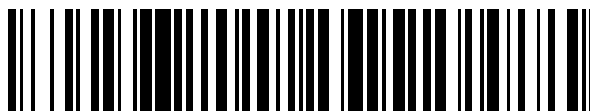


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 420**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/06** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 403/06** (2006.01)

**C07D 413/10** (2006.01)

**A61K 31/4025** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**C07D 407/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.01.2012 E 12700009 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.11.2014 EP 2661432**

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

30 Prioridad:

**07.01.2011 EP 11150352**

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

**12.01.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KNUST, HENNER;  
NETTEKOVEN, MATTHIAS;  
RATNI, HASANE y  
VIFIAN, WALTER**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

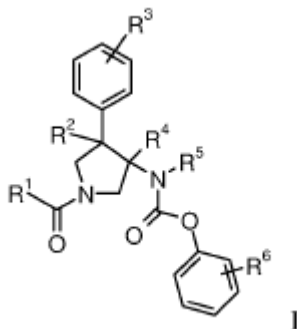
ES 2 526 420 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

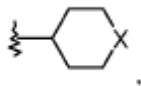
Derivados de pirrolidina como antagonistas de NK3

5 La invención se refiere a compuestos de la fórmula



en la que:

R<sup>1</sup> es



10 o es fenilo, piridinilo o piridazinilo, dichos fenilo, piridinilo y piridazinilo pueden estar opcionalmente sustituidos por ciano, por alquilo C<sub>1-7</sub>, por fenilo sustituido por halógeno, por [1,2,4]oxadiazol-3-ilo sustituido por alquilo inferior o por 2-oxo-piperidin-1-ilo;

X es NR u O;

15 R es -C(O)-alquilo C<sub>1-7</sub>, -C(O)-cicloalquilo sustituido por alquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo o es fenilo, piridinilo o piridazinilo, dichos fenilo, piridinilo y piridazinilo pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, ciano, -C(O)-alquilo C<sub>1-7</sub>, halógeno o alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido por halógeno;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-7</sub> o alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido por halógeno;

20 R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>;

dichos R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> no son simultáneamente hidrógeno ni alquilo inferior;

R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub>;

R<sup>6</sup> es halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido por halógeno, S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub> o ciano;

25 o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La invención incluye todas las mezclas racémicas y todos sus enantiómeros y/o isómeros ópticos correspondientes. Además, la presente invención abarca también todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I.

30 Se ha encontrado que los compuestos presentes son antagonistas de gran potencial del receptor de NK-3 para el tratamiento de la depresión, del dolor, de la sicosis, de la enfermedad de Parkinson, de la esquizofrenia, de la ansiedad y del trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).

35 Las tres taquiquininas principales de los mamíferos, la sustancia P (SP), la neuroquinina A (NKA) y la neuroquinina B (NKB) pertenecen al grupo de los de neuropéptidos que comparte la secuencia de pentapéptido común terminal de COOH: la Phe-X-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub>. Como neurotransmisores, estos péptidos despliegan su actividad biológica mediante tres receptores distintos de neuroquinina (NK), denominados NK-1, NK-2 y NK-3. La SP se une con preferencia al receptor NK-1, la NKA se une al receptor NK-2 y la NKB se une al receptor NK-3.

40 El receptor NK-3 se caracteriza por la expresión predominante en el SNC y se ha demostrado que interviene en la modulación del sistema monoaminérgico central. Estas propiedades hacen que el receptor NK-3 sea una diana potencial para los trastornos del sistema nervioso central, tales como la ansiedad, la depresión, los trastornos bipolares, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia y el dolor (Neurosci. Letters **283**, 185 - 188, 2000; Exp. Opin. Ther. Patents **10**, 939 - 960, 2000; Neuroscience **74**, 403 - 414, 1996; Neuropeptides **32**, 481 - 488, 1998).

45 La esquizofrenia es uno de los principales trastornos neuropsiquiátricos, caracterizada por un desequilibrio mental crónico y severo. Esta enfermedad devastadora afecta aprox. al 1 % de la población mundial. Los síntomas comienzan en la primera fase de la edad adulta, después sigue un período de disfunción interpersonal y social. La esquizofrenia se manifiesta en alucinaciones auditivas y visuales, paranoia, delirios (síntomas positivos), brusquedad

de afecto, depresión, anhedonía, pobreza de expresión verbal, déficits de memoria y de atención así como al retraimiento social (síntomas negativos).

5 Durante décadas, los científicos y facultativos clínicos se han esforzado por descubrir un agente ideal para el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia. Sin embargo, la complejidad de los trastornos, debida a un amplio espectro de síntomas, ha obstaculizado estos esfuerzos. No hay características focales específicas para el diagnóstico de la esquizofrenia y ningún síntoma individual está presente de modo consistente en todos los pacientes. Por lo tanto, el diagnóstico de la esquizofrenia se ha abordado como trastorno individual o como conglomerado de diversos trastornos pero todavía no se ha resuelto. La principal dificultad en el desarrollo de un nuevo fármaco para la esquizofrenia es la falta de conocimientos acerca de la causa y de la naturaleza de esta enfermedad. Se han propuesto algunas hipótesis neuroquímicas basadas en los estudios farmacológicos para racionalizar el desarrollo de una terapia en consonancia: son las hipótesis de la dopamina, de la serotonina y del glutamato. Pero teniendo en cuenta la complejidad de la esquizofrenia sería necesario un perfil de afinidad multirreceptor apropiada que fuera eficaz para combatir los signos y síntomas positivos y negativos. Además, un fármaco ideal contra la esquizofrenia debería permitir con preferencia una dosificación baja una vez al día, dado que los pacientes esquizofrénicos son reticentes a la medicación.

20 En los estudios clínicos de años recientes, realizados con antagonistas selectivos de receptores NK1 y NK2 y publicados en la bibliografía técnica, se aportan los resultados del tratamiento del vómito (emesis), la depresión, la ansiedad, el dolor y la migraña (NK1) y el asma (NK2 y NK1). Los datos más interesantes derivan del tratamiento del vómito inducido por la quimioterapia, la náusea y la depresión con antagonistas del receptor NK1 y del asma con antagonistas del receptor NK2. En cambio, hasta el año 2000 no se habían publicado en la bibliografía técnica datos clínicos sobre los antagonistas del receptor NK2. El Osanetant (SR 142,801) de Sanofi-Synthelabo fue el primer antagonista no péptido potente y selectivo que se identificó y se describió para el receptor de la taquiquinina NK3, destinado al tratamiento potencial de la esquizofrenia, publicándose en la bibliografía técnica (Current Opinion in Investigational Drugs 2(7), 950-956, 2001 y Psychiatric Disorders Study 4, Schizophrenia, junio 2003, Decision Resources, Inc., Waltham, Massachusetts). En los ensayos de la fase II, el fármaco SR 142,801 propuesto demuestra ser activo contra los síntomas positivos de la esquizofrenia, por ejemplo una conducta alterada, delirios, alucinaciones, emociones extremas, actividad motora excitada y expresión verbal incoherente, pero inactivo para tratar los síntomas negativos, como son la depresión, la anhedonía, el aislamiento social y los déficits de memoria y de atención.

35 Los antagonistas del receptor de neuroquinina-3 se han descrito como útiles contra el dolor o la inflamación, también contra la esquizofrenia, Exp. Opin. Ther. Patents 10(6), 939-960, (2000) y Current Opinion in Investigational Drugs 2(7), 950-956, 2001 y Psychiatric Disorders Study 4, Schizophrenia, junio de 2003, Decision Resources, Inc., Waltham, Massachusetts). En los documentos WO 2010/094667, WO 2010/040663 y WO 2008/128891 se describen derivados de pirrolidina como antagonistas del receptor de NK3.

40 Son objetos de la presente invención los nuevos compuestos de la fórmula I, su obtención, los medicamentos basados en un compuesto de la invención y su producción así como los compuestos de la fórmula (I) para uso en el control o prevención de enfermedades tales como la depresión, el dolor, los trastornos bipolares, la sicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad y el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).

45 Las indicaciones preferidas para el uso de los compuestos de la presente invención son la depresión, la sicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad y el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).

