura ambiente lentamente durante la noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado (50 ml) gota a gota. El THF se retiró a vacío y la solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (50 ml). La capa orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (20–50 %, material de envasado en columna c18, 60 minutos) para dar los isómeros separados como aceites transparentes:

- 25 Éster *t*-butílico del ácido (*R*)-3-[(*R*)-hidroxi(tetrahidropiran-4-il)metil]pirrolidina-1-carboxílico (1,4 g; primer pico). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 5,00 – 4,60 (br, 1H), 3,90 – 3,80 (m, 2H), 3,40 – 3,30 (m, 1H), 3,30 – 3,20 (m, 3H), 3,15 – 3,05 (m, 2H), 3,00–2,85 (m, 1H), 2,30 – 2,15 (m, 1H), 1,90 – 1,75 (m, 1H), 1,75 – 1,55 (m, 2H), 1,45 – 1,20 (m, 13H).

Éster *t*-butílico del ácido (*R*)-3-[(*S*)-hidroxi(tetrahidropiran-4-il)metil]pirrolidina-1-carboxílico (1,8 g; segundo pico). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 3,90 – 3,80 (m, 2H), 3,40 – 3,30 (m, 2H), 3,30 – 3,20 (m, 2H), 3,20 – 3,05 (m, 2H), 3,05 – 2,90 (m, 1H), 2,30 – 2,15 (m, 1H), 1,80 – 1,70 (m, 1H), 1,70 – 1,50 (m, 2H), 1,5 – 1,20 (m, 13H).

Ejemplo 12

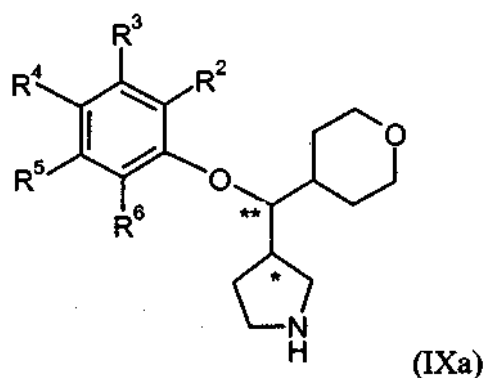
- 30 (*R*)-3-[(*S*)-(2,3-Diclorofenoxi)(tetrahidropiran-4-il)-metil]pirrolidina



- 35 Éster *t*-butílico del ácido (*R*)-3-[(*S*)-hidroxi(tetrahidropiran-4-il)metil]pirrolidina-1-carboxílico (30 mg, 0,1 mmol) se disolvió en DMF (380 μl). NaH (3,0 mg, 126 μmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. 1,2-Dicloro-3-fluorobenceno (34,7 mg, 210 μmol) se añadió y la mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla se concentró y a continuación se disolvió en HCl 1,2 M en EtOH (510 μl, 610 μmol) y se agitó durante la noche. El producto se concentró y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título como una sal de mono-TFA (10,8 mg, pureza de un 100 %). EM *m/z*: [M + H]⁺ calculada para C₁₆H₂₁Cl₂NO₂, 330,10; hallada 330,0.

Ejemplo 13

- 40 Siguiendo los procedimientos que se han descrito en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, los compuestos 13-1 a 13-30, que tienen la fórmula IXa, también se prepararon como sales de mono-TFA:



Ejemplo	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	EM <i>m/z</i> : [M + H] ⁺	
									calculada	hallada
1	S	S	Cl	H	H	H	H	C ₁₆ H ₂₂ ClNO ₂	296,13	296,0
2	R	R	Cl	H	H	H	H	C ₁₆ H ₂₂ ClNO ₂	296,13	296,0
3	R	S	Cl	H	H	H	H	C ₁₆ H ₂₂ ClNO ₂	296,13	296,0
4	S	R	Cl	H	H	H	H	C ₁₆ H ₂₂ ClNO ₂	296,13	296,0
5	R	S	H	F	H	H	H	C ₁₆ H ₂₂ FNO ₂	280,16	280,2
6	R	R	H	F	H	H	H	C ₁₆ H ₂₂ FNO ₂	280,16	280,2
7	R	R	H	-CF ₃	H	H	H	C ₁₇ H ₂₂ F ₃ NO ₂	330,16	330,2
8	S	S	H	-CF ₃	H	H	H	C ₁₇ H ₂₂ F ₃ NO ₂	330,16	330,2
9	R	R	H	H	Cl	H	H	C ₁₆ H ₂₂ ClNO ₂	296,13	296,0
10	R	R	H	H	F	H	H	C ₁₆ H ₂₂ FNO ₂	280,16	280,2
11	S	S	H	H	-CF ₃	H	H	C ₁₇ H ₂₂ F ₃ NO ₂	330,16	330,2
12	S	R	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₆ H ₂₁ Cl ₂ NO ₂	330,10	330,0
13	R	R	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₆ H ₂₁ Cl ₂ NO ₂	330,10	330,0
14	S	S	Cl	F	H	H	H	C ₁₆ H ₂₁ ClFNO ₂	314,12	314,0
15	S	R	Cl	F	H	H	H	C ₁₆ H ₂₁ ClFNO ₂	314,12	314,0
16	R	R	Cl	F	H	H	H	C ₁₆ H ₂₁ ClFNO ₂	314,12	314,0
17	R	S	Cl	F	H	H	H	C ₁₆ H ₂₁ ClFNO ₂	314,12	314,0
18	S	S	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₇ H ₂₁ ClF ₃ NO ₂	364,12	364,0
19	S	R	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₇ H ₂₁ ClF ₃ NO ₂	364,12	364,0
20	R	R	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₇ H ₂₁ ClF ₃ NO ₂	364,12	364,0
21	R	S	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₇ H ₂₁ ClF ₃ NO ₂	364,12	364,0
22	S	S	Cl	H	F	H	H	C ₁₆ H ₂₁ Cl ₂ NO ₂	330,10	330,0
23	R	R	-CF ₃	H	Cl	H	H	C ₁₇ H ₂₁ ClF ₃ NO ₂	364,12	364,0
24	S	S	Cl	H	H	H	Cl	C ₁₆ H ₂₁ Cl ₂ NO ₂	330,10	330,0
25	S	R	Cl	H	H	H	Cl	C ₁₆ H ₂₁ Cl ₂ NO ₂	330,10	330,0
26	R	R	Cl	H	H	H	Cl	C ₁₆ H ₂₁ Cl ₂ NO ₂	330,10	330,0
27	R	S	Cl	H	H	H	Cl	C ₁₆ H ₂₁ Cl ₂ NO ₂	330,10	330,0
28	S	S	H	Cl	H	Cl	H	C ₁₆ H ₂₁ Cl ₂ NO ₂	330,10	330,0
29	R	R	H	Cl	H	Cl	H	C ₁₆ H ₂₁ Cl ₂ NO ₂	330,10	330,0
30	R	S	H	Cl	H	Cl	H	C ₁₆ H ₂₁ Cl ₂ NO ₂	330,10	330,0

(Continuación)

1.	(S)-3-[(S)-(2-Clorofenoxi)(tetrahidropiran-4-il)metil]pirrolidina								
2.	(R)-3-[(R)-(2-Clorofenoxi)(tetrahidropiran-4-il)metil]pirrolidina								
3.	(R)-3-[(S)-(2-Clorofenoxi)(tetrahidropiran-4-il) metil]pirrolidina								
4.	(S)-3-[(R)-(2-Clorofenoxi)(tetrahidropiran-4-il)metil]pirrolidina								
5.	(R)-3-[(S)-(3-Fluorofenoxi)(tetrahidropiran-4-il)metil]pirrolidina								
6.	(R)-3-[(R)-(3-Fluorofenoxi)(tetrahidropiran-4-il)metil]pirrolidina								
7.	(R)-3-[(R)-(Tetrahidropiran-4-il)(3-trifluorometilfenoxi)metil]pirrolidina								
8.	(S)-3-[(S)-(Tetrahidropiran-4-il)(3-trifluorometilfenoxi)metil]pirrolidina								
9.	(R)-3-[(R)-(4-Clorofenoxi)(tetrahidropiran-4-il)metil]pirrolidina								
10.	(R)-3-[(R)-(4-Fluorofenoxi)(tetrahidropiran-4-il)metil]pirrolidina								
11.	(S)-3-[(S)-(Tetrahidropiran-4-il)(4-trifluorometilfenoxi)metil]pirrolidina								
12.	(S)-3-[(R)-(2,3-Diclorofenoxi)(tetrahidropiran-4-il)metil]pirrolidina								
13.	(R)-3-[(R)-(2,3-Diclorofenoxi)(tetrahidropiran-4-il)metil]pirrolidina								
14.	(S)-3-[(S)-(2-Cloro-3-fluorofenoxi)(tetrahidropiran-4-il)metil]pirrolidina								
15.	(S)-3-[(R)-(2-Cloro-3-fluorofenoxi)(tetrahidropiran-4-il)metil]pirrolidina								
16.	(R)-3-[(R)-(2-Cloro-3-fluorofenoxi)(tetrahidropiran-4-il)metil]pirrolidina								
17.	(R)-3-[(S)-(2-Cloro-3-fluorofenoxi)(tetrahidropiran-4-il)metil]pirrolidina								
18.	(S)-3-[(S)-(3-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)(tetrahidropiran-4-il)-metil]-pirrolidina								
19.	(S)-3-[(R)-(3-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)(tetrahidropiran-4-il)-metil]-pirrolidina								
20.	(R)-3-[(R)-(3-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)(tetrahidropiran-4-il)-metil]-pirrolidina								
21.	(R)-3-[(S)-(3-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)(tetrahidropiran-4-il)-metil]-pirrolidina								
22.	(S)-3-[(S)-(2,4-Diclorofenoxi)(tetrahidropiran-4-il)metil]pirrolidina								
23.	(R)-3-[(R)-(4-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)(tetrahidropiran-4-il)metil]pirrolidina								
24.	(S)-3-[(S)-(2,6-Diclorofenoxi)(tetrahidropiran-4-il)metil]pirrolidina								
25.	(S)-3-[(R)-(2,6-Diclorofenoxi)(tetrahidropiran-4-il)metil]pirrolidina								
26.	(R)-3-[(R)-(2,6-Diclorofenoxi)(tetrahidropiran-4-il)metil]pirrolidina								
27.	(R)-3-[(S)-(2,6-Diclorofenoxi)(tetrahidropiran-4-il)metil]pirrolidina								
28.	(S)-3-[(S)-(3,5-Diclorofenoxi)(tetrahidropiran-4-il)metil]pirrolidina								
29.	(R)-3-[(R)-(3,5-Diclorofenoxi)(tetrahidropiran-4-il)metil]pirrolidina								
30.	(R)-3-[(S)-(3,5-Diclorofenoxi)(tetrahidropiran-4-il)metil]pirrolidina								

