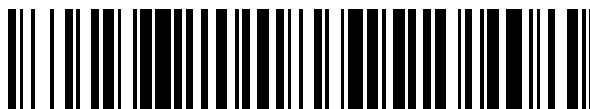


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 370**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.07.2011** **E 11728862 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.12.2014** **EP 2590963**

54 Título: **Derivados (3-metilpirrolidín-3-il)metil-piridinil éter y su uso como antagonistas del receptor NK-3**

30 Prioridad:

07.07.2010 EP 10168688

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

09.02.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

NETTEKOVEN, MATTHIAS;
RATNI, HASANE y
VIFIAN, WALTER

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

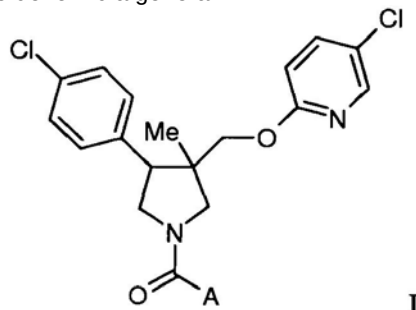
ES 2 528 370 T3

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

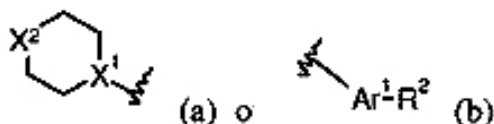
Derivados (3-metilpirrolidín-3-il)metil-piridinil éter y su uso como antagonistas del receptor NK-3

5 La invención se refiere a un compuesto de fórmula general:



en la que:

A se selecciona de entre el grupo (a), (b) o (c):



10 o es cicloalquilo, sustituido opcionalmente con alquilo inferior (c),

- Ar¹ es fenilo o un heteroarilo de seis elementos,
X¹ es N o CH;
15 X² es N-R¹ o O,
R¹ es S(O)₂-alquilo inferior, C(O)-cicloalquilo sustituido con alquilo inferior, o es C(O)-alquilo inferior, alquilo inferior, ciano, cicloalquilo o es un heteroarilo de seis elementos sustituido con alquilo inferior, ciano, C(O)-alquilo inferior, halógeno, alquilo inferior sustituido con halógeno o alcoxi inferior, o es fenilo sustituido con ciano o halógeno,
20 R² es alquilo inferior, halógeno, pirazolilo, 3-metil-[1,2,4]oxazolilo, 5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, piridilo sustituido con ciano o es fenilo sustituido con halógeno, o es ciano, alcoxi inferior o es piperidín-2-ona,

o a sales farmacéuticamente activas, formas estereoisoméricas, incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros individuales del compuesto de fórmula I, así como mezclas racémicas y no racémicas de los mismos.

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

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

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

40 La esquizofrenia es uno de los trastornos neuropsiquiátricos principales, caracterizado por un deterioro mental grave y crónico. Esta devastadora enfermedad afecta a aproximadamente 1% de la población mundial. Los síntomas se inician en la adultez temprana y les sigue un periodo de disfunción interpersonal y social. La esquizofrenia se manifiesta como alucinaciones auditivas y visuales, paranoia, delirios (síntomas positivos), embotamiento afectivo, depresión, anhedonia, pobreza del habla, déficits de la memoria y de la atención, así como retraimiento social (síntomas negativos).

Durante décadas, los científicos y médicos clínicos han intentado descubrir un agente ideal para el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia. Sin embargo, la complejidad de los trastornos, debido al amplio abanico de síntomas, ha dificultado estos esfuerzos. No existen características focales específicas para el diagnóstico de la esquizofrenia y no existe ningún síntoma individual presente consistentemente en todos los pacientes. En consecuencia, se ha debatido el diagnóstico de la esquizofrenia como trastorno individual o como un grupo de diversos trastornos, aunque todavía no se ha resuelto la cuestión. La dificultad principal durante el desarrollo de un nuevo fármaco para la esquizofrenia es la falta de conocimiento sobre la causa y naturaleza de esta enfermedad. Se han propuesto algunas hipótesis neuroquímicas basándose en estudios farmacológicos para racionalizar el desarrollo de una terapia: las hipótesis de la dopamina, de la serotonina y del glutamato. Sin embargo, la consideración de la complejidad de la esquizofrenia podría exigir un perfil de afinidad multirreceptor apropiado para la eficacia contra los signos y síntomas positivos y negativos. Además, un fármaco ideal contra la esquizofrenia preferentemente presentaría una dosis baja que permitiese la dosificación de una vez al día, debido al bajo cumplimiento de los pacientes esquizofrénicos.

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

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

Los objetivos de la presente invención son nuevos compuestos de fórmula I, la preparación de los mismos, medicamentos basados en un compuesto según la invención y la producción de los mismos, así como los compuestos de fórmula I para la utilización en el control o la prevención de enfermedades tales como la depresión, el dolor, los trastornos bipolares, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

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

Las definiciones siguientes de los términos generales utilizados en la presente descripción se aplican con independencia de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación.

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

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

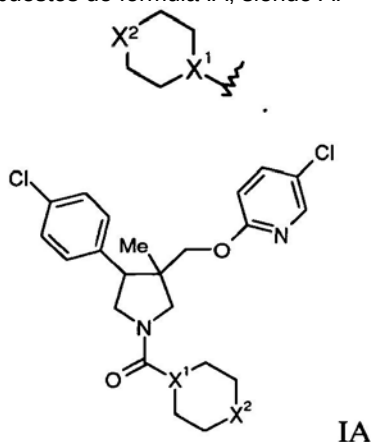
El término "halógeno" se refiere a cloro, yodo, flúor y bromo.

La expresión "heteroarilo de seis elementos" se refiere a un radical hidrocarburo aromático cíclico que contiene por lo menos un N-heteroátomo, por ejemplo piridinilo piridazinilo.

La expresión "sales de adición farmacéuticamente aceptables" comprende sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido

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

Una realización de la invención son compuestos de fórmula IA, siendo A:



X¹ es N o CH;

X² es N-R¹ o O,

R¹ es S(O)₂-alquilo inferior, C(O)-cicloalquilo sustituido con alquilo inferior, o es C(O)-alquilo inferior, alquilo inferior, ciano, cicloalquilo o es un heteroarilo de seis elementos sustituido con alquilo inferior, ciano, C(O)-alquilo inferior, halógeno, alquilo inferior sustituido con halógeno o alcoxi inferior, o es fenilo sustituido con ciano o halógeno,

o a sales farmacéuticamente activas, formas estereoisoméricas, incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros individuales del compuesto de fórmula I, así como mezclas racémicas y no racémicas de los mismos, por ejemplo los compuestos siguientes:

[(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazín-1-il)-metanona,

[(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-il]-metanona,

[(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(tetrahydro-pirán-4-il)-metanona,

1-{4-[(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-etanona,

[(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(1-isobutil-piperidín-4-il)-metanona,

1-{4-[(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-2-metil-propán-1-ona,

[(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(1-ciclohexil-piperidín-4-il)-metanona,

[(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(5'-metil-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridín-4-il)-metanona,

4-[(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridín-5'-carbonitrilo,

4-{4-[(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-benzonitrilo,

1-{4-[(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridín-5'-il}-etanona,

[(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridín-4-il)-metanona,

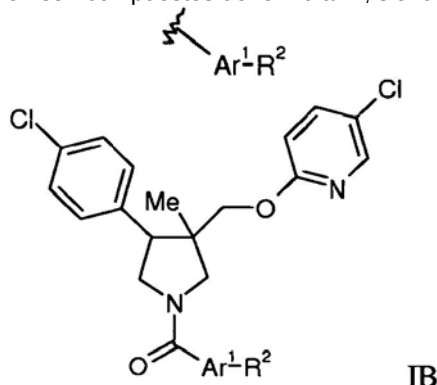
[(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(5'-cloro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridín-4-il)-metanona,

[(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridín-4-il)-metanona,

4-[(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipiridín-6'-carbonitrilo o

[(3R,4R)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-[1-(6-metoxi-piridazín-3-il)-piperidín-4-il]-metanona.