50 El término "alquilo inferior" se emplea aquí para indicar un grupo saturado de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo preferidos son grupos que tienen de 1 a 4 átomos de carbono.

55 El término "alcoxi inferior" se emplea aquí para indicar un grupo, en el que el resto alquilo tiene el significado definido antes y está unido mediante un átomo de oxígeno.

El término "alquilo inferior sustituido por halógeno" se emplea aquí para indicar un grupo alquilo ya definido antes, en el que por lo menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por halógeno, por ejemplo el CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> y similares.

60 El término "halógeno" indica cloro, yodo, flúor o bromo.  
El término "cicloalquilo" indica un anillo alquilenos, que contiene de 3 a 6 átomos de carbono.

La expresión "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" abarca las sales de ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo de ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico,

ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-tolueno sulfónico y similares.

Una forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> son halógeno.

5 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R<sup>4</sup> es metilo y R<sup>2</sup> es hidrógeno, por ejemplo los compuestos siguientes:

10 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutiril-piperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-ciclohexil-piperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(4-ciano-benzoil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 15 rac-[(3R,4S)-1-(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-(tetrahidro-pirano-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-(6-metil-piridazina-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidina-4-carbonil]-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 20 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-(5'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(4-ciano-fenil)-piperidina-4-carbonil]-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 25 rac-[(3R,4S)-1-(5'-acetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-clorofenil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-fluor-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 30 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(6-ciano-piridina-3-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(4'-fluor-bifenil-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 35 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoil]-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(6'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(6-metoxi-piridazin-3-il)-piperidina-4-carbonil]-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 40 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoil]-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

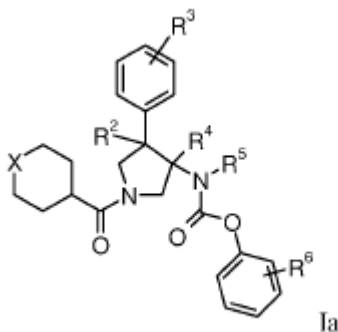
Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R<sup>4</sup> es hidrógeno y R<sup>2</sup> es metilo, por ejemplo los compuestos siguientes:

45 rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidina-4-carbonil]-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(4-ciano-fenil)-piperidina-4-carbonil]-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 50 rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-fluor-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutiril-piperidina-4-carbonil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-ciclohexil-piperidina-4-carbonil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 55 rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(4-ciano-benzoil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 rac-[(3S,4R)-1-(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-1-(tetrahidro-pirano-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-1-(5'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 60 rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 rac-[(3S,4R)-1-(5'-acetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-clorofenil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 65

rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-1-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(6'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-carbonil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 5 rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(6-metoxi-piridazin-3-il)-piperidina-4-carbonil]-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-1-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoil]-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula Ia:

10



en la que:

X es NR u O;

15 R es -C(O)-alquilo C<sub>1-7</sub>, -C(O)-cicloalquilo sustituido por alquilo, cicloalquilo o es fenilo, piridinilo o piridazinilo, dichos fenilo, piridinilo y piridazinilo pueden estar opcionalmente sustituidos por sustituido por alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, ciano, -C(O)-alquilo C<sub>1-7</sub>, halógeno o alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido por halógeno;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-7</sub> o alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido por halógeno;

20 R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>;

dichos R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> no están simultáneamente sustituidos por hidrógeno ni alquilo C<sub>1-7</sub>;

R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub>;

R<sup>6</sup> halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido por halógeno, S (O)<sub>2</sub>C<sub>1-7</sub> alquilo o ciano;

25 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una forma de ejecución de este grupo de compuestos son aquellos, en los que X es NR, por ejemplo los compuestos siguientes:

30 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutiril-piperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-ciclohexil-piperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

35 rac-[(3R,4S)-1-(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidina-4-carbonil]-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-(5'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

40 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(4-ciano-fenil)-piperidina-4-carbonil]-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

rac-[(3R,4S)-1-(5'-acetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-clorofenil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

45 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-fluor-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

50 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(6'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

rac-((3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(6-metoxi-piridazin-3-il)-piperidina-4-carbonil]-3-metil-pirrolidin-3-il)-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

rac-((3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidina-4-carbonil]-pirrolidin-3-il)-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

5 rac-((3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(4-ciano-fenil)-piperidina-4-carbonil]-4-metilpirrolidin-3-il)-metilcarbamato de 4-fluor-fenilo

rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-fluor-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

10 rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutil-piperidina-4-carbonil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-ciclohexil-piperidina-4-carbonil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

rac-[(3S,4R)-1-(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-1-(5'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

15 rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

rac-[(3S,4R)-1-(5'-acetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

20 rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-1-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(6'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-carbonil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo o

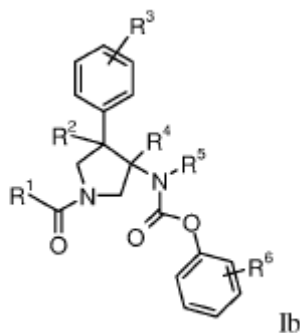
25 rac-((3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(6-metoxi-piridazin-3-il)-piperidina-4-carbonil]-4-metil-pirrolidin-3-il)-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo.

Una forma de ejecución de los compuestos de la fórmula la son aquellos, en los que X es O, por ejemplo los compuestos siguientes:

30

rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-(tetrahidro-pirano-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo o rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-1-(tetrahidro-pirano-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo.

35 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula Ib:



en la que:

40 R<sup>1</sup> es fenilo, piridinilo o piridazinilo, dichos fenilo, piridinilo y piridazinilo pueden estar opcionalmente sustituidos por ciano, por alquilo C<sub>1-7</sub>, por fenilo sustituido por halógeno, por [1,2,4]oxadiazol-3-ilo sustituido por alquilo C<sub>1-7</sub> o por 2-oxo-piperidin-1-ilo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>;

45 R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-7</sub> o alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido por halógeno;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>;

dichos R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> no son simultáneamente hidrógeno ni alquilo C<sub>1-7</sub>;

R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub>;

R<sup>6</sup> halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido por halógeno, S (O)2-C<sub>1-7</sub> alquilo o ciano;

50 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un grupo de compuestos de la fórmula Ib son, por ejemplo, los compuestos siguientes:

rac-[(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-(4-ciano-benzoil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-(6-metil-piridazina-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

5 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(6-ciano-piridina-3-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(4'-fluor-bifenil-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

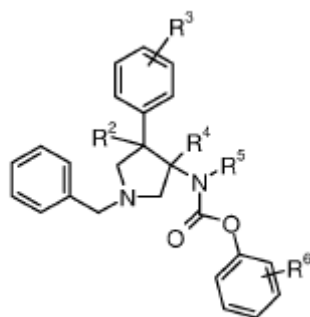
rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoil]-pirrolidin-3-il]-metilcarbamato de 4-fluor-fenilo

rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoil]-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

10 rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(4-ciano-benzoil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo o

rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-1-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoil]-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo.