Preparación 10

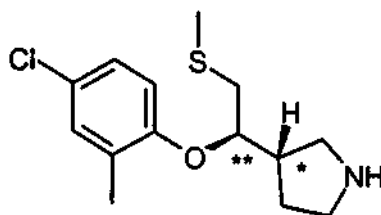
Éster *t*-butílico del ácido (S)-3-((R)-1-hidroxi-2-metilsulfaniletil)pirrolidina-1-carboxílico

- 5 Metil mercaptida de sodio (296 mg, 4,2 mmol) se disolvió en THF (1,0 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Éster *t*-butílico del ácido (S)-3-oxiranilpirrolidina-1-carboxílico (300 mg, 1,41 mmol) se disolvió en THF (0,4 ml) y se añadió a la mezcla. La solución resultante se colocó en un reactor de microondas durante 30 minutos a 100 °C, se enfrió a continuación hasta temperatura ambiente. Se añadieron hexanos (3 x 10 ml), seguido por agua (10 ml). La capa orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró.
- 10 El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0-100 % en hexanos) para producir el compuesto del título como un aceite transparente (207 mg).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3,65 – 3,28 (m, 3H), 3,25 – 3,07 (m, 2H), 2,94 (t, J = 8,0, 1H), 2,58 (dd, J = 4,0, 16,0, 1H), 2,40 (t, J = 12,0, 1H), 2,27 – 2,10 (m, 1H), 2,10 – 1,90 (m, 4H), 1,84 – 1,65 (m, 1H), 1,36 (s, 9H).

Ejemplo 14

- 15 (S)-3-[(R)-1-(4-Cloro-2-metilfenoxi)-2-metilsulfaniletil]pirrolidina

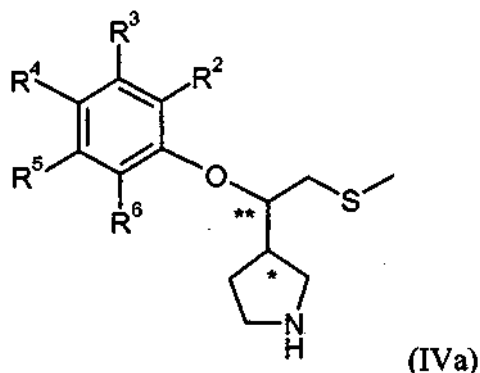


Éster *t*-butílico del ácido (S)-3-((R)-1-hidroxi-2-metilsulfaniletil)pirrolidina-1-carboxílico (20 mg, 80 μmol) se

5 disolvió en DMF (367 µl). NaH (3,7 mg, 153 µmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. 5–Cloro–2–fluorotolueno (33,2 mg mg, 230 µmol) se añadió y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró y a continuación se disolvió en HCl 1,2 M en EtOH (2,2 ml, 2,7 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El producto se concentró y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título como una sal de mono–TFA (0,6 mg, pureza de un 85 %). EM m / z: [M + H]⁺ calculada para C₁₄H₂₀CINOS, 286,10; hallada 286,0.

Ejemplo 15

10 Siguiendo los procedimientos que se han descrito en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, los compuestos 15–1 a 15–14, que tienen la fórmula IVa, se prepararon como sales de mono–TFA:



Ejemplo	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	EM m / z. [M + H] ⁺	
									calculada	hallada
1	S	R	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ NOS	306,04	306,0
2	S	S	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ NOS	306,04	306,0
3	S	R	Cl	F	H	H	H	C ₁₃ H ₁₇ ClF ₃ NOS	290,07	290,0
4	S	S	Cl	F	H	H	H	C ₁₃ H ₁₇ ClF ₃ NOS	290,07	290,0
5	S	R	Me	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₂₀ CINOS	286,10	286,0
6	S	S	Me	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₂₀ CINOS	286,10	286,0
7	S	R	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₁₇ ClF ₃ NOS	340,07	340,0
8	S	S	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₁₇ ClF ₃ NOS	340,07	340,0
9	S	R	H	-CF ₃	H	H	H	C ₁₄ H ₁₈ F ₃ NOS	306,11	306,0
10	S	S	H	-CF ₃	H	H	H	C ₁₄ H ₁₈ F ₃ NOS	306,11	306,2
11	S	R	Cl	H	Cl	H	H	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ NOS	306,04	306,0
12	S	S	Cl	H	Cl	H	H	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ NOS	306,04	306,0
13	S	S	Cl	H	Cl	H	Me	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NOS	320,06	320,3
14	S	S	F	F	F	H	H	C ₁₃ H ₁₆ F ₃ NOS	292,09	292,2

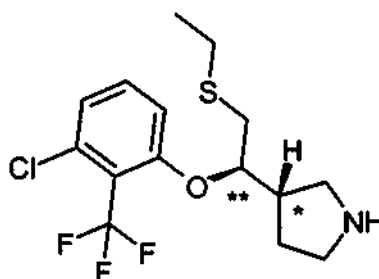
1. (S)-3-[(R)-1-(2,3-Diclorofenoxi)-2-metilsulfaniletíl]pirrolidina
2. (S)-3-[(S)-1-(2,3-Diclorofenoxi)-2-metilsulfaniletíl]pirrolidina
3. (S)-3-[(R)-1-(2-Cloro-3-fluorofenoxi)-2-metilsulfaniletíl]pirrolidina
4. (S)-3-[(S)-1-(2-Cloro-3-fluorofenoxi)-2-metilsulfaniletíl]pirrolidina
5. (S)-3-[(R)-1-(3-Cloro-2-metilfenoxi)-2-metilsulfaniletíl]pirrolidina
6. (S)-3-[(S)-1-(3-Cloro-2-metilfenoxi)-2-metilsulfaniletíl]pirrolidina
7. (S)-3-[(R)-1-(3-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)-2-metilsulfaniletíl]pirrolidina
8. (S)-3-[(S)-1-(3-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)-2-metilsulfaniletíl]pirrolidina
9. (S)-3-[(R)-2-Metilsulfanil-1-(3-trifluorometilfenoxi)etil]pirrolidina
10. (S)-3-[(S)-2-Metilsulfanil-1-(3-trifluorometilfenoxi)etil]pirrolidina
11. (S)-3-[(R)-1-(2,4-Diclorofenoxi)-2-metilsulfaniletíl]pirrolidina
12. (S)-3-[(S)-1-(2,4-Diclorofenoxi)-2-metilsulfaniletíl]pirrolidina
13. (S)-3-[(S)-1-(2,4-Dicloro-6-metilfenoxi)-2-metilsulfaniletíl]pirrolidina
14. (S)-3-[(S)-2-Metilsulfanil-1-(2,3,4-trifluorofenoxi)etil]pirrolidina

Preparación 11

Éster *t*-butilico del ácido (S)-3-((R)-2-etilsulfanil-1-hidroxi)etilpirrolidina-1-carboxílico

Etanotiol (312 μ l, 4,2 mmol) se disolvió en THF (1,0 ml) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. NaH (50,6 mg, 2,1 mmol) se añadió lentamente en cuatro porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Éster *t*-butilico del ácido (S)-3-oxiranilpirrolidina-1-carboxílico (300 mg, 1,4 mmol) se disolvió en THF (0,4 ml) y se añadió a la mezcla. La solución resultante se colocó en un reactor de microondas durante 30 minutos a 100 °C, se enfrió a continuación hasta temperatura ambiente. Se añadieron hexanos (3 x 10 ml), seguido por agua (10 ml). La capa orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0–100 % en hexanos) para producir el compuesto del título como un aceite transparente (315 mg).