Una realización adicional de la invención son compuestos de fórmula IB, siendo B:



Ar¹ es fenilo o un heteroarilo de seis elementos,
R² es alquilo inferior, halógeno, pirazolilo, 3-metil-[1,2,4]oxazolilo, 5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, piridilo sustituido con ciano o es fenilo sustituido con halógeno, o es ciano, alcoxi inferior o es piperidín-2-ona,

o a sales farmacéuticamente activas, formas estereoisoméricas, incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros individuales del compuesto de fórmula I, así como mezclas racémicas y no racémicas de los mismos, por ejemplo los compuestos siguientes:

[(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(6-metil-piridazín-4-il)-metanona,
[(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(1-metil-ciclopropil)-metanona,
[(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(6-pirazol-1-il-piridín-3-il)-metanona,
[(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenil)-metanona,
4-[(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidíne-1-carbonil]-benzonitrilo,
[(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(6-metoxi-piridín-3-il)-metanona,
5-[(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidíne-1-carbonil]-piridín-2-carbonitrilo,
[(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-metanona,
[(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil)-metanona o
1-[4-[(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-carbonil]-fenil]-piperidín-2-ona.

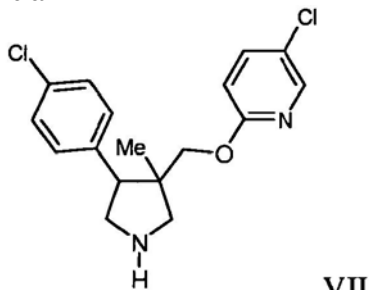
Una realización adicional de la invención son compuestos de fórmula I, en la que A es cicloalquilo, sustituido opcionalmente con alquilo inferior (c).

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

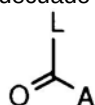
Los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante los métodos proporcionados posteriormente, mediante los métodos proporcionados en los ejemplos o mediante métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para las etapas de reacción individuales son conocidas por el experto en la materia.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

Los presentes compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden prepararse mediante métodos conocidos de la técnica, por ejemplo mediante el procedimiento descrito a continuación, que comprende:

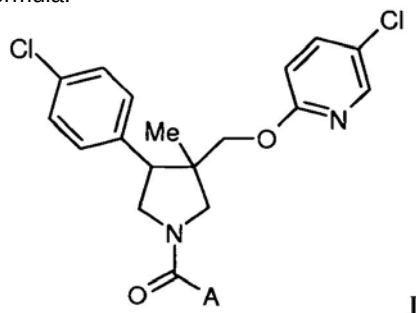
- 5 a) acoplar un compuesto de fórmula:



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



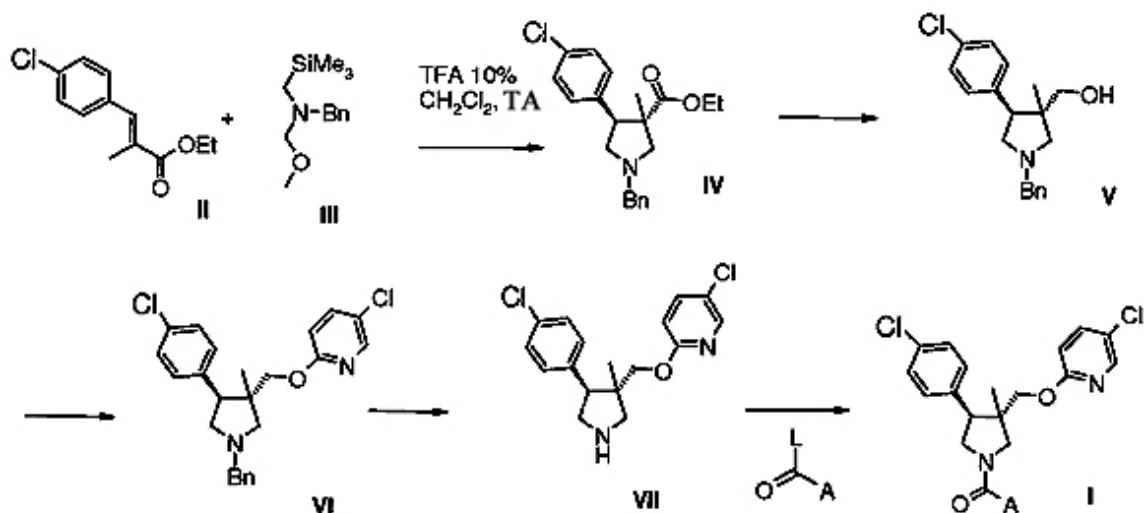
10 en la que L es halógeno o hidroxilo, formando un compuesto de fórmula:



en la que el grupo A ha sido indicado anteriormente, y, si se desea, convertir los compuestos de fórmula I en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Esquema 1

Preparación de derivados de fórmula I



Las pirrolidinas 3,4-disustituidas **IV** se preparan mediante una cicloadición 1,3-dipolar estereoespecífica entre etil-éster de ácido (E)-2-metil-3-fenil-acrílico **II** y la azometinilida generada *in situ* a partir de N-(metoximetil)-N-(fenilmetil)-N-(trimetilsilil)metilamina **III** en presencia de una cantidad catalítica de ácido, tal como TFA. Los derivados etil-éster de ácido (E)-2-metil-3-fenil-acrílico fenil-sustituidos **II** se encuentran disponibles comercialmente o se preparan según un procedimiento general descrito en la literatura (por ejemplo J. Org. Chem. 31(12):4043-7, 1966). La reducción de la fracción éster utilizando condiciones estándares, por ejemplo LiAlH_4 , rinde el alcohol **V**. Una reacción de Mitsunobu estándar con, por ejemplo, un fenol, piridinol o pirimidinol proporciona el éter arílico **VI**. Alternativamente, una reacción de sustitución aromática nucleofílica con un derivado 2-fluoro- ó 2-cloro-piridina sustituido también proporciona el éter arílico **VI**. A continuación se lleva a cabo una N-desbencilación selectiva utilizando varios procedimientos conocidos que son compatibles con los patrones de sustitución de los anillos aromáticos, proporcionando **VII**. Un acoplamiento con un cloruro de ácido, ácido carboxílico o cloruro de carbamoilo adecuado utilizando métodos conocidos proporciona **I**.

Abreviaturas:

CH_2Cl_2 = diclorometano,
 DMAP = dimetilaminopiridina,
 HOBt = hidrato de 1-hidroxi-benzotriazol,
 EDC = hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida,
 Et_3N = trietilamina,
 EtOAc = acetato de etilo,
 H = hexano,
 TA = temperatura ambiente,
 PPh_3 = trifenilfosfina,
 DBAD = azodicarboxilato de di-*tert*-butilo

Procedimiento general I

Acoplamiento de amida (pirrolidina **VII** y ácido carboxílico)

A una solución bajo agitación de un derivado de ácido carboxílico (disponible comercialmente o conocido de la literatura) (1 mmol) en 10 ml de CH_2Cl_2 se añadió (1,3 mmoles) de EDC, (1,3 mmoles) de HOBt y Et_3N (1,3 mmoles). Tras una hora a TA, se añadió un intermediario pirrolidina de fórmula general (**VII**). La mezcla se agitó a TA durante la noche y después se vertió en agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo vacío. La cromatografía flash o la HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título.