15 Los compuestos presentes de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por métodos ya conocidos de química orgánica, por ejemplo por los procesos descritos a continuación, dicho proceso consiste en desproteger un compuesto de la fórmula:

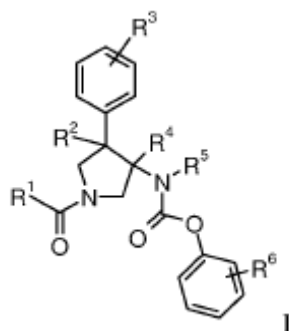


IV

20 del modo usual y condensarlo con un compuesto de la fórmula:



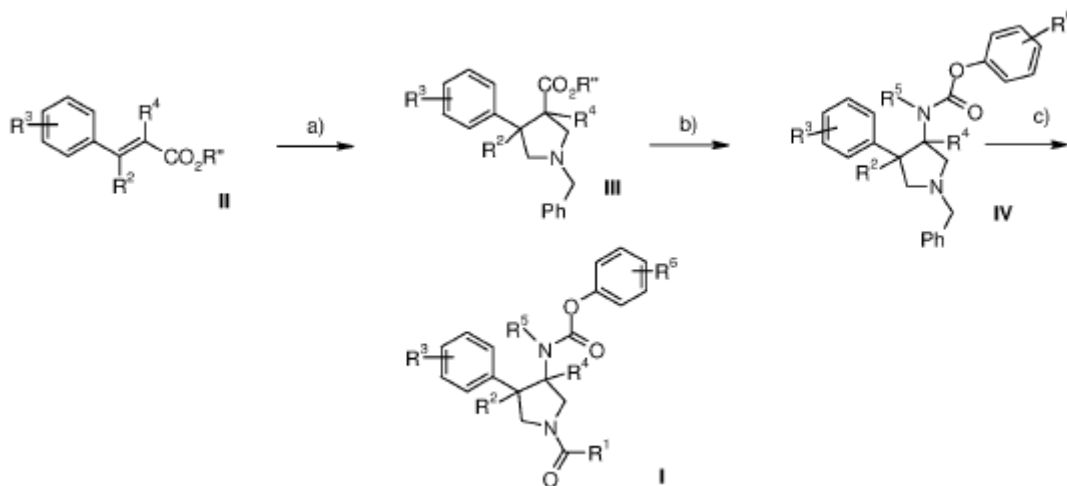
25 para obtener un compuesto de la fórmula:



I

30 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen los significados definidos previamente, y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

35 La obtención de los compuestos de la fórmula I de la presente invención puede llevarse a cabo por métodos de síntesis sucesivos o convergentes. Las síntesis de los compuestos de la invención se representan en el siguiente esquema 1 y en la descripción de la obtención de los compuestos específicos de 1 a 36. Los expertos en química orgánica ya conocen los métodos para llevar a cabo la reacción y la purificación de los productos resultantes. Los sustituyentes y los índices empleados en la siguiente descripción de los procesos tienen los significados definidos previamente, a menos que se indique lo contrario.

Parte experimental generalEsquema 1

en la que de R<sup>1</sup> a R<sup>6</sup> tienen los significados definidos previamente y R'' es Me, Et o similares (cualquier grupo funcional éster apropiado).

En el anterior esquema 1 se describen los procesos de obtención de los compuestos de la fórmula I con mayor detalle. El material de partida de la fórmula II es un compuesto conocido o que puede obtenerse con arreglo a métodos ya conocidos de química orgánica.

Según el esquema 1, la pirrolidina III disustituída en las posiciones 3,4 se obtiene por una cicloadición 1,3-dipolar estereoespecífica entre el derivado III éster insaturado II y la azometina-ilida generada "in situ" a partir de la N-(metoximetil)-N-(fenilmetil)-N-(trimetilsilil)metilamina en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de un ácido, por ejemplo del TFA. Se efectúa el reordenamiento de Curtius del ácido liberado aplicando condiciones estándar, por ejemplo la difenilfosforil-azida en tert-butanol, obteniéndose la correspondiente amina protegida con Boc. Esta se alquila de modo conveniente en la posición NH libre con haluros de alquilo en presencia de una base, por ejemplo la NEt<sub>3</sub> o el NaH. A continuación se elimina el grupo protector Boc en medio ácido, empleando para ello un ácido del tipo TFA o HCl. El resto amino se transforma en el correspondiente derivado de pirrolidina IV con isocianatos o bien con un equivalente de fosgeno y el alcohol o la amina apropiados. Después se lleva a cabo la N-desbencilación selectiva aplicando varios procesos ya conocidos, que son compatibles con los métodos de sustitución de los anillos aromáticos, obteniéndose la pirrolidina libre. Finalmente se obtienen los derivados I por condensación con un cloruro de ácido o con un ácido carboxílico apropiados.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha encontrado de modo específico que los compuestos de la presente invención tienen una buena afinidad con el receptor de la NK3. Se investigan los compuestos con arreglo al ensayo descrito a continuación.

35

Ensayo de competición de fijación con SR142801[H<sup>3</sup>]

El ensayo de fijación del receptor de la hNK3 se lleva a cabo empleando el SR142801[H<sup>3</sup>] (nº de catálogo TRK1035, actividad específica: 74,0 Ci/mmoles, Amersham, GE Healthcare UK Limited, Buckinghamshire, UK) y se aísla con membrana a partir de células HEK293 que expresan de modo transitorio el receptor de la NK3 recombinante humana. Después de la descongelación, los materiales homogeneizados de la membrana se centrifugan a 48.000 x g a 4°C durante 10 min, se suspenden de nuevo los perdigones en Tris-HCl 50 mM, MnCl<sub>2</sub> 4 mM, fosforamidona 1 mM, tampón de fijación con un 0,1 % de BSA de pH 7,4 hasta una concentración final de ensayo de 5 mg de proteína/hoyo. Para los ensayos de inhibición se incuban las membranas con SR142801[H<sup>3</sup>] en una concentración igual al valor K<sub>D</sub> del radioligando y 10 concentraciones del compuesto inhibidor (0,0003-10 µM) (en un volumen total de reacción de 500 µl) a temperatura ambiente (RT) durante 75 min. Al final de la incubación se filtran las membranas con un filtro unitario (placa blanca de microvaloración de 96 hoyos con filtro GF/C fijado, preincubada durante 1 h en un 0,3% de PEI + 0,3% de BSA, Packard BioScience, Meriden, CT) con un colector de tipo Filtermate 196 (Packard BioScience) y se lavan 4 veces con un tampón Tris-HCl 50 mM, de pH 7,4 enfriado con hielo. Se

40

45



determina la fijación no específica en presencia de SB222200 10 mM para los dos radioligandos. Se hace el recuento de la radiactividad sobre el filtro (5 min) empleando un contador de centelleo de microplacas de tipo Packard Top-count con corrección de atenuación después de la adición de 45 ml de Microscint 40 (Canberra Packard S.A., Zürich, Suiza) y agitación durante 1 h. Las curvas de inhibición se ajustan con arreglo a la ecuación de Hill:  $y = 100/(1+(x/IC_{50})^{nH})$ , en la que nH = factor de pendiente, empleando el programa informático Excel-fit 4 (Microsoft). Los valores  $IC_{50}$  se derivan de la curva de inhibición y los valores de la constante de afinidad ( $K_i$ ) se calculan aplicando la ecuación de Cheng-Prusoff:  $K_i = IC_{50}/(1+[L]/K_D)$ , en la que [L] es la concentración del radioligando y  $K_D$  es su constante de disociación en el receptor, derivada de la isoterma de saturación. Todos los ensayos se llevan a cabo por duplicado y se calcula la desviación estándar promedio  $\pm$  (SEM) de los valores  $K_i$  individuales.

Los resultados de los compuestos con buena afinidad para el receptor de la hNK-3 se recogen en la siguiente tabla 1.

Tabla 1

ejemplo	$K_i$ ( $\mu$ M) hNK3	ejemplo	$K_i$ ( $\mu$ M) hNK3
1	0,0105	19	0,0129
2	0,0201	20	0,2757
3	0,0678	21	0,0319
4	0,0116	22	0,0105
5	0,0864	23	0,0435
6	0,0649	24	0,0392
7	0,005	25	0,0915
8	0,013	26	0,6294
9	0,0021	27	0,051
10	0,0038	28	0,3476
11	0,0045	29	0,0245
12	0,0076	30	0,0053
13	0,01	31	0,0081
14	0,0774	32	0,0099
15	0,0115	33	0,02
16	0,2997	34	0,0029
17	0,0354	35	0,0213
18	0,0028	36	0,9973

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables pueden emplearse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede realizarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, o por vía parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables pueden procesarse con excipientes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la producción de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. En calida de excipientes de este tipo pueden utilizarse la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales, etc., para la producción de tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura.

Los excipientes adecuados para las cápsulas de gelatina blanda son p.ej. los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos, etc.

Los excipientes adecuados para la fabricación de soluciones y jarabes son p.ej. el agua, los polioles, la sacarosa, el azúcar invertido, la glucosa, etc.

Los excipientes adecuados para las soluciones inyectables son p.ej. el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina, los aceites vegetales, etc.

Los excipientes adecuados para los supositorios son p.ej. los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos o líquidos, etc.