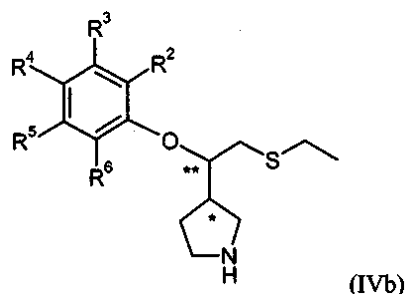
- 5
10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3,58 – 3,32 (m, 3H), 3,32 – 3,15 (m, 2H), 2,97 (dd, *J* = 4,0, 12,0, 1H), 2,70 (dd, *J* = 4,0, 12,0, 1H), 2,56 – 2,37 (m, 3H), 2,30 – 2,10 (m, 1H), 2,10 – 1,96 (m, 1H), 1,84 – 1,68 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,21 (t, *J* = 4,0, 3H).

Ejemplo 16(S)-3-[(R)-1-(3-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)-2-etilsulfaniletíl]-pirrolidina

- 15
20 Éster *t*-butilico del ácido (S)-3-((R)-2-etilsulfanil-1-hidroxi)etilpirrolidina-1-carboxílico (10 mg, 40 μ mol) se disolvió en DMF (174 μ l). NaH (1,3 mg, 54,5 μ mol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. 2-Cloro-6-fluorobenzotrifluoruro (21,6 mg, 109 μ mol) se añadió y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró y a continuación se disolvió en HCl 1,2 M en EtOH (890 μ l, 1,1 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El producto se concentró y el producto en bruto se disolvió en 1 : 1 AcOH / H₂O (1,5 ml) se purificó a continuación por HPLC preparativa para producir el compuesto del título como una sal de mono-TFA (3,4 mg, pureza de un 97 %). EM *m/z*: [M + H]⁺ calculada para C₁₅H₁₉ClF₃NOS, 354,08; hallada 354,0.

Ejemplo 17

- 25 Siguiendo los procedimientos que se han descrito en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, los compuestos 17-1 a 17-14, que tienen la fórmula IVb, se prepararon como sales de mono-TFA:



Ejemplo	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	EM <i>m/z</i> : [M + H] ⁺	
									calculada	hallada
1	S	R	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NOS	320,06	320,0
2	S	S	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NOS	320,06	320,0
3	S	R	Cl	F	H	H	H	C ₁₄ H ₁₉ ClF ₃ NOS	304,09	304,0
4	S	S	Cl	F	H	H	H	C ₁₄ H ₁₉ ClF ₃ NOS	304,09	304,2

(Continuación)

Ejemplo	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	EM <i>m/z</i> [M + H] ⁺	
									calculada	hallada
5	S	R	Me	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ClNOS	300,11	300,2
6	S	S	Me	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ClNOS	300,11	300,0
7	S	R	Cl	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NOS	320,06	320,0
8	S	S	Cl	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NOS	320,06	320,0
9	S	R	H	Cl	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NOS	320,06	320,0
10	S	R	H	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNOS	286,10	286,0
11	S	R	H	H	-CF ₃	H	H	C ₁₅ H ₂₀ F ₃ NOS	320,12	320,2
12	S	S	H	-CF ₃	H	H	H	C ₁₅ H ₂₀ F ₃ NOS	320,12	320,2
13	S	R	-CF ₃	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₁₉ ClF ₃ NOS	354,08	354,0
14	S	S	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₁₉ ClF ₃ NOS	354,08	354,0

1. (S)-3-[(R)-1-(2,3-Diclorofenoxi)-2-etilsulfaniletíl]pirrolidina
2. (S)-3-[(S)-1-(2,3-Diclorofenoxi)-2-etilsulfaniletíl]pirrolidina
3. (S)-3-[(R)-1-(2-Cloro-3-fluorofenoxi)-2-etilsulfaniletíl]pirrolidina
4. (S)-3-[(S)-1-(2-Cloro-3-fluorofenoxi)-2-etilsulfaniletíl]pirrolidina
5. (S)-3-[(R)-1-(3-Cloro-2-metilfenoxi)-2-etilsulfaniletíl]pirrolidina
6. (S)-3-[(S)-1-(3-Cloro-2-metilfenoxi)-2-etilsulfaniletíl]pirrolidina
7. (S)-3-[(R)-1-(2,4-Diclorofenoxi)-2-etilsulfaniletíl]pirrolidina
8. (S)-3-[(S)-1-(2,4-Diclorofenoxi)-2-etilsulfaniletíl]pirrolidina
9. (S)-3-[(R)-1-(3,4-Diclorofenoxi)-2-etilsulfaniletíl]pirrolidina
10. (S)-3-[(R)-1-(4-Clorofenoxi)-2-etilsulfaniletíl]pirrolidina
11. (S)-3-[(R)-2-Etilsulfanil-1-(4-trifluorometilfenoxi)etil]pirrolidina
12. (S)-3-[(S)-2-Etilsulfanil-1-(3-trifluorometilfenoxi)etil]pirrolidina
13. (S)-3-[(R)-1-(4-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)-2-etilsulfaniletíl]pirrolidina
14. (S)-3-[(S)-1-(3-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)-2-etilsulfaniletíl]pirrolidina

Preparación 12

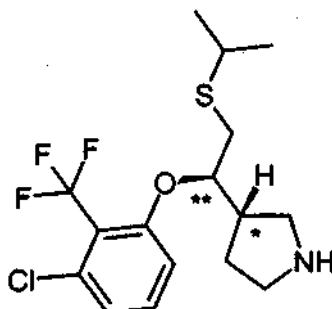
Éster *t*-butílico del ácido (S)-3-((R)-1-hidroxi-2-isopropilsulfaniletíl)pirrolidina-1-carboxílico

- 5 2-Propanotiol (98,0 µl, 1,1 mmol) se disolvió en THF (250 µl) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. NaH (12,6 mg, 527 µmol) se añadió lentamente en cuatro porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Éster *t*-butílico del ácido (S)-3-oxiranilpirrolidina-1-carboxílico (75 mg, 350 µmol) se disolvió en THF (0,1 ml) y se añadió a la mezcla. La solución resultante se colocó en un reactor de microondas durante 30 minutos a 100 °C, se enfrió a continuación hasta temperatura ambiente. Se añadieron hexanos (3 x 10 ml), seguido por agua (10 ml).
- 10 La capa orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0–100 % en hexanos) para producir el compuesto del título como un aceite transparente (60 mg).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3,58 – 3,30 (m, 3H), 3,27–3,10 (m, 1H), 2,95 (dd, *J* = 4,0, 12,0, 1H), 2,90 – 2,78 (m, 2H), 2,72 (dd, *J* = 4,0, 12,0, 1H), 2,47 – 2,35 (m, 1H), 2,26 – 2,10 (m, 1H), 2,10 – 1,93 (m, 1H), 1,80 – 1,65 (m, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,30 – 1,10 (m, 6H).

Ejemplo 18

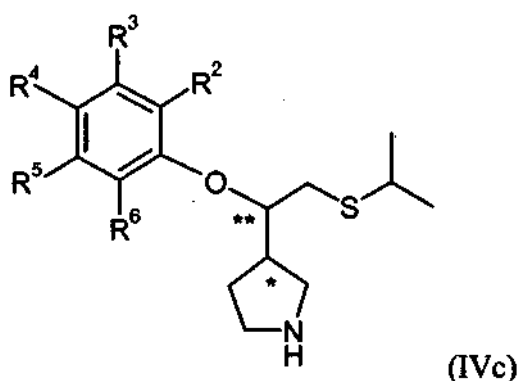
(S)-3-[(R)-1-(3-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)-2-isopropilsulfaniletíl]pirrolidina

Éster *t*-butílico del ácido (S)-3-((R)-1-hidroxi-2-isopropilsulfaniletíl)pirrolidina-1-carboxílico (10 mg, 0,030 µmol)

- se disolvió en DMF (166 µl). NaH (1,7 mg, 69,1 µmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. 2-Cloro-6-fluorobenzotrifluoruro (20,6 mg, 104 µmol) se añadió y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró y a continuación se disolvió en HCl 1,2 M en EtOH (1,0 ml, 1,2 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El producto se concentró y el producto en bruto se disolvió en 1 : 1 AcOH / H₂O (1,5 ml) se purificó a continuación por HPLC preparativa para producir el compuesto del título como una sal de mono-TFA (9,2 mg, pureza de un 94 %). EM m / z: [M + H]⁺ calculada para C₁₆H₂₁ClF₃NOS, 368,10; hallada 368,0.