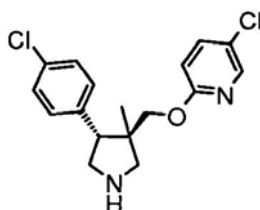
Procedimiento general II

Acoplamiento entre una pirrolidina de fórmula **VII** y un cloruro de ácido o cloruro de carbamoilo

Una solución de la pirrolidina (1 mmol) de fórmula (**VII**) en CH_2Cl_2 (10 ml) se trató con Et_3N (1,2 mmoles) y un cloruro de ácido o cloruro de carbamoilo (1,2 mmoles) y se agitó a TA durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo vacío. La purificación mediante HPLC preparativa rindió el compuesto del título.

Descripción de intermediarios pirrolidina de fórmula **VII**

Pirrolidina **VII-1** 5-cloro-2-[(3RS,4RS)-4-(4-clorofenil)-3-metil-pirrolidín-3-ilmetoxi]-piridina



a) Etil-éster de ácido (3RS,4RS)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-3-metil-pirrolidín-3-carboxílico

Una solución de N-(metoximetil)-N-(fenilmetil)-N-(trimetilsilil)metilamina (1,55 g, 6,54 mmoles) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadió gota a gota, durante un periodo de 30 minutos, a una solución bajo agitación de etil-éster de ácido (E)-3-(4-clorofenil)-2-metil-acrílico (1,00 g, 4,45 mmoles; preparación descrita en J. Org. Chem. 31: 4043-4047, 1966) y ácido

trifluoroacético (0,034 ml, 0,44 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml) a 0°C . Se retiró el baño de hielo y la solución se agitó a 25°C durante 24 h adicionales. A continuación, se concentró y se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2 , EtOAc/H 1:8), proporcionando 0,85 g (54%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. EM-EP m/e: 358,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

b) [(3RS,4RS)-1-Bencil-4-(4-clorofenil)-3-metil-pirrolidín-3-il]-metanol

A una solución bajo agitación de etil-éster de ácido (3RS,4RS)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-3-metilpirrolidín-3-carboxílico (5,75 g, 16,7 mmoles) en THF (200 ml) a 0°C , se añadió por partes LiAlH_4 (381 mg, 10,0 mmoles) durante 20 minutos. Tras una hora a dicha temperatura, la mezcla de reacción se desactivó cuidadosamente mediante la adición de agua helada, seguido de una solución acuosa de NaHCO_3 . Se extrajo el producto con EtOAc varias veces, las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre Na_2SO_4 y la purificación mediante cromatografía de columna (SiO_2 , EtOAc/H 1:4 a 1:1) rindió el producto del título (4,0 g, 76%) en forma de un aceite viscoso incoloro. EM-EP m/e: 316,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

c) 2-[(3RS,4RS)-1-Bencil-4-(4-clorofenil)-3-metil-pirrolidín-3-ilmetoxi]-5-cloro-piridina

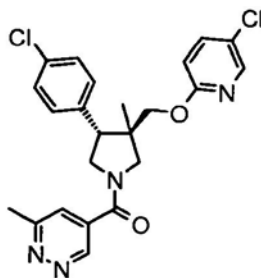
A una solución bajo agitación de [(3RS,4RS)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-3-metil-pirrolidín-3-il]-metanol (4,0 g, 12,7 mmoles) en DMF (60 ml) a TA, se añadió NaH (608 mg, al 60%, 15,2 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 30 minutos, después se enfrió hasta la TA antes de añadir 2-bromo-5-cloropiridina (3,66 g, 19,0 mmoles). La solución parduzca resultante se agitó durante la noche a 60°C y después se concentró en alto vacío. Se introdujeron los residuos en EtOAc y se lavaron con agua. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y una purificación mediante cromatografía de columna proporcionó 3,90 g (72%) del producto del título en forma de un aceite viscoso. EM-EP m/e: 427,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

d) 5-Cloro-2-[(3RS,4RS)-4-(4-clorofenil)-3-metil-pirrolidín-3-ilmetoxi]-piridina

A una solución bajo agitación de 2-[(3RS,4RS)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-3-metil-pirrolidín-3-ilmetoxi]-5-cloro-piridina (0,70 g, 1,64 mmoles) en tolueno (10 ml) a TA, se añadió clorofornato de 1-cloroetilo (0,229 ml, 2,12 mmoles) y $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,36 ml, 2,12 mmoles). Tras 3 horas, se eliminaron todos los volátiles en alto vacío y el residuo se disolvió en MeOH (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 horas y después se concentró en alto vacío. La cromatografía de columna (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1) proporcionó 595 mg (97%) del producto del título en forma de espuma blanca. EM-EP m/e: 337,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 1

[(3RS,4RS)-4-(4-Cloro-fenil)-3-(5-cloropiridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(6-metil-piridazín-4-il)-metanona

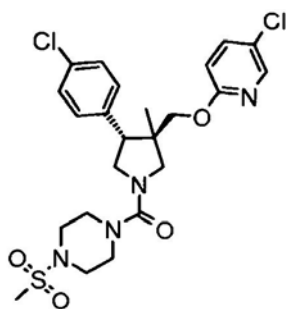


Acoplamiento de amida según el procedimiento general I:

- Intermediario pirrolidina: 5-cloro-2-[(3RS,4RS)-4-(4-clorofenil)-3-metil-pirrolidín-3-ilmetoxi]-piridina (**VII-1**),
 - Ácido carboxílico: ácido 6-metil-piridazín-4-carboxílico (preparación descrita en el documento nº WO2009/019163),
- EM-EP m/e: 457,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 2

[(3RS,4RS)-4-(4-Cloro-fenil)-3-(5-cloropiridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazín-1-il)-metanona

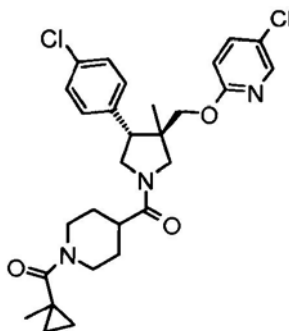


Acoplamiento según el procedimiento general II:

- 5 - Intermediario pirrolidina: 5-cloro-2-[(3RS,4RS)-4-(4-clorofenil)-3-metil-pirrolidín-3-ilmetoxi]-piridina (**VII-1**),
 - Cloruro de carbamoilo: cloruro de 4-metanosulfonil-piperazín-1-carbonilo (preparación descrita en el documento nº WO2008/128891),
 EM-EP m/e: 527,3 (M+H⁺).

10 Ejemplo 3

[(3RS,4RS)-4-(4-Cloro-fenil)-3-(5-cloropiridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-il]-metanona

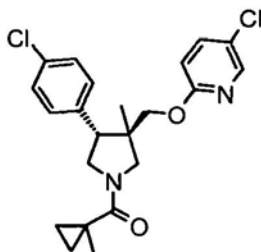


Acoplamiento de amida según el procedimiento general I:

- 15 - Intermediario pirrolidina: 5-cloro-2-[(3RS,4RS)-4-(4-clorofenil)-3-metil-pirrolidín-3-ilmetoxi]-piridina (**VII-1**),
 - Ácido carboxílico: ácido 1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carboxílico (preparación descrita en el documento nº US2009/306043),
 EM-EP m/e: 530,1 (M+H⁺).

20 Ejemplo 4

25 **[(3RS,4RS)-4-(4-Cloro-fenil)-3-(5-cloropiridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropil)-metanona**

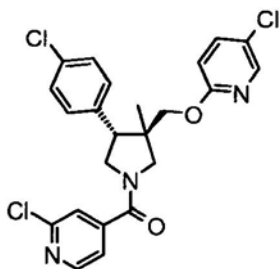


Acoplamiento de amida según el procedimiento general I:

- 30 - Intermediario pirrolidina: 5-cloro-2-[(3RS,4RS)-4-(4-clorofenil)-3-metil-pirrolidín-3-ilmetoxi]-piridina (**VII-1**),
 - Ácido carboxílico: ácido 1-metil-ciclopropanocarbónico (disponible comercialmente),
 EM-EP m/e: 419,2 (M+H⁺).