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

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, como es obvio, deberá ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. En general, en el caso de la administración oral puede ser apropiada una dosis diaria de 10 a 1000 mg de compuesto de la fórmula general I por persona, aunque el límite superior indicado podría rebasarse si se considera necesario.

Ejemplo A

Se fabrican las tabletas de la composición siguiente del modo habitual.

	<u>mg / tableta</u>
sustancia activa	5
lactosa	45
15 almidón de maíz	15
celulosa microcristalina	34
estearato magnésico	1
peso de la tableta	100

Ejemplo B

Se fabrican las cápsulas de la composición siguiente.

	<u>mg / cápsula</u>
sustancia activa	10
lactosa	155
almidón de maíz	30
talco	5
30 peso envasado en la cápsula	200

En primer lugar se mezclan en una mezcladora la sustancia activa, la lactosa y el almidón de maíz y después en una máquina trituradora. Se introduce de nuevo la mezcla en la mezcladora, se le añade el talco y se mezclan a fondo. Con una máquina se envasa la mezcla en las cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo C

Se fabrican los supositorios de la composición siguiente.

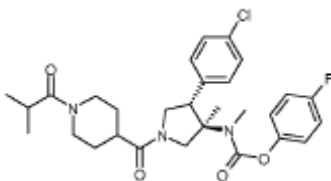
	<u>mg / sup.</u>
sustancia activa	15
masa de supositorio	1285
total	1300

Se funde la masa de supositorio en un recipiente de vidrio o de acero, se mezcla a fondo y se enfría a 45°C. A continuación se le añade la sustancia activa finamente pulverizada y se agitan hasta conseguir su dispersión completa. Se vierte la mezcla en los moldes de supositorio del tamaño apropiado, se deja enfriar, después se extraen los supositorios de los moldes y se envasan de modo individual en un papel encerado o en una lámina metálica.

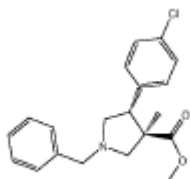
Los siguientes ejemplos 1 - 36 ilustran la presente invención sin limitarla a ellos. Todas las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1

rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutiril-piperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo



a) rac-(3R,4R)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-pirrolidina-3-carboxilato de metilo



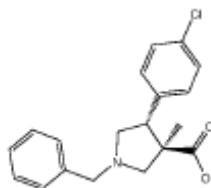
5

Se agita entre 0 y 5°C durante 1 h y después a temperatura ambiente una mezcla de 8,8 g (41,8 mmoles) de (E)-3-(4-clorofenil)-2-metilacrilato de metilo (recién destilado), 0,476 g (4,18 mmoles) de TFA, y 12,4 g (52,2 mmoles) de N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil)bencilamina en 100 ml de DCM. Se añade la NEt<sub>3</sub> y se concentra la mezcla. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice, eluyendo con un gradiente formado por acetato de etilo y heptano, se concentran las fracciones que contienen producto, obteniéndose 7,55 g (53 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM m/e: 344,1 [M+H]<sup>+</sup>.

10

b) ácido rac-(3R,4R)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-pirrolidina-3-carboxílico

15

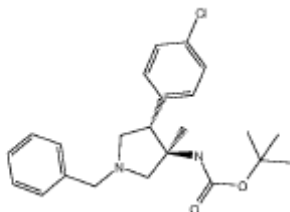


20

Se calienta a reflujo durante una noche una mezcla de 7,7 g (22,4 mmoles) del rac-(3R,4R)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-pirrolidina-3-carboxilato de metilo y 1,41 g (22,4 mmoles) de LiOH·H<sub>2</sub>O en 80 ml de THF, 80 ml de agua y 8 ml de metanol. Se eliminan los disolventes orgánicos con vacío y se ajusta el pH a 4-5 por adición de HCl acuoso (1N). Se extrae la mezcla con acetato de etilo / THF (2:1), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran a sequedad. Se seca el residuo, obteniéndose 7,2 g (97 %) del compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente marrón. EM m/e: 328,3 [M+H]<sup>+</sup>.

25

c) rac-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-carbamato de tert-butilo

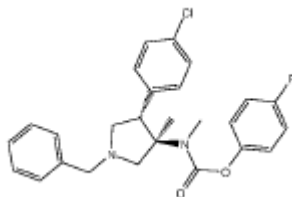


30

Se calienta a reflujo durante una noche una mezcla de 5,6 g (17 mmoles) del ácido rac-(3R,4R)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-pirrolidina-3-carboxílico, 2,4 g (18,7 mmoles) de DIPEA y 5,14 g (18,7 mmoles) de difenilfosforil-azida en 120 ml de tert-butanol. Se concentra la mezcla con vacío y se purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice, eluyendo con un gradiente formado por heptano y acetato de etilo, se concentran las fracciones que contienen producto, obteniéndose 4,63 g (68 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso amarillo. EM m/e: 401,3 [M+H]<sup>+</sup>.

35

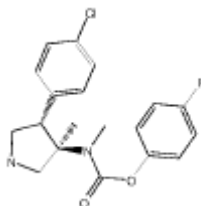
d) rac-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo



5 Se agita a temperatura ambiente durante 1 h una mezcla de 2,49 g (6,21 mmoles) de rac-(3R,4S)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-3-metilpirrolidin-3-ilcarbamato de tert-butilo, 0,836 g (7,45 mmoles) de tert-butóxido potásico y 0,98 g (7,76 mmoles) de sulfato de dimetil en 80 ml de DMSO. Se vierte la mezcla sobre agua-hielo y se extrae con TBME. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran a sequedad. Se disuelve el residuo en 40 ml de DCM y se le añaden 7,68 g (67,3 mmoles) de TFA. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y se le añade agua-hielo. Se ajusta el pH a 12 y se lava la fase orgánica con salmuera.

10 Se extrae la fase acuosa con DCM, se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran a sequedad. Se disuelve el residuo en 40 ml de DCM y se le añaden 1,04 g (8,08 mmoles) de DIPEA y a -15°C 1,29 g (7,41 mmoles) del cloroformiato de 4-fluorfenilo. Se agita la mezcla a 0°C durante 2 h y se concentra con vacío. se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice, eluyendo con un gradiente formado por heptano y acetato de etilo, se concentran las fracciones que contienen producto, obteniéndose 1,68 g (59 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso de color ligeramente marrón. EM m/e: 453,1 [M+H]<sup>+</sup>.

e) rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluorfenilo



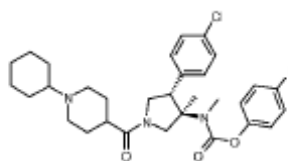
20 Se agita a temperatura ambiente una mezcla de 1,65 g (3,64 mmoles) de rac-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-3-metilpirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo, 0,75 g (5,83 mmoles) de DIPEA y 0,78 g (5,46 mmoles) de cloroformiato de 1-cloroetilo en 40 ml de tolueno y se concentra a sequedad. Se recoge el residuo en 40 ml de metanol, se agita a temperatura ambiente durante 2 h y se concentra a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto, que se emplea sin más purificación para el paso siguiente.

f) rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutiril-piperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

30 Se agita a temperatura ambiente durante 3 h una mezcla de 34 mg (0,093 mmoles) del rac-(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-3-metilpirrolidin-3-il(metil)carbamato de 4-fluorfenilo, 14,9 mg (0,075 mmoles) del ácido 1-isobutirilpiperidina-4-carboxílico, 34,2 (0,09 mmoles) de HATU y 58 mg (0,45 mmoles) de DIPEA en 2 ml de DMF. Se somete la mezcla a purificación por HPLC preparativa en fase inversa, eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y NEt<sub>3</sub>, se concentran las fracciones que contienen producto, obteniéndose 26,8 (66 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso ligeramente amarillo. EM m/e: 544,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 2

40 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-ciclohexil-piperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

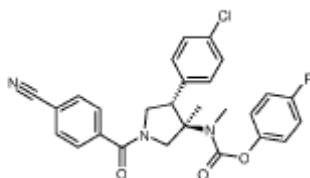


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutirilpiperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo (ejemplo 1, paso f) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-3-metilpirrolidin-3-il(metil)carbamato de 4-fluorfenilo y el ácido 1-ciclohexilpiperidina-4-carboxílico en forma de aceite viscoso amarillo. EM m/e: 556,3 [M+H]<sup>+</sup>.