Ejemplo 19

- 10 Siguiendo los procedimientos que se han descrito en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, los compuestos 19-1 a 19-7, que tienen la fórmula IVc, se prepararon como sales de mono-TFA:



Ejemplo	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	EM m / z: [M + H] ⁺	
									calculada	hallada
1	S	R	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NOS	334,07	334,0
2	S	S	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NOS	334,07	334,0
3	S	R	Cl	F	H	H	H	C ₁₅ H ₂₁ ClF ₂ NOS	318,10	318,0
4	S	S	Cl	F	H	H	H	C ₁₅ H ₂₁ ClF ₂ NOS	318,10	318,2
5	S	S	Cl	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NOS	334,07	334,0
6	S	S	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₆ H ₂₁ ClF ₃ NOS	368,10	368,2
7	S	R	H	Cl	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NOS	334,07	334,0

1. (S)-3-[(R)-1-(2,3-Diclorofenoxi)-2-isopropilsulfaniletíl]pirrolidina
 2. (S)-3-[(S)-1-(2,3-Diclorofenoxi)-2-isopropilsulfaniletíl]pirrolidina
 3. (S)-3-[(R)-1-(2-Cloro-3-fluorofenoxi)-2-isopropilsulfaniletíl]pirrolidina
 4. (S)-3-[(S)-1-(2-Cloro-3-fluorofenoxi)-2-isopropilsulfaniletíl]pirrolidina
 5. (S)-3-[(S)-1-(2,4-Diclorofenoxi)-2-isopropilsulfaniletíl]pirrolidina
 6. (S)-3-[(S)-1-(3-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)-2-isopropilsulfaniletíl]pirrolidina
 7. (S)-3-[(R)-1-(3,4-Diclorofenoxi)-2-isopropilsulfaniletíl]pirrolidina

Preparación 13

- 15 Éster *t*-butílico del ácido 3-(1-hidroxi-3-metilsulfanilpropil)pirrolidina-1-carboxílico

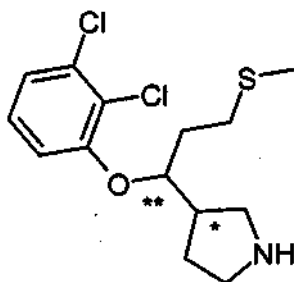
- Éster *t*-butílico del ácido 2-oxopirrolidina-1-carboxílico (4,1 g, 22,0 mmol) se disolvió en THF (30 ml) en nitrógeno, se enfrió a continuación a -78 °C. Diisopropilamida de litio 2 M en heptanos / THF / etilbenceno (22,0 ml, 43,9 mmol) se añadió gota a gota por medio de jeringuilla a lo largo de 1 hora, y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas a -78 °C. Cloruro de 3-metiltiopropionilo (3,0 g, 22 mmol) se disolvió en THF (30 ml) y se añadió lentamente gota a gota por medio de jeringuilla a la mezcla a lo largo de 1 hora, se agitó a continuación durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con NH₄Cl acuoso saturado (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 75 ml), a continuación NaCl acuoso saturado (2 x 75 ml). Las capas acuosas se combinaron y se extrajeron de nuevo con EtOAc (75 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria. El material se colocó a continuación a alto vacío durante 10 minutos para producir un aceite de color naranja en bruto (7,0 g). El aceite se purificó por HPLC preparativa (2 x 3,5 g en bruto; muestra disuelta en AcOH al 50 % / H₂O; MeCN al 2-50 % / H₂O; TFA al 0,05 %; a lo largo de 80 minutos sobre una columna de 5,08 cm a 40 ml / min). Las fracciones se recogieron como un sólido de color blanco

(606 mg) correspondiente al producto deseado, éster *t*-butílico del ácido 3-(3-metilsulfanilpropionil)-2-oxo-pirrolidina-1-carboxílico. CL-EM *m/z*: [M + H]⁺ calculada para C₁₃H₂₁NO₄S, 287,37; hallada 288,4.

5 Éster *t*-butílico del ácido 3-(3-Metilsulfanilpropionil)-2-oxo-pirrolidina-1-carboxílico (188 mg, 654 μmol) se disolvió en THF (531 μl) en nitrógeno. BH₃·Me₂S 2 M en THF (981 μl) se añadió por medio de jeringuilla a lo largo de 15 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se calentó a continuación a 65 °C durante 1 hora, se enfrió a continuación hasta temperatura ambiente. La mezcla se enfrió sobre un baño con hielo y la reacción se interrumpió lentamente con MeOH frío (100 ml). La mezcla se agitó durante la noche y se diluyó a continuación con EtOAc (30 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria para producir un aceite de color amarillo (300 mg), que se usó sin purificación adicional. CL-EM *m/z*: [M + H]⁺ calculada para C₁₃H₂₅NO₃S, 275,40; hallada 276,4.

Ejemplo 20

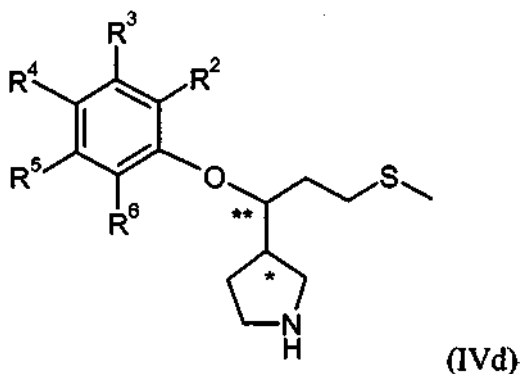
3-[1-(2,3-Diclorofenoxi)-3-metilsulfanilpropil]pirrolidina



15 Éster *t*-butílico del ácido 3-(1-hidroxi-3-metilsulfanilpropil)pirrolidina-1-carboxílico (49 mg, 180 μmol) se disolvió en DMF (550 μl). NaH al 60 % en aceite (60 : 40, NaH : aceite mineral, 8,5 mg, 210 μmol) se añadió lentamente, y la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. 1,2-Dicloro-3-fluorobenceno (62 μl, 530 μmol) se añadió, y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 24 horas. La reacción se interrumpió con MeOH, y DMF / MeOH se retiró a vacío. El producto se disolvió en HCl 1,25 M en EtOH (1,4 ml, 1,8 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El producto se purificó a continuación por HPLC preparativa para producir el compuesto del título como una mezcla de la totalidad de los 4 estereoisómeros (*R,R*, *R,S*, *S,S*, y *S,R*) como sales de mono-TFA (20 mg, 100 % de pureza). EM *m/z*: [M + H]⁺ calculada para C₁₄H₁₉Cl₂NOS, 320,06; hallada 320,0.

Ejemplo 21

Si siguiendo los procedimientos que se han descrito en los ejemplos anteriores, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, el compuesto 21-1, que tiene la fórmula IVd, se preparó como una sal de mono-TFA:



25

n°	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	EM <i>m/z</i> : [M + H] ⁺	
									calculada	hallada
1	mezcla		-CF ₃	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₁₉ ClF ₃ NOS	354,08	354,0
1. 3-[1-(4-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)-3-metilsulfanilpropil]pirrolidina										

Ensayo 1

Ensayos de unión a hSERT, a hNET y a hDAT

Se usaron ensayos de unión a radioligando de membrana para medir la inhibición de la unión de ligando marcado

(^3H -citaloprá m o ^3H -nisoxetina o ^3H -WIN35428) a membranas preparadas a partir de células que expresan el transportador recombinante de humano respectivo (hSERT o hNET o hDAT) con el fin de determinar los valores de pK_i de los compuestos de prueba en los transportadores.

Preparación de Membrana a partir de células que expresan hSERT, hNET o hDAT

- 5 Líneas celulares derivadas de riñón embrionario (HEK-293) recombinantes humanas transfectadas de manera estable con hSERT o hNET, respectivamente, se cultivaron en medio de DMEM complementado con FBS dializado al 10 % (para hSERT) o FBS (para hNET), 100 μg / ml de penicilina, 100 μg / ml de estreptomicina, L-glutamina 2 mM y 250 μg / ml del antibiótico de aminoglicósido G418, en un incubador humidificado con CO_2 al 5 % a 37 °C. Cuando los cultivos alcanzaron el 80 % de confluencia, las células se lavaron de manera profusa en PBS (sin Ca^{2+} ni Mg^{2+}) y se recogieron con EDTA 5 mM en PBS. Las células se convirtieron en microgránulos por centrifugación, se resuspendieron en tampón de lisis (Tris-HCl 10 mM, pH 7,5 que contiene EDTA 1 mM), se homogeneizaron, se convirtieron en microgránulos por centrifugación, se resuspendieron a continuación en Tris-HCl 50 mM, pH 7,5 y sacarosa al 10 % a 4 °C. La concentración de proteínas de la suspensión de membranas se determinó usando un kit de Ensayo de proteínas Bio-Rad Bradford. Las membranas se congelaron de forma instantánea y se almacenaron a -80 °C. Membranas de ovario de hámster chino que expresan hDAT (CHO-DAT) se compraron de PerkinElmer y se almacenaron a -80 °C.

Ensayos de unión

- Los ensayos de unión se realizaron en una placa de ensayo de 96 pocillos en un volumen total de tampón de ensayo de 200 μl (Tris-HCl 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, pH 7,4) con 0,5, 1, y 3 μg de proteína de membrana, para SERT, NET y DAT, respectivamente. Se realizaron estudios de unión de saturación, para determinar los valores de K_d de radioligando para ^3H -citaloprá m , ^3H -nisoxetina o ^3H -WIN35428, respectivamente usando 12 concentraciones de radioligando diferentes en el intervalo de 0,005–10 nM (^3H -citaloprá m); 0,01–20 nM (^3H -nisoxetina) y 0,2–50 nM (^3H -WIN35428). Los ensayos de inhibición para la determinación de valores de pK_i de los compuestos de prueba se realizaron con ^3H -citaloprá m 1,0 nM, ^3H -nisoxetina 1,0 nM o ^3H -WIN35428 3,0 nM, a 11 concentraciones diferentes de compuesto de prueba en el intervalo de 10 pM a 100 μM .