Ejemplo 5

[(3RS,4RS)-4-(4-Cloro-fenil)-3-(5-cloropiridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(1-metil-ciclopropil)-metanona



5

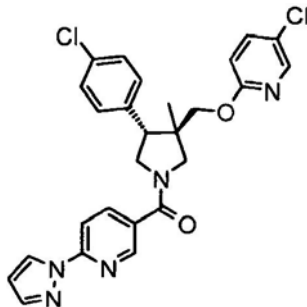
Acoplamiento de amida según el procedimiento general I:

- Intermediario pirrolidina: 5-cloro-2-[(3RS,4RS)-4-(4-clorofenil)-3-metil-pirrolidín-3-ilmetoxi]-piridina (**VII-1**),
 - Ácido carboxílico: ácido 2-cloro-isonicotínico (disponible comercialmente),
- EM-EP m/e: 478,1 (M+H⁺).

10

Ejemplo 6

[(3RS,4RS)-4-(4-Cloro-fenil)-3-(5-cloropiridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(6-pirazol-1-il-piridín-3-il)-metanona



15

Acoplamiento de amida según el procedimiento general I:

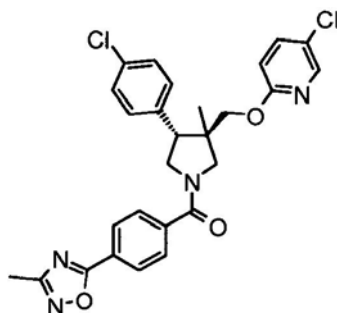
- Intermediario pirrolidina: 5-cloro-2-[(3RS,4RS)-4-(4-clorofenil)-3-metil-pirrolidín-3-ilmetoxi]-piridina (**VII-1**),
 - Ácido carboxílico: ácido 6-pirazol-1-il-nicotínico (disponible comercialmente),
- EM-EP m/e: 508,2 (M+H⁺).

20

Ejemplo 7

[(3RS,4RS)-4-(4-Cloro-fenil)-3-(5-cloropiridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenil]-metanona

25



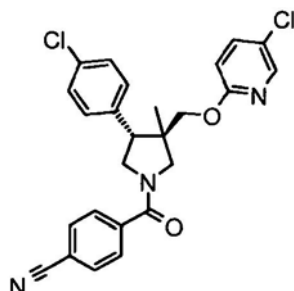
Acoplamiento de amida según el procedimiento general I:

- Intermediario pirrolidina: 5-cloro-2-[(3RS,4RS)-4-(4-clorofenil)-3-metil-pirrolidín-3-ilmetoxi]-piridina (**VII-1**),
 - Ácido carboxílico: Ácido 4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzoico (disponible comercialmente),
- EM-EP m/e: 523,4 (M+H⁺).

30

Ejemplo 8

4-[(3RS,4RS)-4-(4-Cloro-fenil)-3-(5-cloropiridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-carbonil]-benzonitrilo



5

Acoplamiento según el procedimiento general II:

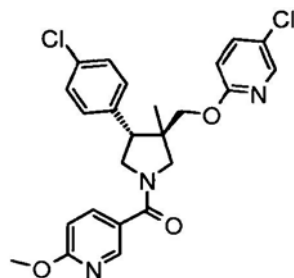
- Intermediario pirrolidina: 5-cloro-2-[(3RS,4RS)-4-(4-clorofenil)-3-metil-pirrolidín-3-ilmetoxi]-piridina (**VII-1**),
- Cloruro de ácido: cloruro de 4-ciano-benzoilo (disponible comercialmente),

EM-EP m/e: 466,2 (M+H⁺).

10

Ejemplo 9

[(3RS,4RS)-4-(4-Cloro-fenil)-3-(5-cloropiridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(6-metoxi-piridín-3-il)-metanona



15

Acoplamiento de amida según el procedimiento general I:

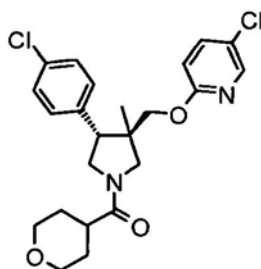
- Intermediario pirrolidina: 5-cloro-2-[(3RS,4RS)-4-(4-clorofenil)-3-metil-pirrolidín-3-ilmetoxi]-piridina (**VII-1**),
- Ácido carboxílico: ácido 6-metoxi-nicotínico (disponible comercialmente),

EM-EP m/e: 472,3 (M+H⁺).

20

Ejemplo 10

[(3RS,4RS)-4-(4-Cloro-fenil)-3-(5-cloropiridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(tetrahidro-pirán-4-il)-metanona



25

Acoplamiento según el procedimiento general II:

- Intermediario pirrolidina: 5-cloro-2-[(3RS,4RS)-4-(4-clorofenil)-3-metil-pirrolidín-3-ilmetoxi]-piridina (**VII-1**),
- Cloruro de ácido: cloruro de tetrahidro-pirán-4-carbonilo (disponible comercialmente),

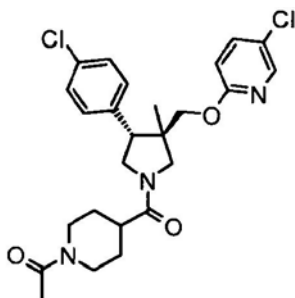
EM-EP m/e: 449,2 (M+H⁺).

30

Ejemplo 11

1-{4-[(3RS,4RS)-4-(4-Cloro-fenil)-3-(5-cloropiridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-etanona

35

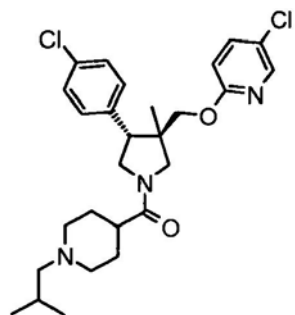


Acoplamiento de amida según el procedimiento general I:

- Intermediario pirrolidina: 5-cloro-2-[(3RS,4RS)-4-(4-clorofenil)-3-metil-pirrolidín-3-ilmetoxi]-piridina (**VII-1**),
 - Ácido carboxílico: ácido 1-acetil-piperidín-4-carboxílico (disponible comercialmente),
- EM-EP m/e: 490,2 (M+H⁺).

Ejemplo 12

[(3RS,4RS)-4-(4-Cloro-fenil)-3-(5-cloropiridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(1-isobutil-piperidín-4-il)-metanona

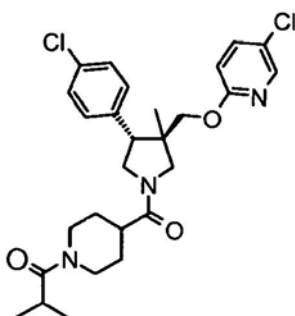


Acoplamiento de amida según el procedimiento general I:

- Intermediario pirrolidina: 5-cloro-2-[(3RS,4RS)-4-(4-clorofenil)-3-metil-pirrolidín-3-ilmetoxi]-piridina (**VII-1**),
 - Ácido carboxílico: ácido 1-isobutil-piperidín-4-carboxílico (disponible comercialmente),
- EM-EP m/e: 504,2 (M+H⁺).