5

### Ejemplo 3

rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(4-ciano-benzoil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluorfenilo



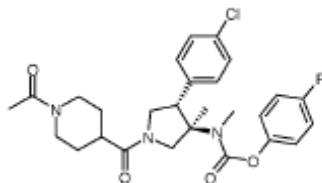
10

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutirilpiperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo (ejemplo 1, paso f) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-3-metilpirrolidin-3-il(metil)carbamato de 4-fluorfenilo y el ácido 4-cianobenzoico en forma de sólido blanco mate. EM m/e: 492,2 [M+H]<sup>+</sup>.

15

### Ejemplo 4

rac-[(3R,4S)-1-(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo



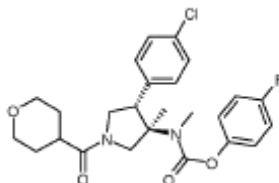
20

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutirilpiperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo (ejemplo 1, paso f) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-3-metilpirrolidin-3-il(metil)carbamato de 4-fluorfenilo y el ácido 1-acetilpiperidina-4-carboxílico en forma de sólido blanco mate. EM m/e: 516,2 [M+H]<sup>+</sup>.

25

### Ejemplo 5

rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-(tetrahydro-pirano-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo



30

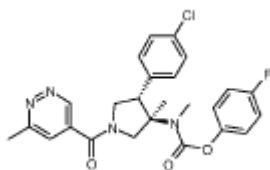
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutirilpiperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo (ejemplo 1, paso f) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-3-metilpirrolidin-3-il(metil)carbamato de 4-fluorfenilo y el ácido tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico en forma de sólido blanco mate. EM m/e: 475,2 [M+H]<sup>+</sup>.

35

### Ejemplo 6

rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-(6-metil-piridazina-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

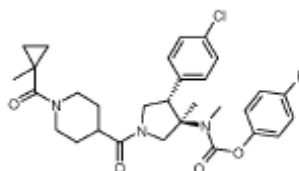
40



- 5 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutirilpiperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo (ejemplo 1, paso f) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-3-metilpirrolidin-3-il(metil)carbamato de 4-fluorfenilo y el ácido 6-metilpiridazina-4-carboxílico en forma de sólido blanco mate. EM m/e: 483,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 7

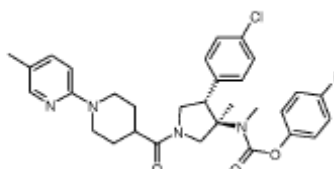
- 10 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidina-4-carbonil]-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo



- 15 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutirilpiperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo (ejemplo 1, paso f) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-3-metilpirrolidin-3-il(metil)carbamato de 4-fluorfenilo y el ácido 1-(1-metilciclopropanocarbonil)piperidina-4-carboxílico en forma de sólido blanco mate. EM m/e: 556,3 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Ejemplo 8

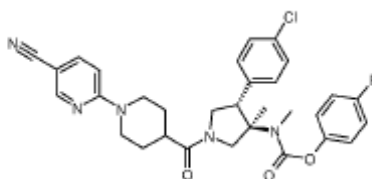
- rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-(5'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo



- 25 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutirilpiperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo (ejemplo 1, paso f) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-3-metilpirrolidin-3-il(metil)carbamato de 4-fluorfenilo y el ácido 1-(5-metilpiridin-2-il)piperidina-4-carboxílico en forma de sólido blanco mate. EM m/e: 565,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 9

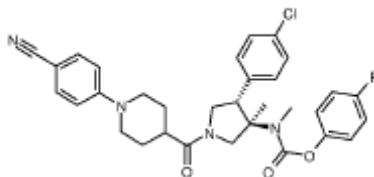
- 35 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutirilpiperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo (ejemplo 1, paso f) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-3-metilpirrolidin-3-il(metil)carbamato de 4-fluorfenilo y el ácido 1-(5-cianopiridin-2-il)piperidina-4-carboxílico en forma de sólido blanco mate. EM m/e: 576,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 10

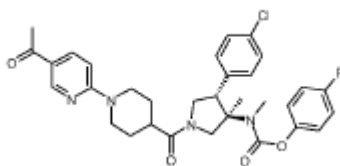
rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(4-ciano-fenil)-piperidina-4-carbonil]-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutirilpiperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo (ejemplo 1, paso f) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-3-metilpirrolidin-3-il(metil)carbamato de 4-fluorfenilo y el ácido 1-(4-cianofenil)piperidina-4-carboxílico en forma de sólido blanco mate. EM m/e: 575,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 11

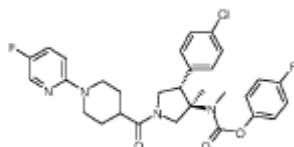
rac-[(3R,4S)-1-(5'-acetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutirilpiperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo (ejemplo 1, paso f) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-3-metilpirrolidin-3-il(metil)carbamato de 4-fluorfenilo y el ácido 1-(5-acetilpiridin-2-il)piperidina-4-carboxílico en forma de sólido blanco mate. EM m/e: 593,5 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 12

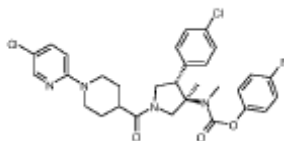
rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-fluor-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutirilpiperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo (ejemplo 1, paso f) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-3-metilpirrolidin-3-il(metil)carbamato de 4-fluorfenilo y el ácido 1-(5-fluorpiridin-2-il)piperidina-4-carboxílico en forma de sólido blanco mate. EM m/e: 569,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 13

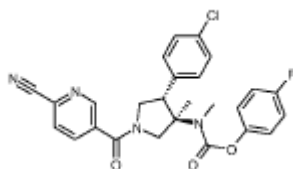
rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutirilpiperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo (ejemplo 1, paso f) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-3-metilpirrolidin-3-il(metil)carbamato de 4-fluorfenilo y el ácido 1-(5-cloropiridin-2-il)piperidina-4-carboxílico en forma de aceite viscoso amarillo. EM m/e: 585,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 14

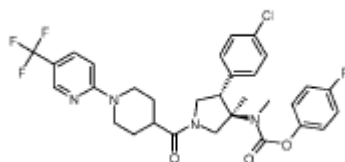
rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(6-ciano-piridina-3-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutirilpiperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo (ejemplo 1, paso f) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-3-metilpirrolidin-3-il(metil)carbamato de 4-fluorfenilo y el ácido 6-cianonicotínico en forma de sólido blanco mate. EM m/e: 493,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 15

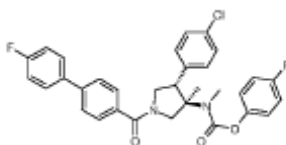
rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutirilpiperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo (ejemplo 1, paso f) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-3-metilpirrolidin-3-il(metil)carbamato de 4-fluorfenilo y el ácido 1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxílico en forma de sólido blanco mate. EM m/e: 619,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 16

rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(4'-fluor-bifenil-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

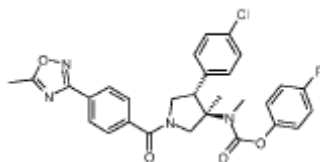


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutirilpiperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo (ejemplo 1, paso f) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-3-metilpirrolidin-3-il(metil)carbamato de 4-fluorfenilo y el ácido 4'-fluorobifenil-4-carboxílico en forma de aceite viscoso amarillo. EM m/e: 561,3 [M+H]<sup>+</sup>.