- Se prepararon soluciones de reserva (10 mM en DMSO) de compuesto de prueba y se realizaron diluciones en serie usando Tampón de Dilución (Tris-HCl 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, pH 7,4, BSA al 0,1 %, ácido ascórbico 400 μM). La unión a radioligando no específica se determinó en presencia de duloxetina 1 μM , desipramina 1 μM o GBR12909 10 μM (cada una en Tampón de Dilución) para los ensayos de hSERT, de hNET o de hDAT, respectivamente.

- Tras una incubación de 60 minutos a 22 °C (o un periodo suficiente para alcanzar el equilibrio), las membranas se recolectaron por filtración rápida sobre una placa UniFilter GF/B de 96 pocillos, previamente tratada con polietilimina al 0,3 %, y se lavaron 6 veces con 300 μl de tampón de lavado (Tris-HCl 50 mM, NaCl al 0,9 %, pH 7,5 a 4 °C). Las placas se secaron durante la noche a temperatura ambiente, aproximadamente 45 μl de MicroScintTM-20 (Perkin Elmer) se añadieron y la radioactividad incorporada se cuantificó por medio de espectroscopía de centelleo líquida. Las curvas de inhibición y las isotermas de saturación se analizaron usando el paquete de Soporte Lógico GraphPad Prism (Soporte Lógico GraphPad, Inc., San Diego, CA). Los valores de CI_{50} se generaron a partir de curvas de respuesta de concentración usando el algoritmo de Dosis – Respuesta Sigmoidal (pendiente variable) en Prism GraphPad. Los valores de K_d y de $B_{\text{máx}}$ para el radioligando se generaron a partir de las isotermas de saturación usando el algoritmo de Ajuste Global de unión de saturación en Prism GraphPad. Los valores de pK_i (logaritmo decimal negativo de K_i) para los compuestos de prueba se calcularon a partir de los valores de mejor ajuste de CI_{50} , y el valor de K_d del radioligando, usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng y Prusoff (1973) *Biochem. Pharmacol.* 22 (23): 3099–3108): $K_i = \text{CI}_{50} / (1 + [\text{L}] / K_d)$, en la que $[\text{L}]$ = concentración de radioligando.

ES 2 495 366 T3

Los compuestos de la invención que se sometieron a prueba en este ensayo, se encontró que mostraban los siguientes valores de pK_i de SERT y de pK_i de NET:

Ejemplo	SERT pK_i	NET pK_i
Prep 3	n. d.	n. d.
1	n. d.	n. d.
2-1	n. d.	n. d.
2-2	n. d.	n. d.
3	$\geq 8,0$	$\geq 8,0$
4-1	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$
4-2	$\geq 7,0$	$\geq 8,0$
4-3	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$
4-4	$\geq 8,0$	$\geq 7,0$

Ejemplo	SERT pK_i	NET pK_i
9-19	n. d.	n. d.
9-20	n. d.	n. d.
9-21	$\geq 8,0$	$\geq 7,0$
9-22	$\geq 8,0$	$\geq 6,0$
9-23	n. d.	n. d.
9-24	$\geq 8,0$	$\geq 7,0$
9-25	$\geq 8,0$	$\geq 7,0$
9-26	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$
9-27	$\geq 6,0$	$\geq 6,0$

(Continúa en página siguiente)

(Continuación)

Ejemplo	SERT pK _i	NET pK _i	Ejemplo	SERT pK _i	NET pK _i
4-5	≥ 8,0	≥ 8,0	9-28	n. d.	n. d.
4-6	≥ 8,0	≥ 8,0	9-29	n. d.	n. d.
4-7	≥ 8,0	≥ 8,0	10-1	n. d.	n. d.
4-8	≥ 8,0	≥ 7,0	10-2	n. d.	n. d.
4-9	≥ 8,0	≥ 8,0	10-3	n. d.	n. d.
4-10	≥ 8,0	≥ 8,0	10-4	n. d.	n. d.
4-11	≥ 7,0	≥ 7,0	10-5	n. d.	n. d.
4-12	≥ 7,0	≥ 8,0	11	n. d.	n. d.
4-13	≥ 8,0	≥ 8,0	12	≥ 8,0	≥ 8,0
4-14	≥ 8,0	≥ 7,0	13-1	≥ 7,0	≥ 8,0
4-15	≥ 8,0	≥ 8,0	13-2	≥ 7,0	≥ 8,0
4-16	≥ 8,0	≥ 8,0	13-3	≥ 8,0	≥ 8,0
4-17	≥ 8,0	≥ 7,0	13-4	≥ 8,0	≥ 7,0
4-18	≥ 8,0	≥ 8,0	13-5	≥ 7,0	≥ 7,0
4-19	≥ 7,0	≥ 7,0	13-6	≥ 7,0	≥ 8,0
4-20	≥ 8,0	≥ 8,0	13-7	≥ 7,0	≥ 7,0
4-21	≥ 8,0	≥ 8,0	13-8	≥ 7,0	≥ 7,0
4-22	≥ 8,0	≥ 7,0	13-9	≥ 8,0	≥ 8,0
4-23	≥ 8,0	≥ 7,0	13-10	≥ 7,0	≥ 7,0
4-24	≥ 7,0	≥ 7,0	13-11	≥ 8,0	≥ 7,0
4-25	≥ 8,0	≥ 8,0	13-12	≥ 8,0	≥ 8,0
4-26	≥ 8,0	≥ 8,0	13-13	≥ 8,0	≥ 8,0
4-27	≥ 7,0	≥ 7,0	13-14	≥ 8,0	≥ 8,0
4-28	≥ 7,0	≥ 8,0	13-15	≥ 8,0	≥ 8,0
4-29	≥ 8,0	≥ 7,0	13-16	≥ 8,0	≥ 8,0
4-30	≥ 8,0	≥ 7,0	13-17	≥ 8,0	≥ 8,0
5 (primer pico)	≥ 8,0	≥ 7,0	13-18	≥ 8,0	≥ 7,0
5 (segundo pico)	≥ 8,0	≥ 8,0	13-19	≥ 8,0	≥ 7,0
6	n. d.	n. d.	13-20	≥ 8,0	≥ 8,0
7-1	n. d.	n. d.	13-21	≥ 8,0	≥ 7,0
7-2	n. d.	n. d.	13-22	≥ 7,0	≥ 8,0
7-3	n. d.	n. d.	13-23	≥ 8,0	≥ 7,0
7-4	n. d.	n. d.	13-24	≥ 8,0	≥ 8,0
7-5	n. d.	n. d.	13-25	≥ 7,0	≥ 7,0
7-6	n. d.	n. d.	13-26	≥ 7,0	≥ 8,0
7-7	n. d.	n. d.	13-27	≥ 7,0	≥ 8,0
7-8	≥ 8,0	≥ 8,0	13-28	≥ 8,0	≥ 7,0
7-9	n. d.	n. d.	13-29	≥ 8,0	≥ 8,0
7-10	n. d.	n. d.	13-30	≥ 8,0	≥ 8,0
7-11	n. d.	n. d.	14	n. d.	n. d.
7-12	n. d.	n. d.	15-1	n. d.	n. d.
7-13	n. d.	n. d.	15-2	n. d.	n. d.
7-14	n. d.	n. d.	15-3	n. d.	n. d.
7-15	n. d.	n. d.	15-4	n. d.	n. d.
7-16	n. d.	n. d.	15-5	n. d.	n. d.
7-17	n. d.	n. d.	15-6	n. d.	n. d.
7-18	n. d.	n. d.	15-7	n. d.	n. d.

(Continuación)

Ejemplo	SERT pK _i	NET pK _i	Ejemplo	SERT pK _i	NET pK _i
7-19	n. d.	n. d.	15-8	n. d.	n. d.
7-20	n. d.	n. d.	15-9	n. d.	n. d.
7-21	n. d.	n. d.	15-10	n. d.	n. d.
7-22	n. d.	n. d.	15-11	n. d.	n. d.
7-23	n. d.	n. d.	15-12	n. d.	n. d.
7-24	n. d.	n. d.	15-13	n. d.	n. d.
7-25	n. d.	n. d.	15-14	n. d.	n. d.
7-26	n. d.	n. d.	16	n. d.	n. d.
7-27	n. d.	n. d.	17-1	n. d.	n. d.
7-28	n. d.	n. d.	17-2	n. d.	n. d.
7-29	n. d.	n. d.	17-3	n. d.	n. d.
7-30	n. d.	n. d.	17-4	n. d.	n. d.
7-31	n. d.	n. d.	17-5	n. d.	n. d.
7-32	n. d.	n. d.	17-6	n. d.	n. d.
8	n. d.	n. d.	17-7	n. d.	n. d.
9-1	≥ 7,0	≥ 6,0	17-8	n. d.	n. d.
9-2	≥ 7,0	≥ 5,0	17-9	n. d.	n. d.
9-3	n. d.	n. d.	17-10	n. d.	n. d.
9-4	n. d.	n. d.	17-11	n. d.	n. d.
9-5	≥ 8,0	≥ 8,0	17-12	n. d.	n. d.
9-6	≥ 8,0	≥ 7,0	17-13	n. d.	n. d.
9-7	n. d.	n. d.	17-14	n. d.	n. d.
9-8	n. d.	n. d.	18	n. d.	n. d.
9-9	≥ 8,0	≥ 7,0	19-1	n. d.	n. d.
9-10	≥ 7,0	≥ 7,0	19-2	n. d.	n. d.
9-11	n. d.	n. d.	19-3	n. d.	n. d.
9-12	n. d.	n. d.	19-4	n. d.	n. d.
9-13	≥ 8,0	≥ 8,0	19-5	n. d.	n. d.
9-14	≥ 8,0	≥ 7,0	19-6	n. d.	n. d.
9-15	n. d.	n. d.	19-7	n. d.	n. d.
9-16	n. d.	n. d.	20	≥ 8,0	≥ 8,0
9-17	≥ 8,0	≥ 7,0	21	≥ 8,0	≥ 7,0
9-18	≥ 8,0	≥ 7,0			

n. d. = no determinado

Ensayo 2

Ensayos de captación de neurotransmisor de hSERT, de hNET y de hDAT

- 5 Se usaron ensayos de captación de neurotransmisor para medir la inhibición de la captación de ³H-serotonina (³H-5-HT), de ³H-norepinefrina (³H-NE) y de ³H-dopamina (³H-DA) en células que expresan el transportador respectivo (hSERT, hNET o hDAT) con el fin de determinar los valores de pCl₅₀ de los compuestos de prueba en los transportadores.

