

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 791**

51 Int. Cl.:

C07D 207/08 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.07.2010 PCT/US2010/041654**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.01.2011 WO11008666**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2010 E 10732609 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 2454234**

54 Título: **Compuesto 3-fenoximetilpirrolidina**

30 Prioridad:

13.07.2009 US 225074 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.07.2018

73 Titular/es:

**THERAVANCE BIOPHARMA R&D IP, LLC
(100.0%)**

**901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 675 791 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

Compuesto 3-fenoximetilpirrolidina

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCIONCAMPO DE LA INVENCION

10 La presente invención se refiere a compuestos 3-fenoximetilpirrolidina que presentan actividad como inhibidores de la recaptación de serotonina (5-H) y norepinefrina (NE). Asimismo, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, y procedimientos e intermediarios para la preparación de dichos compuestos, y encuentra utilidad en métodos de utilización de dichos compuestos para tratar un trastorno de dolor, tal como dolor neuropático, y otras dolencias.

15 ESTADO DE LA TÉCNICA

El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a daños reales o potenciales en los tejidos, o que se describe en términos de dichos daños (Asociación internacional para el estudio del dolor, IASP, por sus siglas en inglés, Terminología del dolor). El dolor crónico persiste más allá del dolor agudo o más allá del tiempo esperado para la cicatrización de una lesión (American Pain Society, "Pain Control in the Primary Care Setting", 2006:15). El dolor neuropático es dolor que se inicia o es causado por una lesión o disfunción primaria en el sistema nervioso. El dolor neuropático periférico se produce cuando la lesión o disfunción afecta al sistema nervioso periférico y el dolor neuropático central cuando la lesión o disfunción afecta al sistema nervioso central (IASP).

25 Actualmente se utilizan varios tipos de agentes terapéuticos para tratar el dolor neuropático, incluyendo, por ejemplo, los antidepresivos tricíclicos (ATC), los inhibidores de la recaptación de la serotonina y norepinefrina (IRSN), los ligandos de los canales del calcio (p.ej. gabapentina y pregabalina), la lidocaína tópica y los agonistas de opioides (p.ej. morfina, oxicodona, metadona, levorfanol y tramadol). Sin embargo, el dolor neuropático puede resultar muy difícil de tratar, y no más del 40% a 60% de los pacientes consigue, como máximo, un alivio parcial del dolor (R.H. Dworkin et al., Pain 132:237-251, 2007, p247). Además, todos los agentes terapéuticos utilizados actualmente para tratar el dolor neuropático presentan diversos efectos secundarios (p.ej. náusea, sedación, mareo y somnolencia) que pueden limitar su eficacia en algunos pacientes (Dworkin et al., *supra*, p241).

35 Los IRSN, tales como la duloxetina y la venlafaxina, se utilizan con frecuencia como terapia de primera línea para el tratamiento del dolor neuropático. Dichos agentes inhiben la recaptación de tanto la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) como la norepinefrina (NE) mediante la unión a los transportadores de la serotonina y norepinefrina (TSER y TNE, respectivamente). Sin embargo, tanto la duloxetina como la venlafaxina presentan una afinidad más elevada para TSER que TNE (Vaishnavi et al., Biol. Psychiatry 55(3):320-322, 2004).

40 Bioorg. and Med. Chem. Lett. 19:2829-34, dan a conocer compuestos útiles para el tratamiento del dolor. El documento nº WO2008/023258 da a conocer compuestos útiles para tratar la fibromialgia, la osteoartritis o la artritis reumatoide.

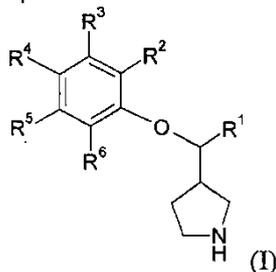
45 Los estudios preclínicos sugieren que la inhibición de tanto TSER como TNE podrían resultar necesaria para un tratamiento de máxima eficacia del dolor neuropático y de otros estados de dolor crónico (Jones et al. Neuropharmacology 51(7-8):1172-1180, 2006; Vickers et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 18:3230-3235, 2008; Fishbain et al., Pain Med. 1(4):310-316, 2000 y Mochizucki, Human Psychopharmacology 19:S15-S19, 2004). Sin embargo, en estudios clínicos, la inhibición de TSER se ha informado que se relaciona con náuseas y otros efectos secundarios (Greist et al., Clin. Ther. 26(9):1446-1455, 2004). De esta manera, se espera que los agentes terapéuticos con una afinidad de TSER y TNE más equilibrada o una afinidad de TNE ligeramente más elevada resultarán particularmente útiles para tratar el dolor crónico y producir efectos secundarios menores, tales como la náusea.