Ejemplo 17

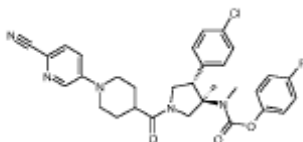
5 rac-((3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoil]-pirrolidin-3-il)-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo



10 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutirilpiperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo (ejemplo 1, paso f) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-3-metilpirrolidin-3-il(metil)carbamato de 4-fluorfenilo y el ácido 4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico en forma de sólido blanco mate. EM m/e: 549,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 18

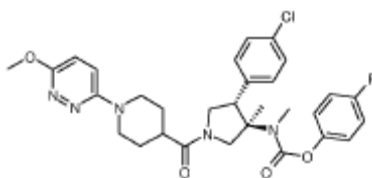
15 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(6'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo



20 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutirilpiperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo (ejemplo 1, paso f) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-3-metilpirrolidin-3-il(metil)carbamato de 4-fluorfenilo y el ácido 6'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-carboxílico en forma de sólido blanco mate. EM m/e: 576,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 19

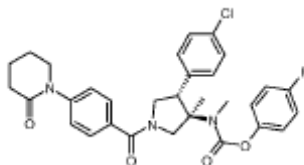
25 rac-((3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(6-metoxi-piridazin-3-il)-piperidina-4-carbonil]-3-metil-pirrolidin-3-il)-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo



30 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutirilpiperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo (ejemplo 1, paso f) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-3-metilpirrolidin-3-il(metil)carbamato de 4-fluorfenilo y el ácido 1-(6-metoxipiridazin-3-il)piperidina-4-carboxílico en forma de sólido blanco mate. EM m/e: 582,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 20

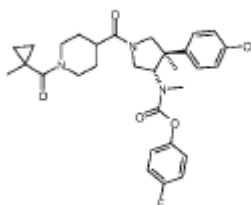
40 rac-((3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoil]-pirrolidin-3-il)-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo



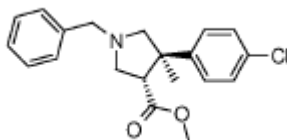
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutirilpiperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo (ejemplo 1, paso f) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-3-metilpirrolidin-3-il(metil)carbamato de 4-fluorfenilo y el ácido 4-(2-oxopiperidin-1-il)benzoico en forma de sólido blanco mate. EM m/e: 564,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 21

10 rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidina-4-carbonil]-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

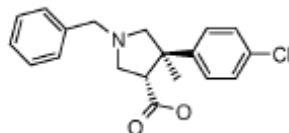


15 a) rac-(3S,4R)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-pirrolidina-3-carboxilato de metilo



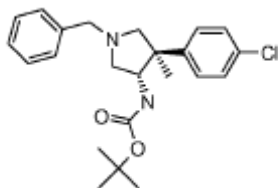
Se agita a 0-5°C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante una noche una mezcla de 11,7 g (55,5 mmoles) del (E)-3-(4-clorofenil)but-2-enoato de metilo (Organic Letters 2008, 2131-2134), 16,5 g (69,4 mmoles) de N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil)bencilamina y 0,63 g (5,5 mmoles) de TFA en 30 ml de DCM. Se neutraliza la mezcla con NEt<sub>3</sub> y se concentra. Se recoge el residuo en Isolute y se purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice, eluyendo con un gradiente formado por acetato de etilo y heptano. Después de la concentración de las fracciones que contienen producto se aíslan 9,6 g (50 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM m/e: 344,1 [M+H]<sup>+</sup>.

b) ácido rac-(3S,4R)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-pirrolidina-3-carboxílico



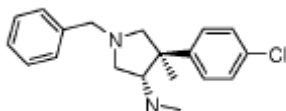
Se calienta a reflujo una mezcla de 9,56 g (27,8 mmoles) del rac-(3S,4R)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-pirrolidina-3-carboxilato de metilo y 3,5 g (83,4 mmoles) de LiOH·H<sub>2</sub>O en 50 ml de THF / 50 ml de agua y 5 ml de metanol y se agita durante una noche. Se eliminan los disolventes orgánicos con vacío y se ajusta la fase acuosa a pH = 4-5 con HCl acuoso 1N. Se separa el agua por decantación y al residuo se le añade el THF. Se diluye la mezcla con acetato de etilo y se lava con salmuera. Se extrae de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo / THF (1:1) y se concentran las fases orgánicas, obteniéndose 8,9 g (97 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM m/e: 328,3 [M-H].

c) rac-[(3S,4R)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-carbamato de tert-butilo



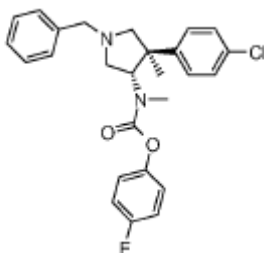
5 Se calienta a reflujo durante una noche una mezcla de 4,9 g (14,9 mmoles) del ácido rac-(3S,4R)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-pirrolidina-3-carboxílico, 4,5 g (16,3 mmoles) de la difenilfosforil-azida y 2,1 g (16,3 mmoles) de la DIPEA en 80 ml de tert-butanol. Se concentra la mezcla, se recoge en Isolute, se somete a purificación por cromatografía a través de gel de sílice, eluyendo con un gradiente formado por heptano y acetato de etilo y se concentran las fracciones que contienen producto, obteniéndose 3,8 g (64 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso ligeramente amarillo. EM m/e: 401,4 [M+H]<sup>+</sup>.

10 d) rac-[(3S,4R)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-amina



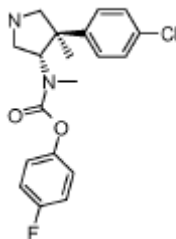
15 Se agita a temperatura ambiente durante 1 h una mezcla de 2 g (4,99 mmoles) del rac-[(3S,4R)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-carbamato de tert-butilo, 0,67 g (5,99 mmoles) de tert-butóxido potásico y 0,786 g (6,24 mmoles) de sulfato de dimetilo en 40 ml de DMSO. Se vierte la mezcla sobre agua-hielo que contiene NaOH (1N) y se extrae con TBME. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. Se disuelve el residuo en 30 ml de DCM, se le añaden 5,69 g (49,9 mmoles) de TFA y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 h. Se añade agua-hielo, se ajusta el pH a 12 con una solución acuosa de NaOH y se agita durante 15 min. Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera y se extrae la fase acuosa con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. Se recoge el residuo en Isolute, se somete a purificación por cromatografía a través de gel de sílice, eluyendo con un gradiente formado por DCM, metanol y NEt<sub>3</sub> y se concentran las fracciones que contienen producto, obteniéndose 0,83 g (53 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM m/e: 315,1 [M+H]<sup>+</sup>.

25 e) rac-[(3S,4R)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo



30 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del rac-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-3-metilpirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo (ejemplo 1, paso d) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-[(3S,4R)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-4-metilpirrolidin-3-il]-metil-amina y el clorocarbamato de 4-fluorfenilo en forma de aceite viscoso incoloro. EM m/e: 452,3 [M+H]<sup>+</sup>.

35 f) rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo



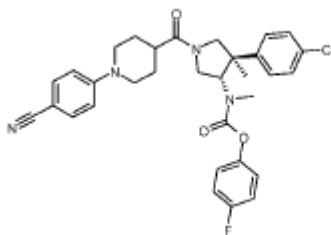
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo (ejemplo 1, paso e) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-[(3S,4R)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo por eliminación del grupo protector con cloroformiato de 1-cloroetilo / metanol y se emplea sin más purificación para el paso siguiente.

g) rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidina-4-carbonil]-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutirilpiperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo (ejemplo 1, paso f) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-[(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluorfenilo y el ácido 4-(1-metilciclopropanocarbonil)ciclohexanocarboxílico en forma de sólido blanco mate. EM m/e: 556,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 22

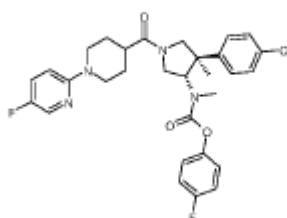
rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(4-ciano-fenil)-piperidina-4-carbonil]-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutirilpiperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo (ejemplo 1, paso f) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-[(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluorfenilo y el ácido 1-(4-cianofenil)piperidina-4-carboxílico en forma de sólido blanco mate. EM m/e: 575,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 23

rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-fluor-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