Ensayos de captación de ³H-5-HT, de ³H-NE y de ³H-DA

- 10 HEK-293 derivadas de líneas celulares transfectadas de manera estable con hSERT, hNET o hDAT, respectivamente, se cultivaron en medio de DMEM complementado con FBS dializado al 10 % (para hSERT) o FBS (para hNET y hDAT), 100 µg / ml de penicilina, 100 µg / ml de estreptomina, L-glutamina 2 mM y 250 µg / ml del antibiótico de aminoglicósido G418 (para hSERT y hNET) u 800 µg / ml (para hDAT), en un incubador humidificado con CO₂ al 5 % a 37 °C. Cuando los cultivos alcanzaron el 80 % de confluencia, las células se lavaron de manera profusa en PBS (sin Ca²⁺ ni Mg²⁺) y se recogieron con EDTA 5 mM en PBS. Las células se recolectaron por
- 15

centrifugación a 1100 rpm durante 5 minutos, se lavaron una vez por resuspensión en PBS, centrifugaron a continuación. El sobrenadante se descartó y el microgránulo celular se resuspendió, mediante trituración suave, en tampón de bicarbonato de Krebs–Ringer a temperatura ambiente que contiene HEPES (10 mM), CaCl₂ (2,2 mM), ácido ascórbico (200 µM) y pargilina (200 µM), pH 7,4. La concentración final de células en la suspensión celular fue de 7,5 x 10⁴ células / ml, 1,25 x 10⁵ células / ml y 5,0 x 10⁴ células / ml para las líneas celulares de SERT, de NET y de DAT, respectivamente.

Los ensayos de captación de neurotransmisor se realizaron en una placa de ensayo de 96 pocillos en un volumen total de tampón de ensayo de 400 µl (tampón de bicarbonato de Krebs–Ringer que contiene HEPES (10 mM), CaCl₂ (2,2 mM), ácido ascórbico (200 µM) y pargilina (200 µM), pH 7,4) con 1,5 x 10⁴ y 2,5 x 10⁴ células, para SERT, NET y DAT, respectivamente. Los ensayos de inhibición para la determinación de los valores de pCl₅₀ de los compuestos de prueba se realizaron con 11 concentraciones diferentes, en el intervalo de 10 pM a 100 µM. Se prepararon soluciones de reserva (10 mM en DMSO) de compuesto de prueba y se prepararon diluciones en serie usando Tris–HCl 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, pH 7,4, BSA al 0,1 %, ácido ascórbico 400 µM. Los compuestos de prueba se incubaron durante 30 minutos a 37 °C con las células respectivas, antes de la adición de neurotransmisor radiomarcado, ³H–5–HT (concentración final de 20 nM), ³H–NE (concentración final de 50 nM) o ³H–DA (concentración final de 100 nM). La captación de neurotransmisor no específica se determinó en presencia de duloxetine 2,5 µM, desipramina 2,5 µM o GBR–12909 10 uM (cada una en Tampón de Dilución) para los ensayos de hSERT, de hNET o de hDAT, respectivamente.

Tras una incubación de 10 minutos, a 37 °C, con radioligando, las células se recolectaron por filtración rápida sobre una placa UniFilter GF/B de 96 pocillos, previamente tratada con BSA al 1 %, y se lavaron 6 veces con 650 µl de tampón de lavado (PBS helado). Las placas se secaron durante la noche a 37 °C, ~ 45 µl de MicroScint™–20 (Perkin Elmer) se añadieron y la radioactividad incorporada se cuantificó por medio de espectroscopía de centelleo líquida. Las curvas de inhibición se analizaron usando el paquete de Soporte Lógico GraphPad Prism (Soporte Lógico GraphPad, Inc., San Diego, CA). Los valores de Cl₅₀ se generaron a partir de curvas de respuesta de concentración usando el algoritmo de Dosis – Respuesta Sigmoideal (pendiente variable) en Prism GraphPad.

Se encontró que los compuestos de la invención que se sometieron a prueba en este ensayo o en un ensayo basado en fluorescencia tal como se describe en Tsuruda y col. (2010) *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 61 (2): 192–204 (datos que se indican mediante un asterisco en la tabla), tienen unos valores de pCl₅₀ de inhibición de la recaptación de serotonina y de norepinefrina como sigue:

Ejemplo	SERT pCl ₅₀	NET pCl ₅₀
Prep 3	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
1	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
2–1	≥ 7,0	≥ 7,0
2–2	≥ 7,0 *	≥ 8,0 *
3	≥ 8,0	≥ 8,0
4–1	n. d.	n. d.
4–2	n. d.	n. d.
4–3	n. d.	n. d.
4–4	n. d.	n. d.
4–5	≥ 7,0	≥ 8,0
4–6	≥ 7,0	≥ 8,0
4–7	≥ 8,0	≥ 8,0
4–8	n. d.	n. d.
4–9	≥ 8,0	≥ 8,0
4–10	≥ 8,0	≥ 8,0
4–11	n. d.	n. d.
4–12	n. d.	n. d.
4–13	≥ 7,0	≥ 7,0
4–14	n. d.	n. d.
4–15	≥ 7,0	≥ 8,0
4–16	≥ 8,0	≥ 8,0
4–17	n. d.	n. d.
4–18	≥ 7,0	≥ 8,0

Ejemplo	SERT pCl ₅₀	NET pCl ₅₀
9–19	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
9–20	≥ 7,0 *	≥ 8,0 *
9–21	≥ 7,0 *	≥ 7,0 *
9–22	≥ 8,0 *	≥ 6,0 *
9–23	≥ 8,0 *	≥ 7,0 *
9–24	≥ 8,0 *	≥ 7,0 *
9–25	≥ 8,0 *	≥ 7,0 *
9–26	≥ 6,0 *	≥ 7,0 *
9–27	≥ 6,0 *	≥ 7,0 *
9–28	≥ 7,0 *	≥ 8,0 *
9–29	≥ 7,0 *	≥ 8,0 *
10–1	≥ 7,0 *	≥ 8,0 *
10–2	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
10–3	≥ 8,0 *	≥ 7,0 *
10–4	≥ 7,0 *	≥ 8,0 *
10–5	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
11	≥ 8,0	≥ 8,0
12	≥ 8,0	≥ 8,0
13–1	≥ 6,0	≥ 8,0
13–2	n. d.	n. d.
13–3	≥ 7,0	≥ 8,0
13–4	≥ 7,0	≥ 7,0
13–5	n. d.	n. d.

ES 2 495 366 T3

(Conitnuación)

Ejemplo	SERT pCl ₅₀	NET pCl ₅₀
4-19	n. d.	n. d.
4-20	≥ 7,0	≥ 8,0
4-21	≥ 7,0	≥ 8,0
4-22	n. d.	n. d.
4-23	≥ 8,0	≥ 7,0
4-24	n. d.	n. d.
4-25	≥ 8,0	≥ 8,0
4-26	≥ 7,0	≥ 8,0
4-27	n. d.	n. d.
4-28	n. d.	n. d.
4-29	n. d.	n. d.
4-30	n. d.	n. d.
5 (primer pico)	n. d.	n. d.
5 (segundo pico)	≥ 8,0	≥ 8,0
6	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
7-1	≥ 7,0 *	≥ 8,0 *
7-2	≥ 7,0 *	≥ 7,0 *
7-3	≥ 7,0 *	≥ 7,0 *
7-4	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
7-5	≥ 7,0 *	≥ 7,0 *
7-6	≥ 8,0 *	≥ 7,0 *
7-7	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
7-8	≥ 8,0	≥ 8,0
7-9	≥ 7,0 *	≥ 8,0 *
7-10	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
7-11	≥ 7,0 *	≥ 8,0 *
7-12	≥ 7,0 *	≥ 7,0 *
7-13	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
7-14	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
7-15	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
7-16	≥ 8,0 *	≥ 7,0 *
7-17	≥ 8,0 *	≥ 7,0 *
7-18	≥ 7,0 *	≥ 8,0 *
7-19	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
7-20	≥ 8,0 *	≥ 7,0 *
7-21	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
7-22	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
7-23	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
7-24	≥ 8,0 *	≥ 7,0 *
7-25	≥ 8,0 *	≥ 7,0 *
7-26	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
7-27	≥ 7,0 *	≥ 8,0 *
7-28	≥ 7,0 *	≥ 8,0 *
7-29	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
7-30	≥ 7,0 *	≥ 8,0 *