55 De esta manera, existe una necesidad de nuevos compuestos que resulten útiles para tratar el dolor crónico, tal como el dolor neuropático. En particular, existe una necesidad de nuevos compuestos que resulten útiles para tratar el dolor crónico y que presenten efectos secundarios reducidos, tales como la náusea. También existe una necesidad de nuevos compuestos de doble acción que inhiban tanto TSER como TNE con elevada afinidad (p.ej. $pIC_{50} \geq 8,0$ o $K_i \leq 10$ nM) y una inhibición equilibrada (p.ej., una proporción de unión a TSER/TNE K_i de 0,1 a 100).

60 DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona nuevos compuestos que se ha encontrado que poseen actividad inhibitoria de la recaptación de la serotonina y actividad inhibitoria de la recaptación de la norepinefrina. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, se espera que los compuestos de la invención resulten útiles y ventajosos como agentes terapéuticos para aquellas enfermedades y trastornos que pueden tratarse mediante la inhibición del transportador de la serotonina y/o de la norepinefrina, tales como el dolor neuropático.

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

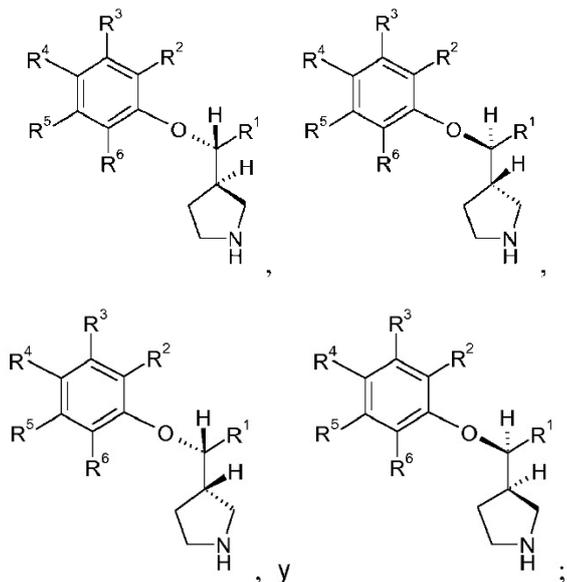


en la que:

- 5 R^1 se selecciona de entre alquilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} sustituido opcionalmente con 1 o 2 átomos de flúor, alqueno C_{2-6} y alquino C_{3-6} ,
 R^2 a R^6 se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , $-CF_3$, $-O$ -alquilo C_{1-6} , $-CN$, $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-S$ -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y $-NO_2$; o R^4 y R^5 juntos forman $-CH=CH-CH=CH-$,
 10 con la condición de que, en el caso de que R^1 sea etilo, R^2 sea flúor, R^4 sea cloro, R^5 sea hidrógeno y R^6 sea hidrógeno, R^3 no es flúor o cloro,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula I que presentan una configuración seleccionada de entre:



- 20 o enriquecidos en una forma estereoisomérica que presenta dicha configuración.

25 Todavía otro aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención. Dichas composiciones pueden contener opcionalmente otros agentes activos, tales como agentes anti-Alzheimer, anticonvulsivos, antidepresivos, agentes antiparkinsonianos, inhibidores duales de la recaptación de la serotonina-norepinefrina, agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la recaptación de la norepinefrina, agonistas de opioide, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, bloqueantes de los canales del calcio, simpato líticos y combinaciones de los mismos.
 30 De acuerdo con lo anteriormente expuesto, en todavía otro aspecto de la invención, una composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención, un segundo agente activo y un portador farmacéuticamente aceptable. Otro aspecto de la invención se refiere a una combinación de agentes activos, que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente activo. El compuesto de la invención puede formularse junto con el agente o agentes adicionales, o separadamente de los mismos. Al formularlos separadamente, puede incluirse un portador farmacéuticamente aceptable con el agente o agentes adicionales. De esta manera, todavía otro aspecto de la invención se refiere a una combinación de composiciones farmacéuticas, en la que la combinación comprende: una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un primer portador farmacéuticamente aceptable y una segunda composición farmacéutica que comprende un segundo agente activo y un segundo portador farmacéuticamente aceptable. La invención se

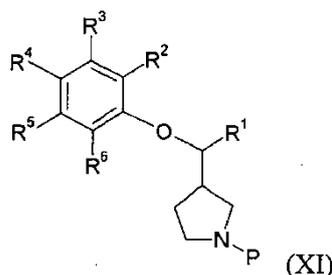
refiere además a un kit que contiene dichas composiciones farmacéuticas, por ejemplo en las que la primera y segunda composiciones farmacéuticas son composiciones farmacéuticas separadas.