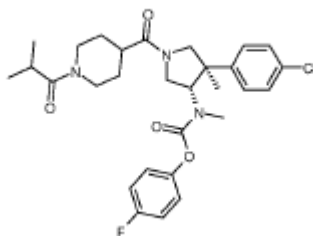


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutirilpiperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo (ejemplo 1, paso f) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-[(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluorfenilo y el ácido 1-(5-fluorpiridin-2-il)piperidina-4-carboxílico en forma de sólido blanco mate. EM m/e: 569,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 24

rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutiril-piperidina-4-carbonil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

5

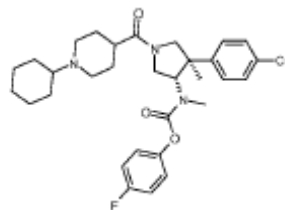


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutirilpiperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo (ejemplo 1, paso f) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-[(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluorfenilo y el ácido 1-isobutirilpiperidina-4-carboxílico en forma de sólido blanco mate. EM m/e: 544,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10

Ejemplo 25

15 [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-ciclohexil-piperidina-4-carbonil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

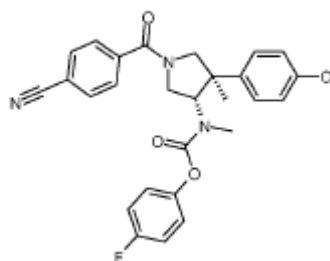


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutirilpiperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo (ejemplo 1, paso f) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-[(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluorfenilo y el ácido 1-ciclohexilpiperidina-4-carboxílico en forma de aceite viscoso ligeramente amarillo. EM m/e: 556,3 [M+H]<sup>+</sup>.

20

Ejemplo 26

25 rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(4-ciano-benzoil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluorfenilo

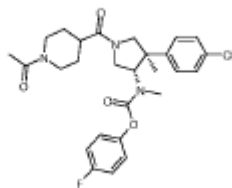


De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutirilpiperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo (ejemplo 1, paso f) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-[(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluorfenilo y el ácido 4-cianobenzoico en forma de sólido blanco mate. EM m/e: 492,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 27

rac-[(3S,4R)-1-(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

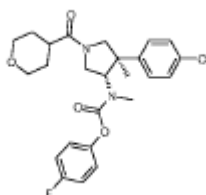
35



5 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutirilpiperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo (ejemplo 1, paso f) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-[(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluorfenilo y el ácido 1-acetilpiperidina-4-carboxílico en forma de aceite viscoso amarillo. EM m/e: 516,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Ejemplo 28

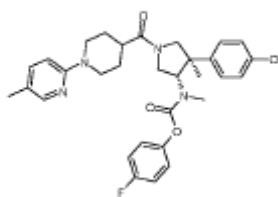
rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-1-(tetrahidro-pirano-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo



15 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutirilpiperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo (ejemplo 1, paso f) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-[(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluorfenilo y el ácido tetrahidro-2H-pirano-4-carboxílico en forma de sólido blanco mate. EM m/e: 475,2 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Ejemplo 29

rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-1-(5'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

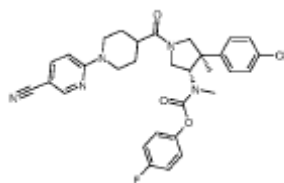


25 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutirilpiperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo (ejemplo 1, paso f) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-[(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluorfenilo y el ácido 1-(5-metilpiridin-2-il)piperidina-4-carboxílico en forma de sólido blanco mate. EM m/e: 565,5 [M+H]<sup>+</sup>.

30

Ejemplo 30

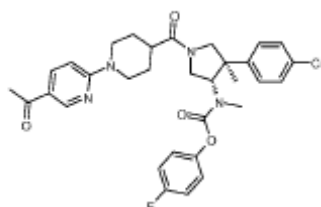
35 rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo



- 5 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutirilpiperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo (ejemplo 1, paso f) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-[(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluorfenilo y el ácido 1-(5-cianopiridin-2-il)piperidina-4-carboxílico en forma de aceite viscoso amarillo. EM m/e: 576,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 31

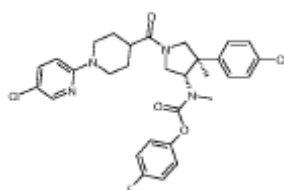
- 10 rac-[(3S,4R)-1-(5'-acetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo



- 15 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutirilpiperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo (ejemplo 1, paso f) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-[(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluorfenilo y el ácido 1-(5-acetilpiridin-2-il)piperidina-4-carboxílico en forma de sólido blanco mate. EM m/e: 593,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 20 Ejemplo 32

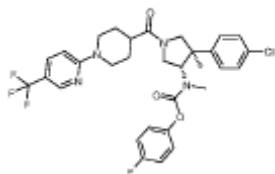
rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo



- 25 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutirilpiperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo (ejemplo 1, paso f) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-[(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluorfenilo y el ácido 1-(5-cloropiridin-2-il)piperidina-4-carboxílico en forma de aceite viscoso amarillo. EM m/e: 585,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 33

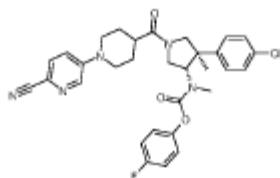
- 35 rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-1-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo



5 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutirilpiperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo (ejemplo 1, paso f) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-[(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluorfenilo y el ácido 1-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxílico en forma de aceite viscoso amarillo. EM m/e: 619,5 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Ejemplo 34

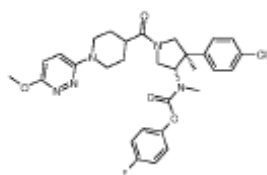
rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(6'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-carbonil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo



15 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutirilpiperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo (ejemplo 1, paso f) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-[(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluorfenilo y el ácido 1-(6-cianopiridin-3-il)piperidina-4-carboxílico en forma de sólido blanco mate. EM m/e: 576,4 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Ejemplo 35

rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(6-metoxi-piridazin-3-il)-piperidina-4-carbonil]-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

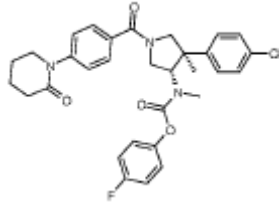


30 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutirilpiperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo (ejemplo 1, paso f) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-[(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluorfenilo y el ácido 1-(6-metoxipiridazin-3-il)piperidina-4-carboxílico en forma de sólido blanco mate. EM m/e: 582,3 [M+H]<sup>+</sup>.

35 Ejemplo 36

rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-1-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoil]-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

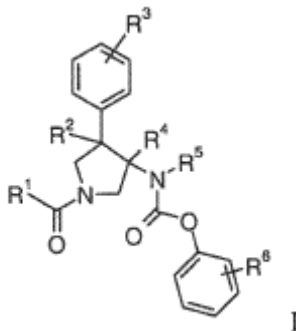




5 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutirilpiperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo (ejemplo 1, paso f) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-[(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluorfenilo y el ácido 4-(2-oxopiperidin-1-il)benzoico en forma de sólido blanco mate. EM m/e: 564,4 [M+H]<sup>+</sup>.

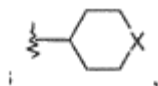
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



5

en la que:  
R<sup>1</sup> es



10

o es fenilo, piridinilo o piridazinilo, dichos fenilo, piridinilo y piridazinilo pueden estar opcionalmente sustituidos por ciano, por alquilo C<sub>1-7</sub>, por fenilo sustituido por halógeno, por [1,2,4]oxadiazol-3-ilo sustituido por alquilo inferior o por 2-oxo-piperidin-1-ilo;

X es NR u O;

15 R es -C(O)-alquilo C<sub>1-7</sub>, -C(O)-cicloalquilo sustituido por alquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo o es fenilo, piridinilo o piridazinilo, dichos fenilo, piridinilo y piridazinilo pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, ciano, -C(O)-alquilo C<sub>1-7</sub>, halógeno o alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido por halógeno;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-7</sub> o alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido por halógeno;

20 R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>;

dichos R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> no son simultáneamente hidrógeno ni alquilo alquilo C<sub>1-7</sub>;

R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub>;

R<sup>6</sup> es halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido por halógeno, S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub> o ciano;

25 o las sales farmacéuticamente activas, las formas estereoisoméricas, incluidos los diastereoisómeros y los enantiómeros individuales de los compuestos de la fórmula I así como las mezclas racémicas y no racémicas de los mismos.