Ejemplo	SERT pCl ₅₀	NET pCl ₅₀
13-6	n. d.	n. d.
13-7	n. d.	n. d.
13-8	n. d.	n. d.
13-9	≥ 8,0	≥ 8,0
13-10	n. d.	n. d.
13-11	≥ 8,0 *	≥ 7,0 *
13-12	≥ 8,0	≥ 8,0
13-13	≥ 7,0	≥ 8,0
13-14	≥ 7,0	≥ 8,0
13-15	≥ 8,0	≥ 8,0
13-16	≥ 7,0	≥ 8,0
13-17	≥ 8,0	≥ 8,0
13-18	n. d.	n. d.
13-19	n. d.	n. d.
13-20	≥ 7,0	≥ 8,0
13-21	n. d.	n. d.
13-22	≥ 7,0	≥ 8,0
13-23	n. d.	n. d.
13-24	≥ 8,0	≥ 8,0
13-25	n. d.	n. d.
13-26	n. d.	n. d.
13-27	n. d.	n. d.
13-28	n. d.	n. d.
13-29	≥ 7,0	≥ 7,0
13-30	≥ 8,0	≥ 8,0
14	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
15-1	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
15-2	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
15-3	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
15-4	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
15-5	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
15-6	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
15-7	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
15-8	≥ 8,0 *	≥ 7,0 *
15-9	≥ 7,0 *	≥ 7,0 *
15-10	≥ 7,0 *	≥ 7,0 *
15-11	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
15-12	≥ 8,0 *	≥ 7,0 *
15-13	≥ 8,0 *	≥ 7,0 *
15-14	≥ 7,0 *	≥ 8,0 *
16	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
17-1	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
17-2	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
17-3	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
17-4	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *

(Conitnuación)

Ejemplo	SERT pCl ₅₀	NET pCl ₅₀	Ejemplo	SERT pCl ₅₀	NET pCl ₅₀
7-31	≥ 7,0 *	≥ 8,0 *	17-5	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
7-32	≥ 7,0 *	≥ 8,0 *	17-6	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
8	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *	17-7	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
9-1	≥ 7,0 *	≥ 6,0 *	17-8	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
9-2	≥ 7,0 *	≥ 6,0 *	17-9	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
9-3	≥ 8,0 *	≥ 7,0 *	17-10	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
9-4	≥ 7,0 *	≥ 7,0 *	17-11	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
9-5	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *	17-12	≥ 8,0 *	≥ 7,0 *
9-6	≥ 7,0 *	≥ 7,0 *	17-13	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
9-7	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *	17-14	≥ 8,0 *	≥ 7,0 *
9-8	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *	18	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
9-9	≥ 7,0 *	≥ 8,0 *	19-1	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
9-10	≥ 7,0 *	≥ 7,0 *	19-2	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
9-11	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *	19-3	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
9-12	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *	19-4	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
9-13	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *	19-5	≥ 8,0 *	≥ 7,0 *
9-14	≥ 8,0 *	≥ 7,0 *	19-6	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
9-15	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *	19-7	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *
9-16	≥ 8,0 *	≥ 8,0 *	20	n. d.	n. d.
9-17	≥ 7,0 *	≥ 7,0 *	21	n. d.	n. d.
9-18	≥ 7,0 *	≥ 7,0 *			

n. d. = no determinado

Ensayo 3

Estudios de ocupación de transportador de SERT y de NET ex vivo

- 5 Se usan ensayos de unión a radioligando y de captación de neurotransmisor *ex vivo* para determinar la ocupación *in vivo* de SERT y NET, en regiones seleccionadas del cerebro, siguiendo la administración *in vivo* (aguda o crónica) de los compuestos de prueba. Siguiendo la administración de compuesto de prueba (mediante una ruta intravenosa, intraperitoneal, oral, subcutánea o otra) a la dosis apropiada (0,0001 a 100 mg / kg), se aplica eutanasia a ratas (≥ n = 4 por grupo) en unos instantes de tiempo específicos (de 10 minutos a 48 horas) por decapitación y el cerebro se disecciona sobre hielo. Las regiones relevantes del cerebro se diseccionan, se congelan y se almacenan a -80 °C hasta el uso.

Ensayos de unión a radioligando de SERT y de NET ex vivo

- 15 Para los ensayos de unión a radioligando *ex vivo*, las tasas iniciales de asociación de radioligandos selectivos para SERT (³H-citalopráam) y para NET (³H-nisoxetina) con homogeneizados en bruto de cerebro de rata, preparados a partir de animales tratados con compuesto de prueba y vehículo, se supervisan (véase Hess y col. (2004) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 310 (2): 488-497). Los homogeneizados de tejido cerebral en bruto se preparan mediante la homogeneización de fragmentos de tejido congelado en 0,15 ml (por mg de peso en húmedo) de Tris-HCl 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, tampón de pH 7,4. Los ensayos de asociación de radioligando se realizan en una placa de ensayo de 96 pocillos en un volumen total de tampón de ensayo de 200 µl (Tris-HCl 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, BSA al 0,025 %, pH 7,4) con 650 µg de peso en húmedo de tejido (equivalente a 25 µg de proteína). Los
- 20 homogeneizados se incuban durante hasta 5 minutos con ³H-citalopráam (3 nM) y ³H-nisoxetina (5 nM), respectivamente, antes de la finalización del ensayo por filtración rápida sobre una placa UniFilter GF/B de 96 pocillos, previamente tratada con polietilenimina al 0,3 %. Los filtros a continuación se lavan 6 veces con 300 µl de tampón de lavado (Tris-HCl 50 mM, NaCl al 0,9 %, pH 7,4 a 4 °C). La unión a radioligando no específica se determina en presencia de duloxetina 1 µM, o despiramina 1 µM, para ³H-citalopráam o ³H-nisoxetina, respectivamente. Las placas se secan durante la noche a temperatura ambiente, ~ 45 µl de Micro-Scint™-20 (Perkin Elmer) se añaden y la radioactividad incorporada se cuantifica por medio de espectroscopía de centelleo líquida. Las tasas iniciales de asociación de ³H-citalopráam y ³H-nisoxetina se determinan por regresión lineal usando el paquete de Soporte Lógico GraphPad Prism (Soporte Lógico GraphPad, Inc., San Diego, CA). Se
- 25 determina la tasa promedio de la asociación de radioligando para homogeneizados de tejido cerebral a partir de animales tratados con vehículo. El % de ocupación de los compuestos de prueba se determina a continuación usando la siguiente ecuación:
- 30

$$\% \text{ de ocupación} = 100 \times (1 - (\text{tasa inicial de asociación para tejido tratado con compuestos de prueba} / \text{tasa media de asociación para tejido tratado con vehículo}))$$

5 Los valores de DE₅₀ se determinan mediante la representación gráfica del logaritmo en base 10 de la dosis del compuesto de prueba frente al % de ocupación. Los valores de DE₅₀ se generan a partir de curvas de respuesta de concentración usando el algoritmo de Dosis – Respuesta Sigmoideal (pendiente variable) en GraphPad Prism.

Ensayos de captación de SERT y de NET *ex vivo*

Se usan ensayos de captación de neurotransmisor *ex vivo*, en los que la captación de ³H–5–HT o ³H–NE en homogeneizados en bruto de cerebro de rata, preparados a partir de animales tratados con compuesto de prueba y vehículo, para medir la ocupación de transportador de SERT y de NET *in vivo* (véase Wong y col. (1993) *Neuropsychopharmacology* 8 (1): 23–33). Los homogeneizados de tejido cerebral en bruto se preparan mediante la homogeneización de fragmentos de tejido congelado en 0,5 ml (por mg de peso en húmedo) de tampón de HEPES 10 mM de pH 7,4, que contiene sacarosa 0,32 M, ácido ascórbico 200 μM y pargilina 200 μM, a 22 °C. Los ensayos de captación de neurotransmisor se realizan en una placa Axygen de 96 pocillos en un volumen total de tampón de ensayo de 350 μl (tampón de bicarbonato de Krebs–Ringer con HEPES 10 mM, CaCl₂ 2,2 mM, ácido ascórbico 200 μM y pargilina 200 μM, pH 7,4) con 50 μg de proteína. Los homogeneizados se incuban durante 5 minutos a 37 °C con ³H–5–HT (20 nM) y ³H–NE (50 nM), respectivamente, antes de la finalización del ensayo por filtración rápida sobre una placa UniFilter GF/B de 96 pocillos, previamente tratada con BSA al 1 %. Las placas se lavan 6 veces con 650 μl de tampón de lavado (PBS helado) y se secan durante la noche a 37 °C, antes de la adición de ~ 45 μl de MicroScint™–20 (Perkin Elmer). La radioactividad incorporada se cuantifica por medio de espectroscopía de centelleo líquida. La captación de neurotransmisor no específica se determina en ensayos en paralelo en los que los homogeneizados de tejido se incuban con ³H–5–HT (20 nM) o ³H–NE (50 nM) durante 5 minutos a 4 °C.