Ejemplo 13

1-{4-[(3RS,4RS)-4-(4-Cloro-fenil)-3-(5-cloropiridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-2-metil-propán-1-ona

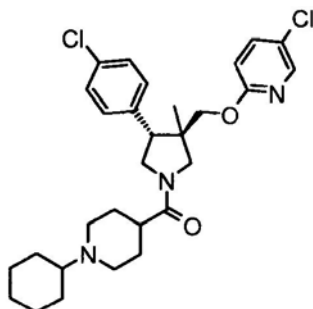


Acoplamiento de amida según el procedimiento general I:

- Intermediario pirrolidina: 5-cloro-2-[(3RS,4RS)-4-(4-clorofenil)-3-metil-pirrolidín-3-ilmetoxi]-piridina (**VII-1**),
 - Ácido carboxílico: ácido 1-isobutil-piperidín-4-carboxílico (disponible comercialmente),
- EM-EP m/e: 518,5 (M+H⁺).

Ejemplo 14

[(3RS,4RS)-4-(4-Cloro-fenil)-3-(5-cloropiridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(1-ciclohexil-piperidín-4-il)-metanona

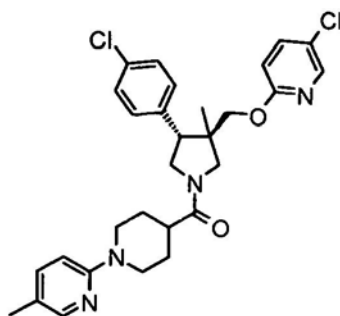


5 Acoplamiento de amida según el procedimiento general I:

- Intermediario pirrolidina: 5-cloro-2-[(3RS,4RS)-4-(4-clorofenil)-3-metil-pirrolidín-3-ilmetoxi]-piridina (**VII-1**),
 - Ácido carboxílico: ácido 1-ciclohexil-piperidín-4-carboxílico (disponible comercialmente),
- EM-EP m/e: 530,2 (M+H⁺).

10 Ejemplo 15

[(3RS,4RS)-4-(4-Cloro-fenil)-3-(5-cloropiridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(5'-metil-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-metanona



15

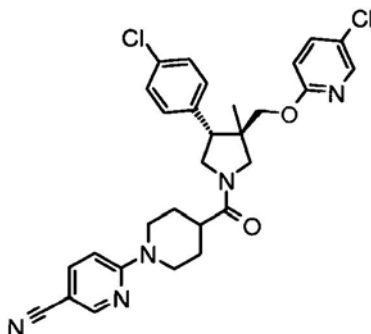
Acoplamiento de amida según el procedimiento general I:

- Intermediario pirrolidina: 5-cloro-2-[(3RS,4RS)-4-(4-clorofenil)-3-metil-pirrolidín-3-ilmetoxi]-piridina (**VII-1**),
 - Ácido carboxílico: ácido 5'-metil-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico (disponible comercialmente),
- EM-EP m/e: 539,4 (M+H⁺).

20

Ejemplo 16

4-[(3RS,4RS)-4-(4-Cloro-fenil)-3-(5-cloropiridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo



25

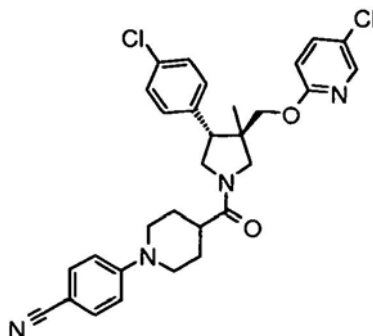
Acoplamiento de amida según el procedimiento general I:

- Intermediario pirrolidina: 5-cloro-2-[(3RS,4RS)-4-(4-clorofenil)-3-metil-pirrolidín-3-ilmetoxi]-piridina (**VII-1**),
 - Ácido carboxílico: ácido 5'-ciano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico (disponible comercialmente),
- EM-EP m/e: 550,3 (M+H⁺).

30

Ejemplo 17

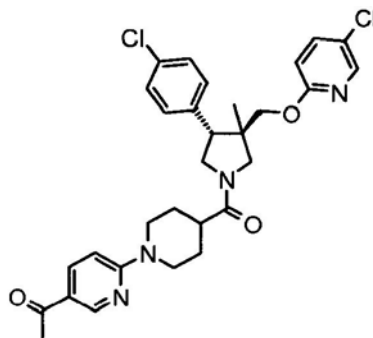
4-{4-[(3RS,4RS)-4-(4-Cloro-fenil)-3-(5-cloropiridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-benzonitrilo



- 5 Acoplamiento de amida según el procedimiento general I:
- Intermediario pirrolidina: 5-cloro-2-[(3RS,4RS)-4-(4-clorofenil)-3-metil-pirrolidín-3-ilmetoxi]-piridina (**VII-1**),
 - Ácido carboxílico: ácido 1-(4-ciano-fenil)-piperidín-4-carboxílico (disponible comercialmente),
- EM-EP m/e: 549,4 (M+H⁺).

10 Ejemplo 18

1-{4-[(3RS,4RS)-4-(4-Cloro-fenil)-3-(5-cloropiridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il}-etanona



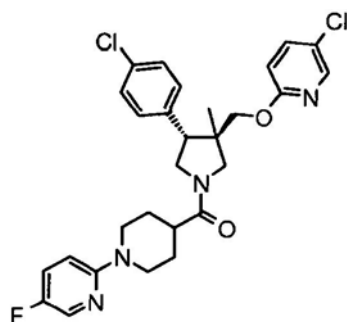
- 15 Acoplamiento de amida según el procedimiento general I:
- Intermediario pirrolidina: 5-cloro-2-[(3RS,4RS)-4-(4-clorofenil)-3-metil-pirrolidín-3-ilmetoxi]-piridina (**VII-1**),
 - Ácido carboxílico: ácido 5'-acetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico (preparación descrita posteriormente en la presente memoria),
- 20 EM-EP m/e: 567,4 (M+H⁺).

Preparación de ácido 5'-acetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico:

- 25 Primera etapa: a una solución bajo agitación de etil-éster de ácido piperidín-4-carboxílico (12,6 g, 0,080 moles) en CH₃CN (250 moles), se añadió iPr₂Net (33,7 ml, 0,193 moles) y 1-(6-cloropiridín-3-il)-etanona (10 g, 0,064 moles). Se calentó la mezcla de reacción bajo reflujo durante la noche y después se evaporaron los volátiles en alto vacío. La cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/heptano, 1:9 a 1:1) rindió 15,9 g (89%) de etil-éster de ácido 5'-acetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico en forma de un aceite amarillo. EM-EP m/e: 277,2 (M+H⁺).
- 30 Segunda etapa: a una solución bajo agitación de etil-éster de ácido 5'-acetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico (15,8 g, 0,057 moles) en THF (75 ml), H₂O (75 ml) y MeOH (8 ml) se añadió LiOH·H₂O (2,64 g, 0,0629 moles). Se continuó la agitación durante la noche a TA antes de eliminar el solvente orgánico bajo vacío. Se ajustó el pH a 5 con ácido acético y el precipitado blanco se separó mediante filtración y se secó, rindiendo 13 g (92%) de ácido 5'-acetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico. EM-EP m/e: 249,2 (M-H⁺)
- 35

Ejemplo 19

- 40 **[(3RS,4RS)-4-(4-Cloro-fenil)-3-(5-cloropiridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-metanona**



Acoplamiento de amida según el procedimiento general I:

- Intermediario pirrolidina: 5-cloro-2-[(3RS,4RS)-4-(4-clorofenil)-3-metil-pirrolidín-3-ilmetoxi]-piridina (**VII-1**),
- Ácido carboxílico: ácido 5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico (preparación descrita posteriormente en la presente memoria),
EM-EP m/e: 543,3 (M+H⁺).