30 2. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que R<sup>4</sup> es metilo y R<sup>2</sup> es hidrógeno.

3. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 2, dichos compuestos son:

rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutiril-piperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

35 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-ciclohexil-piperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(4-ciano-benzoil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluorfenilo

rac-[(3R,4S)-1-(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

40 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-(tetrahidro-pirano-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

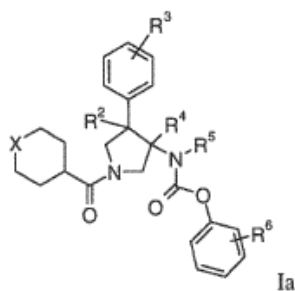
rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-(6-metil-piridazina-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidina-4-carbonil]-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-(5'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

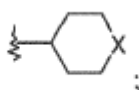
45 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

- rac-(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(4-ciano-fenil)-piperidina-4-carbonil]-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 rac-[(3R,4S)-1-(5'-acetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 5 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-fluor-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 10 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(6-ciano-piridina-3-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(4'-fluor-bifenil-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoil]-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 15 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(6'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(6-metoxi-piridazin-3-il)-piperidina-4-carbonil]-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 20 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoil]-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo
4. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que R<sup>4</sup> es hidrógeno y R<sup>2</sup> es metilo.
5. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 4, dichos compuestos son:
- 25 rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidina-4-carbonil]-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(4-ciano-fenil)-piperidina-4-carbonil]-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-fluor-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 30 rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutil-piperidina-4-carbonil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-ciclohexil-piperidina-4-carbonil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(4-ciano-benzoil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 35 rac-[(3S,4R)-1-(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-1-(tetrahidro-pirano-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-1-(5'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 40 rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 rac-[(3S,4R)-1-(5'-acetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 45 rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-1-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(6'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-carbonil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 50 rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(6-metoxi-piridazin-3-il)-piperidina-4-carbonil]-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo  
 rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-1-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoil]-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo
6. Un compuesto de la fórmula Ia, incluido en la fórmula I de la reivindicación 1,



en la que:  
R<sup>1</sup> es

5



X es NR u O;

R es -C(O)-alquilo C<sub>1-7</sub>, -C(O)-cicloalquilo sustituido por alquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo o es fenilo, piridinilo o piridazinilo, dichos fenilo, piridinilo y piridazinilo pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, ciano, -C(O)-alquilo C<sub>1-7</sub>, halógeno o alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido por halógeno;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-7</sub> o alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido por halógeno;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>;

dichos R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> no son simultáneamente hidrógeno ni alquilo C<sub>1-7</sub>;

R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub>;

R<sup>6</sup> halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido por halógeno, S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub> o ciano;

o las sales farmacéuticamente activas, las formas estereoisoméricas, incluidos los diastereoisómeros y los enantiómeros individuales de los compuestos de la fórmula I así como las mezclas racémicas y no racémicas de los mismos.

7. Un compuesto de la fórmula la según la reivindicación 6, en el que X es NR.

8. Un compuesto de la fórmula la según la reivindicación 7, dichos compuestos son:

rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutiril-piperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-ciclohexil-piperidina-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

rac-[(3R,4S)-1-(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidina-4-carbonil]-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-(5'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(4-ciano-fenil)-piperidina-4-carbonil]-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

rac-[(3R,4S)-1-(5'-acetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-fluor-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-(5'-trifluormetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(6'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

rac-((3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(6-metoxi-piridazin-3-il)-piperidina-4-carbonil]-3-metil-pirrolidin-3-il)-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

rac-((3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidina-4-carbonil]-pirrolidin-3-il)-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

5 rac-((3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(4-ciano-fenil)-piperidina-4-carbonil]-4-metil-pirrolidin-3-il)-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-fluor-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

10 rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-isobutilil-piperidina-4-carbonil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-l-(l-ciclohexil-piperidina-4-carbonil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

rac-[(3S,4R)-1-(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-l-(5'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

15 rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

rac-[(3S,4R)-1-(5'-acetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

20 rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-l-(5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-l-(5'-trifluormetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(6'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-carbonil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo o

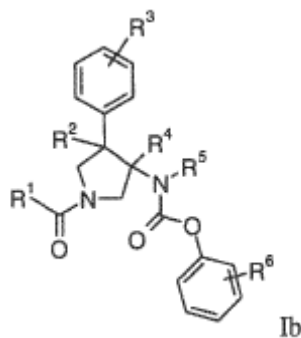
25 rac-((3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(6-metoxi-piridazin-3-il)-piperidina-4-carbonil]-4-metil-pirrolidin-3-il)-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo.

9. Un compuesto de la fórmula la según la reivindicación 6, en el que X es O.

30 10. Un compuesto de la fórmula la según la reivindicación 9, dichos compuestos son:

rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-(tetrahidro-pirano-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo o  
rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-1-(tetrahidro-pirano-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo.

35 11. Un compuesto de la fórmula Ib, incluido en la fórmula I de la reivindicación 1,



en la que:

40 R<sup>1</sup> es fenilo, piridinilo o piridazinilo, dichos fenilo, piridinilo y piridazinilo pueden estar opcionalmente sustituidos por ciano, alquilo C<sub>1-7</sub>, fenilo sustituido por halógeno, [1,2,4]oxadiazol-3-ilo sustituido por alquilo C<sub>1-7</sub> o por 2-oxo-piperidin-1-ilo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>;

45 R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-7</sub> o alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido por halógeno;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>;

dichos R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> no son simultáneamente hidrógeno ni alquilo C<sub>1-7</sub>;

R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub>;

50 R<sup>6</sup> halógeno, hidroxí, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido por halógeno, S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub> o ciano;

o las sales farmacéuticamente activas, las formas estereoisoméricas, incluidos los diastereoisómeros y los enantiómeros individuales de los compuestos de la fórmula I así como las mezclas racémicas y no racémicas de los mismos.

5 12. Un compuesto de la fórmula Ib según la reivindicación 11, dichos compuestos son:

rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(4-ciano-benzoil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluorfenilo

rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-(6-metil-piridazina-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

10 rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(6-ciano-piridina-3-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(4'-fluor-bifenil-4-carbonil)-3-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoil]-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

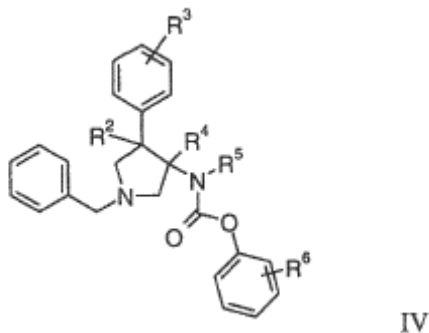
rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoil]-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo

15 rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(4-ciano-benzoil)-4-metil-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluorfenilo o

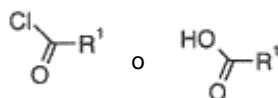
rac-[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-1-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoil]-pirrolidin-3-il]-metil-carbamato de 4-fluor-fenilo.

13. Un proceso de obtención de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, dicho proceso consiste en desproteger un compuesto de la fórmula:

20

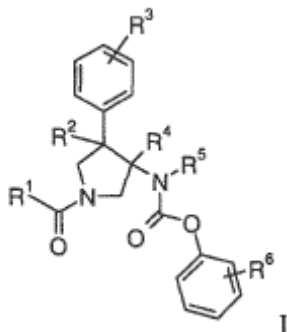


del modo habitual y condensarlo con un compuesto de fórmula



25

para obtener un compuesto de la fórmula:



30

en las que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen los significados definidos en la reivindicación 1, y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12 para el uso de sustancia terapéuticamente activa.

35

15. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12 y un vehículo terapéuticamente inerte.

5 16. El uso de un compuesto reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la depresión, del dolor, de la sicosis, de la enfermedad de Parkinson, de la esquizofrenia, de la ansiedad o del trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).

10 17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 -12 para el tratamiento de la depresión, del dolor, de la sicosis, de la enfermedad de Parkinson, de la esquizofrenia, de la ansiedad o del trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).