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

La invención encuentra utilidad además en un método para inhibir la recaptación de la serotonina en un mamífero, que comprende administrar en el mamífero, una cantidad inhibidora del transportador de serotonina de un compuesto de la invención; un método para inhibir la recaptación de la norepinefrina en un mamífero, que comprende administrar en el mamífero una cantidad inhibidora del transportador de norepinefrina de un compuesto de la invención, y un método para inhibir la recaptación de la serotonina y la recaptación de la norepinefrina en un mamífero, que comprende administrar en el mamífero, una cantidad inhibidora del transportador de la serotonina y del transportador de la norepinefrina de un compuesto de la invención.

Debido a que los compuestos de la invención poseen actividad inhibidora de la recaptación de la serotonina y actividad inhibidora de la recaptación de la norepinefrina, dichos compuestos también resultan útiles como herramientas de investigación. De acuerdo con lo anterior, la invención encuentra utilidad en un método de utilización de un compuesto de la invención como herramienta de investigación, en el que el método comprende llevar a cabo un ensayo biológico utilizando un compuesto de la invención. También pueden utilizarse compuestos de la invención para evaluar nuevos compuestos químicos. De esta manera, la invención encuentra utilidad en un método de evaluación de un compuesto de ensayo en un ensayo biológico, que comprende: (a) llevar a cabo un ensayo biológico con un compuesto de ensayo a fin de proporcionar un primer valor de ensayo, (b) llevar a cabo el ensayo biológico con un compuesto de la invención a fin de proporcionar un segundo valor de ensayo, en el que la etapa (a) se lleva a cabo antes, después o simultáneamente a la etapa (b), y (c) comparar el primer valor de ensayo de la etapa (a) con el segundo valor de ensayo de la etapa (b). Entre los ensayos biológicos ejemplares se incluyen un ensayo de recaptación de la serotonina y un ensayo de recaptación de la norepinefrina. La invención también encuentra utilidad en un método de estudio de un sistema biológico o muestra que comprende transportadores de serotonina, transportadores de norepinefrina o ambos, en el que el método comprende: (a) poner en contacto el sistema o muestra biológico con un compuesto de la invención, y (b) determinar los efectos causados por el compuesto sobre el sistema o muestra biológico.

La invención se refiere además a procedimientos e intermediarios que resultan útiles para preparar compuestos de la invención. De acuerdo con lo anterior, un aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para preparar compuestos de fórmula I, en el que el procedimiento comprende desproteger un compuesto de fórmula XI:

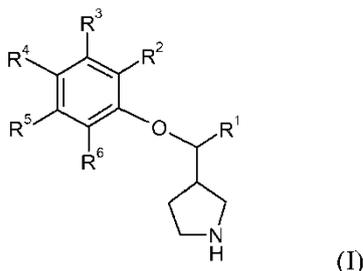


o una sal del mismo, en el que P es un grupo protector de amino para proporcionar compuestos de fórmula I, en la que R¹ y R²⁻⁶ son tal como se define para la fórmula I. En otros aspectos, la invención se refiere a nuevos intermediarios utilizados en dichos procedimientos.

Puede utilizarse un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento, especialmente para la preparación de un medicamento útil para tratar trastornos de dolor, trastornos depresivos, trastornos afectivos, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, trastornos cognitivos, incontinencia urinaria por estrés, para inhibir la recaptación de la serotonina en un mamífero o para inhibir la recaptación de norepinefrina en un mamífero. Puede utilizarse un compuesto de la invención como herramienta de investigación. En la presente memoria se dan a conocer otros aspectos y realizaciones de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

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



5

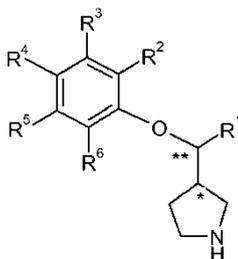
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "compuesto de la invención" incluye la totalidad de los compuestos comprendidos en la fórmula I, tal como las especies representadas por las fórmulas Ia-Id, II-IV y todas las demás subespecies de dichas fórmulas. Además, en el caso de que el compuesto de la invención contenga un grupo básico o ácido (p.ej. grupos amino o carboxilo), el compuesto puede existir en forma de una base libre, ácido libre o en diversas formas salinas. La totalidad de dichas formas salinas se encuentran comprendidas dentro del alcance de la invención. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, el experto en la materia reconocerá que la referencia a un compuesto en la presente memoria, por ejemplo, la referencia a un "compuesto de la invención" o un "compuesto de fórmula I" incluye un compuesto de fórmula I, así como sales y fármacos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos a menos que se indique lo contrario. Además, los solvatos de compuestos de fórmula I se encuentran comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