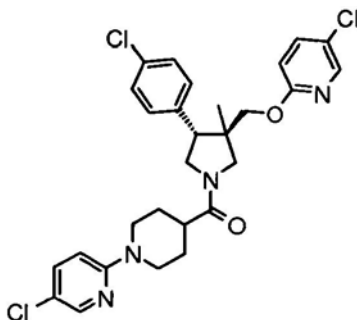
Preparación de ácido 5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico:

Primeras etapas: a una solución bajo agitación de etil-éster de ácido piperidín-4-carboxílico (14,3 g, 0,091 moles) y 2-cloro-5-fluoropiridina (10 g, 0,076 moles) en tolueno (100 moles) se añadió NaOtBu (8,77 g, 0,091 moles), BINAP (1,42 g, 2,28 mmoles) y tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0) (1,39 g, 1,52 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 75°C durante 2 horas, se enfrió hasta la TA y se diluyó con AcOEt (100 ml) y H₂O (100 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/heptano, 1:9 a 1:1) rindió 12,5 g (65%) de etil-éster de ácido 5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico en forma de un aceite amarillo. EM-EP m/e: 253,3 (M+H⁺).

Segunda etapa: a una solución bajo agitación de etil-éster de ácido 5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico (12,5 g, 0,0495 moles) en THF (60 ml), H₂O (60 ml) y MeOH (6 ml) se añadió LiOH·H₂O (2,6 g, 0,0172 moles). Se continuó la agitación durante la noche a TA antes de eliminar el solvente orgánico bajo vacío. Se ajustó el pH a 5 con ácido acético y el precipitado blanco se separó mediante filtración y se secó, rindiendo 9,2 g (83%) de ácido 5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico. EM-EP m/e: 223,1 (M-H⁺).

Ejemplo 20

[(3RS,4RS)-4-(4-Cloro-fenil)-3-(5-cloropiridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-metanona

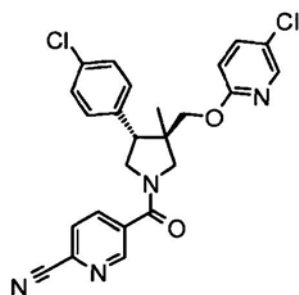


Acoplamiento de amida según el procedimiento general I:

- Intermediario pirrolidina: 5-cloro-2-[(3RS,4RS)-4-(4-clorofenil)-3-metil-pirrolidín-3-ilmetoxi]-piridina (**VII-1**),
- Ácido carboxílico: ácido 5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico (disponible comercialmente),
EM-EP m/e: 561,0 (M+H⁺).

Ejemplo 21

5-[(3RS,4RS)-4-(4-Cloro-fenil)-3-(5-cloropiridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-carbonil]-piridín-2-carbonitrilo

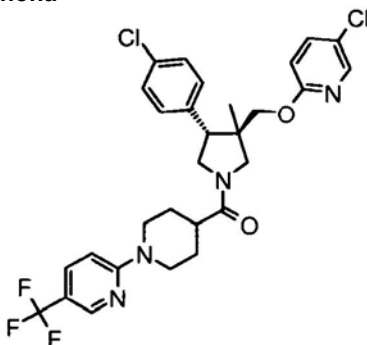


Acoplamiento de amida según el procedimiento general I:

- Intermediario pirrolidina: 5-cloro-2-[(3RS,4RS)-4-(4-clorofenil)-3-metil-pirrolidín-3-ilmetoxi]-piridina (**VII-1**),
 - Ácido carboxílico: ácido 6-ciano-nicotínico (disponible comercialmente),
- EM-EP m/e: 467,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 22

[(3RS,4RS)-4-(4-Cloro-fenil)-3-(5-cloropiridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-metanona

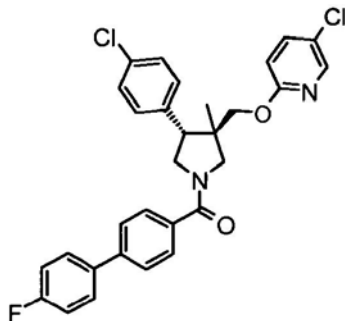


Acoplamiento de amida según el procedimiento general I:

- Intermediario pirrolidina: 5-cloro-2-[(3RS,4RS)-4-(4-clorofenil)-3-metil-pirrolidín-3-ilmetoxi]-piridina (**VII-1**),
 - Ácido carboxílico: ácido 5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico (disponible comercialmente),
- EM-EP m/e: 593,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 23

[(3RS,4RS)-4-(4-Cloro-fenil)-3-(5-cloropiridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-metanona

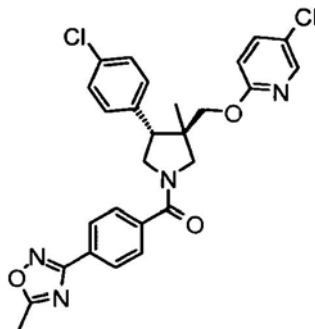


Acoplamiento de amida según el procedimiento general I:

- Intermediario pirrolidina: 5-cloro-2-[(3RS,4RS)-4-(4-clorofenil)-3-metil-pirrolidín-3-ilmetoxi]-piridina (**VII-1**),
 - Ácido carboxílico: available; ácido 5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico (disponible comercialmente),
- EM-EP m/e: 535,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 24

[(3RS,4RS)-4-(4-Cloro-fenil)-3-(5-cloropiridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-metanona

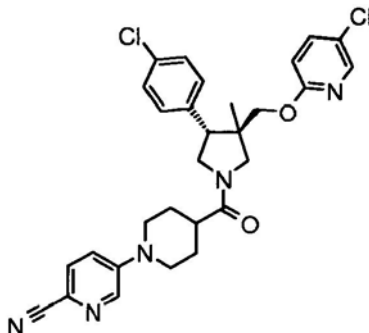


Acoplamiento de amida según el procedimiento general I:

- Intermediario pirrolidina: 5-cloro-2-[(3RS,4RS)-4-(4-clorofenil)-3-metil-pirrolidín-3-ilmetoxi]-piridina (**VII-1**),
 - Ácido carboxílico: Ácido 4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico (disponible comercialmente),
- EM-EP m/e: 523,3 (M+H⁺).

Ejemplo 25

4-[(3RS,4RS)-4-(4-Cloro-fenil)-3-(5-cloropiridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-carbonitrilo



Acoplamiento de amida según el procedimiento general I:

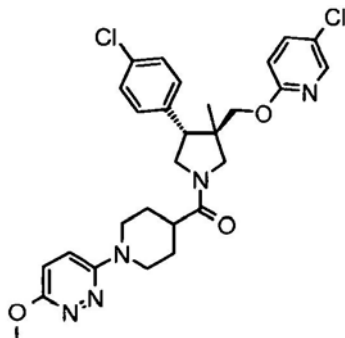
- Intermediario pirrolidina: 5-cloro-2-[(3RS,4RS)-4-(4-clorofenil)-3-metil-pirrolidín-3-ilmetoxi]-piridina (**VII-1**),
 - Ácido carboxílico: ácido 6'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-carboxílico (preparación descrita posteriormente en la presente memoria),
- EM-EP m/e: 550,3 (M+H⁺).

Preparación de ácido 6'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-carboxílico:

Primera etapa: a una solución bajo agitación de etil-éster de ácido piperidín-4-carboxílico (3,70 g, 23,5 mmoles) y 5-brom-piridín-2-carbonitrilo (3,66 g, 20 mmoles) en tolueno (50 moles) se añadió NaOtBu (2,31 g, 24,0 moles), BINAP (374 mg, 0,60 mmoles) y tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0) (366 mg, 0,40 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 75°C durante 1 hora, se enfrió hasta la TA y se diluyó con AcOEt (500 ml) y H₂O (50 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/heptano, 1:9 a 1:1) rindió 1,61 g (31%) de etil-éster de ácido 6'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-carboxílico en forma de un aceite amarillo. EM-EP m/e: 260,3 (M+H⁺).