Ensayo 4

Otros ensayos

25 Otros ensayos que se usan para evaluar las propiedades farmacológicas de los compuestos de prueba incluyen, pero sin limitación, ensayos de cinética de unión a ligando en frío (Motulsky y Mahan (1984) *Molecular Pharmacol.* 25 (1): 1–9) con membranas preparadas a partir de células que expresan hSERT o hNET; ensayos de unión a radioligando de membrana convencionales usando compuesto de prueba radiomarcados, por ejemplo, tritios; ensayos de unión a radioligando usando tejido nativo de, por ejemplo cerebro de roedor o de humano; ensayos de captación de neurotransmisor usando plaquetas de humano o de roedor; ensayos de captación de neurotransmisor usando preparaciones de sinaptosomas en bruto, o puras, a partir de cerebro de roedor.

Ensayo 5

Prueba de Pata con formalina

35 Se evalúa la capacidad de los compuestos para inhibir la respuesta conductual evocada por una inyección de 50 μl de formalina (5 %). Una banda de metal se afianza a la pata trasera izquierda de ratas macho de Sprague–Dawley (200–250 g) y cada rata se acondiciona a la banda durante 60 minutos dentro de un cilindro de plástico (15 cm de diámetro). Los compuestos se preparan en vehículos farmacéuticamente aceptables y se administran de forma sistémica (*i. p., p. o.*) en instantes previamente designados antes de la prueba de formalina. Los comportamientos nociceptivos espontáneos consistentes en estremecimiento de la pata trasera (con banda) inyectada se recuentan de forma continuada durante 60 minutos usando un analizador de nocicepción automatizado (UCSD Anesthesiology Research, San Diego, CA). Las propiedades antinociceptivas de los artículos de prueba se determinan mediante la comparación del número de estremecimientos en las ratas tratadas con compuesto y vehículo >Yaksh TL y col., “An automated flinch detecting system for use in the formalin nociceptive bioassay” (2001) *J. Appl. Physiol.* 90 (6): 2386–2402).

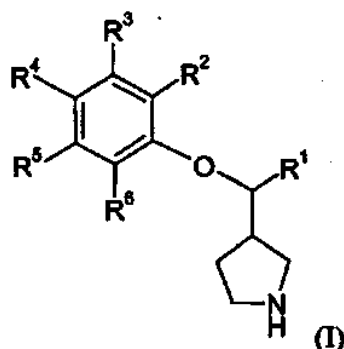
Ensayo 6

Modelo de ligadura de nervio espinal

45 Se evalúa la capacidad de los compuestos para invertir la alodinia táctil (sensibilidad aumentada a un estímulo mecánico inocuo) inducida por una lesión nerviosa. Se preparan quirúrgicamente ratas macho de Sprague–Dawley tal como se describe en Kim y Chung “An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat” (1992) *Pain* 50 (3): 355–363. La sensibilidad mecánica se determina como la respuesta a la retirada al 50 % para los estímulos mecánicos inocuos (Chaplan y col., “Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw” (1994) *J. Neurosci. Methods* 53 (1): 55 – 63) antes y después de la lesión nerviosa. De una a cuatro semanas tras la operación, los compuestos se preparan en vehículos farmacéuticamente aceptables y se administran de forma sistémica (*i. p., p. o.*). El grado de sensibilidad mecánica inducida por lesión nerviosa antes y después del tratamiento sirve como un índice de las propiedades antinociceptivas de los compuestos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:

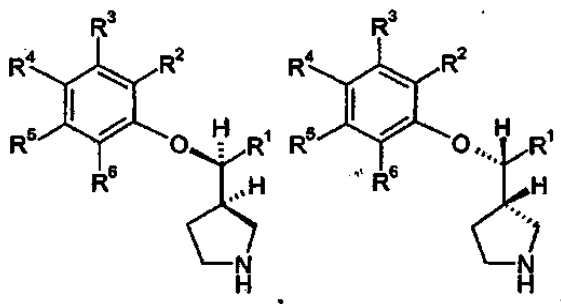


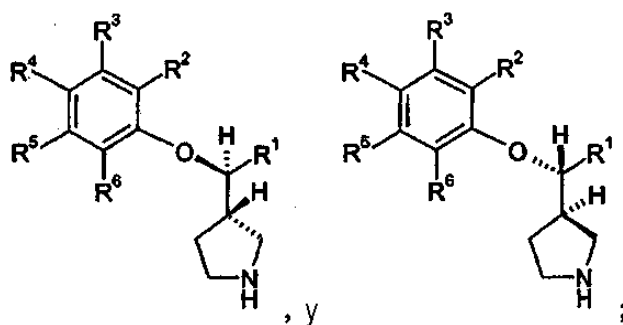
en la que:

- 5 R^1 está seleccionado de $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{alquileo } C_{1-2}-\text{O}-\text{alquilo } C_{1-6}$, $-\text{alquileo } C_{1-2}-\text{S}-\text{alquilo } C_{1-6}$, $-\text{alquileo } C_{1-2}-\text{O}-\text{fenilo}$, $-\text{alquileo } C_{1-2}-\text{S}-\text{fenilo}$, $-\text{alquileo } C_{1-2}-\text{O}-\text{bencilo}$, $-\text{alquileo } C_{1-2}-\text{S}-\text{bencilo}$, tetrahidropiraniolo y tetrahidrofuranilo; y R^2 a R^6 están seleccionados independientemente de hidrógeno, halo, $-\text{alquilo } C_{1-6}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{O}-\text{alquilo } C_{1-6}$, $-\text{CN}$, $-\text{C(O)}-\text{alquilo } C_{1-6}$, $-\text{S}-\text{alquilo } C_{1-6}$, $-\text{cicloalquilo } C_{3-8}$ y $-\text{NO}_2$; o R^4 y R^5 son tomados juntos para formar $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$; o R^5 y R^6 son tomados juntos para formar $-\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}-$;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

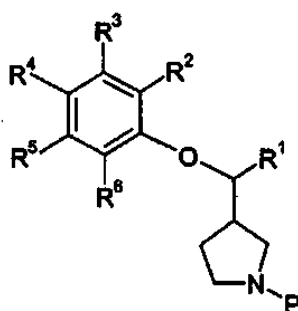
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 es $-\text{CH}_2\text{OH}$; $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$; $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; $-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{bencilo}$; o tetrahidropiraniolo.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^2 es hidrógeno, halo, $-\text{alquilo } C_{1-6}$ o $-\text{CF}_3$, preferentemente hidrógeno, flúor, cloro, $-\text{CH}_3$ o $-\text{CF}_3$.
4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^3 es hidrógeno, halo o $-\text{CF}_3$, preferentemente hidrógeno, flúor, cloro o $-\text{CF}_3$.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^4 es hidrógeno, halo, $-\text{alquilo } C_{1-6}$, $-\text{CF}_3$ o $-\text{CN}$, preferentemente hidrógeno, flúor, cloro, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ o $-\text{CN}$.
- 20 6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^5 es hidrógeno o halo, preferentemente hidrógeno o cloro.
7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^6 es hidrógeno o halo, preferentemente hidrógeno, flúor o cloro.
8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^5 y R^6 son tomados juntos para formar $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$.
9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^2 y R^3 son restos de no hidrógeno y R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno; o R^2 y R^4 son restos de no hidrógeno y R^3 , R^5 y R^6 son hidrógeno; o R^3 y R^4 son restos de no hidrógeno y R^2 , R^5 y R^6 son hidrógeno; o R^2 , R^3 y R^4 son restos de no hidrógeno y R^5 y R^6 son hidrógeno; o R^2 , R^4 y R^6 son restos de no hidrógeno y R^3 y R^5 son hidrógeno.
- 25 10. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una configuración seleccionada de:





o enriquecido en una forma estereoisomérica que tenga tal configuración.

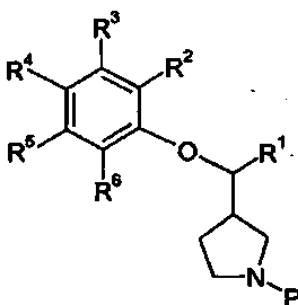
11. Un procedimiento de preparación de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, comprendiendo el procedimiento desproteger un compuesto de fórmula:



5

en la que P representa un grupo de protección de amino, para proporcionar un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo.

12. Un intermedio útil en la síntesis de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que tiene la fórmula:



10

en la que P representa un grupo de protección de amino seleccionado de *t*-butoxicarbonilo, tritilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo y formilo.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un vehículo aceptable farmacéuticamente, y que comprende además, opcionalmente, un segundo agente terapéutico seleccionado de agentes anti-Alzheimer, anticonvulsivos, antidepresivos, agentes anti-Parkinson, inhibidores de la recaptación de serotonina - norepinefrina duales, agentes anti-inflamatorios no esteroideos, inhibidores de la recaptación de norepinefrina, agonistas opioideos, inhibidores de la recaptación de serotonina selectivos, bloqueantes de los canales de sodio, simpato líticos, y combinaciones de los mismos.

14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en terapia.

15. El compuesto de uso de la reivindicación 14, para el tratamiento de trastornos del dolor, trastornos depresivos, trastornos afectivos, trastornos de hiperactividad con déficit de atención, trastornos cognitivos, incontinencia urinaria por estrés, síndrome de fatiga crónica, obesidad, y síntomas vasomotores asociados con la menopausia.

16. El compuesto de uso de la reivindicación 15, en el que el trastorno del dolor es dolor neuropático, fibromialgia o dolor crónico.