Segunda etapa: a una solución bajo agitación de etil-éster de ácido 6'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-carboxílico (1,61 g, 6,20 mmoles) en THF (30 ml), H₂O (30 ml) y MeOH (3 ml) se añadió LiOH·H₂O (326 mg, 7,76 mmoles). Se continuó la agitación durante la noche a TA antes de eliminar el solvente orgánico bajo vacío. Se ajustó el pH a 5 con ácido acético y el producto se extrajo con EtOAc y se secó sobre Na₂SO₄. El sólido resultante se suspendió en heptano, se separó mediante filtración y se lavó con Et₂O frío, proporcionando 1,40 g (99%) de ácido 6'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-carboxílico. EM-EP m/e: 230,1 (M-H⁺).

Ejemplo 26

[(3RS,4RS)-4-(4-Cloro-fenil)-3-(5-cloropiridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-[1-(6-metoxi-piridazín-3-il)-piperidín-4-il]-metanona

5

Acoplamiento de amida según el procedimiento general I:

- Intermediario pirrolidina: 5-cloro-2-[(3RS,4RS)-4-(4-clorofenil)-3-metil-pirrolidín-3-ilmetoxi]-piridina (**VII-1**),
- Ácido carboxílico: ácido 1-(6-metoxi-piridazín-3-il)-piperidín-4-carboxílico (preparación descrita posteriormente en la presente memoria),

10

EM-EP m/e: 556,2 ($M+H^+$).

Preparación de ácido 1-(6-metoxi-piridazín-3-il)-piperidín-4-carboxílico:

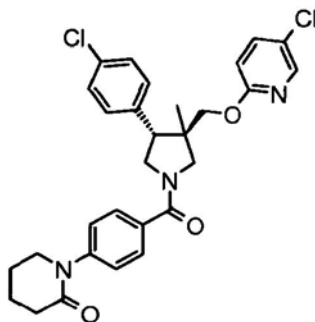
15

Primera etapa: a una solución bajo agitación de etil-éster de ácido piperidín-4-carboxílico (5,66 g, 36,0 mmoles) y 3-cloro-6-metoxi-piridazina (4,34 g, 30 mmoles) en tolueno (60 moles) se añadió NaOtBu (3,46 g, 36 mmoles), BINAP (560 mg, 0,90 mmoles) y tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0) (549 mg, 0,60 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 95°C durante 1 hora, se enfrió hasta la TA y se diluyó con AcOEt (500 ml) y H₂O (50 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/heptano, 1:9 a 1:1) rindió 3,20 g (34%) de etil-éster de ácido 1-(6-metoxi-piridazín-3-il)-piperidín-4-carboxílico en forma de un aceite amarillo. EM-EP m/e: 266,3 ($M+H^+$).

20

Segunda etapa: a una solución bajo agitación de etil-éster de ácido 1-(6-metoxi-piridazín-3-il)-piperidín-4-carboxílico (3,20 g, 12,06 mmoles) en THF (40 ml), H₂O (40 ml) y MeOH (4 ml) se añadió LiOH·H₂O (600 mg, 14,3 mmoles). Se continuó la agitación durante la noche a TA antes de eliminar el solvente orgánico bajo vacío. Se ajustó el pH a 5 con ácido acético y el producto se extrajo con EtOAc y se secó sobre Na₂SO₄. El sólido resultante se suspendió en heptano, se separó mediante filtración y se lavó con Et₂O frío, proporcionando 1,48 g (61%) de ácido 1-(6-metoxi-piridazín-3-il)-piperidín-4-carboxílico. EM-EP m/e: 236,2 ($M-H^+$).

25

Ejemplo 27**1-{4-[(3RS,4RS)-4-(4-Cloro-fenil)-3-(5-cloropiridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-carbonil]-fenil}-piperidín-2-ona**

35

Acoplamiento de amida según el procedimiento general I:

- Intermediario pirrolidina: 5-cloro-2-[(3RS,4RS)-4-(4-clorofenil)-3-metil-pirrolidín-3-ilmetoxi]-piridina (**VII-1**),
- Ácido carboxílico: Ácido 4-(2-oxo-piperidín-1-il)-benzoico (disponible comercialmente),

EM-EP m/e: 538,2 ($M+H^+$).

40

Ensayo de unión competitiva de [³H]SR142801

Se llevó a cabo un experimento de unión del receptor NK3_h utilizando [³H]SR142801 (nº de catálogo TRK1035, actividad específica: 74,0 Ci/mmol, Amersham, GE Healthcare UK Limited, Buckinghamshire, Reino Unido) y membrana aislada a partir de células HEK293 que expresaban transitoriamente el receptor NK3 humano recombinante. Tras descongelar, los homogenados de membranas se centrifugaron a 48.000xg durante 10 minutos a 4°C; los pellets se resuspendieron en tampón de unión de Tris-HCl 50 mM, MnCl₂ 4 mM, fosforamidón 1 mM, BSA al 0,1% a pH 7,4 hasta una concentración de ensayo final de 5 mg de proteína/pocillo. Para los experimentos de inhibición, las membranas se incubaron con [³H]SR142801 a una concentración igual al valor de K_D de radioligando y 10 concentraciones del compuesto inhibidor (0,0003 a 10 mM) (en un volumen de reacción total de 500 µl) durante 75 minutos a temperatura ambiente (TA). Al final de la incubación, las membranas se filtraron sobre una unidad de filtración (microplaca blanca de 96 pocillos con filtro GF/C unido preincubado durante 1 h en PEI al 0,3% + BSA al 0,3%, Packard BioScience, Meriden, CT) con un recolector Filtermate 196 (Packard BioScience) y se lavaron 4 veces con tampón de Tris-HCl 50 mM helado, pH 7,4. Se midió unión no específica en presencia de SB222200 10 mM para ambos radioligandos. Se realizó un recuento de la radioactividad sobre el filtro (5 minutos) en un contador de centelleo de microplacas Packard Top-count con corrección de inhibición tras la adición de 45 µl de microscint 40 (Canberra Packard S.A., Zürich, Suiza) y agitación durante 1 h. Se ajustaron las curvas de inhibición según la ecuación de Hill: $y = 100/(1+(x/IC_{50})^{n_H})$, en la que n_H = factor de pendiente utilizando el software Excel-fit 4 (Microsoft). se derivaron los valores de IC₅₀ a partir de la curva de inhibición y los valores de la constante de afinidad (K) se calcularon utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff $K_i = IC_{50}/(1+[L]/K_D)$, en la que [L] es la concentración de radioligando y K_D es su constante de disociación en el receptor, derivada de la isoterma de saturación. Todos los experimentos se llevaron a cabo por duplicado y se calculó la media ± error estándar (ESM) de los valores K_i individuales.

En la Tabla 1, a continuación, se muestran los resultados de los compuestos con una buena afinidad para el receptor NK-3_h.

Tabla 1

Ejemplo	K _i (µM) NK3_h	Ejemplo	K _i (nM) NK3_h
1	0,0242	15	0,015
2	0,0478	16	0,0037
3	0,0072	17	0,0023
5	0,0618	18	0,0059
6	0,0352	19	0,0112
7	0,0043	20	0,0193
8	0,0451	21	0,039
9	0,0563	22	0,0272
10	0,0874	24	0,0261
11	0,0106	25	0,0044
12	0,0225	26	0,0114
13	0,0087	27	0,0931
14	0,015		

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

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

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

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

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

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

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

- 10 La dosis puede variar dentro de amplios límites y evidentemente se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular. En general, en el caso de la administración oral, debería resultar apropiada una dosis diaria de entre aproximadamente 10 y 1.000 mg por persona de un compuesto de fórmula general I, aunque el límite superior anteriormente indicado también puede excederse en caso necesario.

Ejemplo A

15

Se prepararon supositorios que presentaban la composición siguiente del modo habitual:

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

Ejemplo B

Se prepararon cápsulas que presentaban la composición siguiente:

	mg/cápsula
Sustancia activa	10
Lactosa	155
Almidón de maíz	30
Talco	5
Peso de relleno de cápsula	200

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

Ejemplo C

25

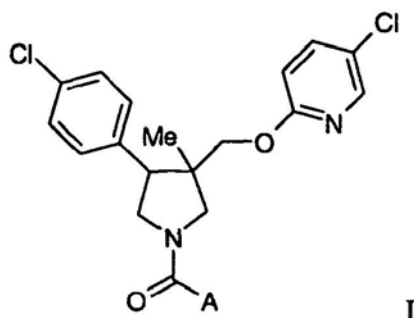
Se prepararon supositorios que presentaban la composición siguiente:

	mg/sup.
Sustancia activa	15
Masa de supositorio	1285
Total	1300

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

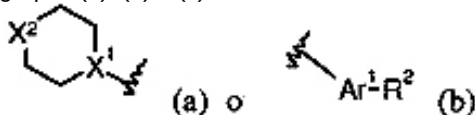
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula:



en la que:

A se selecciona de entre los grupos (a), (b) o (c):



o es cicloalquilo, sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₈ (c),

Ar¹ es fenilo o un heteroarilo de seis elementos,

X¹ es N o CH,

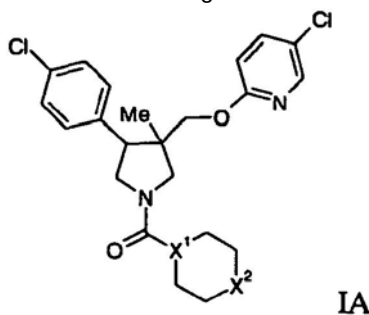
X² es N-R¹ o O,

R¹ es S(O)₂-alquilo C₁₋₈, C(O)-cicloalquilo sustituido con alquilo C₁₋₈ o es C(O)-alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈, ciano, cicloalquilo o es un heteroarilo de seis elementos sustituido con alquilo C₁₋₈, ciano, C(O)-alquilo C₁₋₈, halógeno, alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno o alcoxi C₁₋₈, o es fenilo sustituido con ciano o halógeno,

R² es alquilo C₁₋₈, halógeno, pirazolilo, 3-metil-[1,2,4]oxazolilo, 5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, piridilo sustituido con ciano, o es fenilo sustituido con halógeno, o es ciano, alcoxi C₁₋₈ o es piperidín-2-ona,

o a sales farmacéuticamente activas, formas estereoisoméricas, incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros individuales del compuesto de fórmula I, así como mezclas racémicas y no racémicas de los mismos.

2. Compuesto de fórmula IA comprendido en la fórmula I según la reivindicación 1,



X¹ es N o CH,

X² es N-R¹ o O,

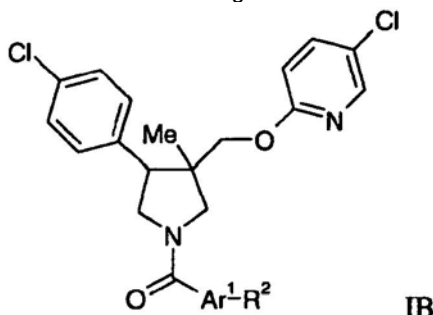
R¹ es S(O)₂-alquilo C₁₋₈, C(O)-cicloalquilo sustituido con alquilo C₁₋₈ o es C(O)-alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈, ciano, cicloalquilo o es un heteroarilo de seis elementos sustituido con alquilo C₁₋₈, ciano, C(O)-alquilo C₁₋₈, halógeno, alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno o alcoxi C₁₋₈, o es fenilo sustituido con ciano o halógeno,

o a sales farmacéuticamente activas, formas estereoisoméricas, incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros individuales del compuesto de fórmula I, así como mezclas racémicas y no racémicas de los mismos.

3. Compuesto de fórmula IA según la reivindicación 1 ó 2, en el que el compuesto es:

5 [(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(4-metanosulfonil-piperazín-1-il)-metanona,
 [(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-il]-metanona,
 [(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(tetrahidro-pirán-4-il)-metanona,
 1-{4-[(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-etanona,
 10 [(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(1-isobutil-piperidín-4-il)-metanona,
 1-{4-[(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-2-metil-propán-1-ona,
 [(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(1-ciclohexil-piperidín-4-il)-metanona,
 15 [(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(5'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-metanona,
 4-[(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo,
 20 4-{4-[(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-benzonitrilo,
 1-{4-[(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il}-etanona,
 [(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-metanona,
 25 [(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-metanona,
 [(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-metanona,
 30 4-[(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-carbonitrilo o
 [(3R,4R)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-[1-(6-metoxi-piridazín-3-il)-piperidín-4-il]-metanona.

35 4. Compuesto de fórmula IB comprendido en la fórmula I según la reivindicación 1,



Ar¹ es fenilo un heteroarilo de seis elementos,

R² es alquilo C₁₋₈, halógeno, pirazolilo, 3-metil-[1,2,4]oxazolilo, 5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, piridilo sustituido con ciano, o es fenilo sustituido con halógeno, o es ciano, alcoxi C₁₋₈ o es piperidín-2-ona, o sales farmacéuticamente activas, formas estereoisoméricas, incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros individuales del compuesto de fórmula I, así como mezclas racémicas y no racémicas de los mismos.

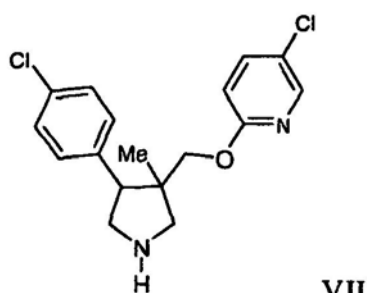
5. Compuesto de fórmula IB según la reivindicación 1 ó 4, en el que el compuesto es:

45 [(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(6-metil-piridazín-4-il)-metanona,
 [(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(1-metil-ciclopropil)-metanona,
 [(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(6-pirazol-1-il-piridín-3-il)-metanona,
 50 [(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenil]-metanona,
 4-[(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-carbonil]-benzonitrilo,

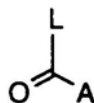
5 [(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(6-metoxi-piridín-3-il)-metanona,
 5-[[[(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-carbonil]-piridín-2-carbonitrilo,
 5 [(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-metanona,
 [(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-il]-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-metanona o
 10 1-{4-[(3RS,4RS)-4-(4-cloro-fenil)-3-(5-cloro-piridín-2-iloximetil)-3-metil-pirrolidín-1-carbonil]-fenil}-piperidín-2-ona.

6. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en el que A es cicloalquilo, sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₈.

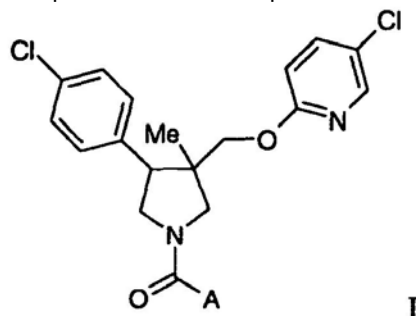
7. Procedimiento para la preparación de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, comprendiendo el procedimiento: a) acoplar un compuesto de fórmula:



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



en la que L es halógeno o hidroxilo, produciendo un compuesto de fórmula:



en la que el grupo A es tal como se indica en la reivindicación 1, o si se desea, la conversión de los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la utilización como sustancia terapéuticamente activa.

9. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un portador terapéuticamente inerte.

10. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la depresión, el dolor, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la utilización en el tratamiento de la depresión, el dolor, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).