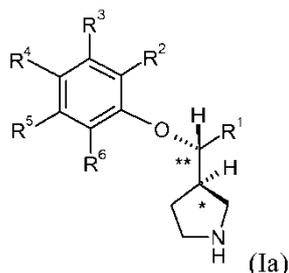
20 Los compuestos de fórmula I pueden contener por lo menos dos centros quirales y, por lo tanto, dichos compuestos pueden prepararse y utilizarse en diversas formas estereoisoméricas. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la invención se refiere además a mezclas racémicas, estereoisómeros puros (por ejemplo, enantiómeros y diastereoisómeros), mezclas enriquecidas en estereoisómeros, y similares, a menos que se indique lo contrario. Al ilustrar en la presente memoria una estructura química sin ninguna estereoquímica, se entiende que todos los posibles estereoisómeros se encuentran comprendidos en dicha estructura. De esta manera, las expresiones "compuesto de fórmula I", "compuestos de fórmula II" y similares, se pretende que incluyan todos los posibles estereoisómeros del compuesto. De manera similar, en el caso de que se muestre o se mencione un estereoisómero particular en la presente memoria, se entenderá que el experto en la materia puede encontrarse presente en las composiciones de la invención a menos que se indique lo contrario, con la condición de que la utilidad de la composición globalmente no resulte eliminada por la presencia de dichos otros isómeros. Pueden obtenerse enantiómeros individuales mediante numerosos métodos que son bien conocidos de la técnica, incluyendo la cromatografía quiral utilizando una fase o soporte estacionaria quiral adecuada, o mediante la conversión química en diastereoisómeros, separar los diastereoisómeros por medios convencionales, tales como la cromatografía o la recristalización, regenerando después los enantiómeros originales. Además, en caso aplicable, todos los isómeros *cis-trans* o EIZ (isómeros geométricos), formas tautoméricas y formas topoisoméricas de los compuestos de la invención se encuentran comprendidos dentro del alcance de la invención a menos que se indique lo contrario.

Más específicamente, los compuestos de fórmula I contienen por lo menos dos centros quirales, indicados por los símbolos * y ** en la fórmula a continuación:

40

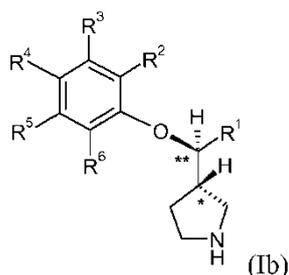


En un estereoisómero, ambos átomos de carbono identificados por los símbolos * y ** presentan la configuración (*R*). Dicha realización de la invención se muestra en la fórmula Ia:



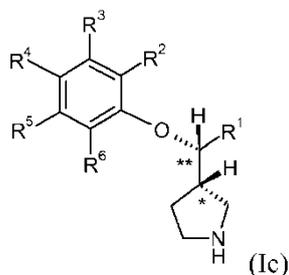
En dicha realización, los compuestos presentan la configuración (*R,R*) en los átomos de carbono * y ** o se encuentran enriquecidos en una forma estereoisomérica con la configuración (*R,R*) en dichos átomos de carbono.

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



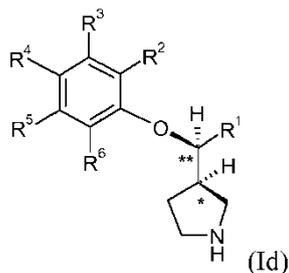
10 En dicha realización, los compuestos presentan la configuración (*S,S*) en los átomos de carbono * y ** o se encuentran enriquecidos en una forma estereoisomérica con la configuración (*S,S*) en dichos átomos de carbono.

15 En todavía otro estereoisómero, el átomo de carbono identificado por el símbolo * presenta la configuración (*S*) y el átomo de carbono identificado por el símbolo ** presenta la configuración (*R*). Dicha realización de la invención se muestra en la fórmula Ic:



20 En dicha realización, los compuestos presentan la configuración (*S,R*) en los átomos de carbono * y ** o se encuentran enriquecidos en una forma estereoisomérica con la configuración (*S,R*) en dichos átomos de carbono.

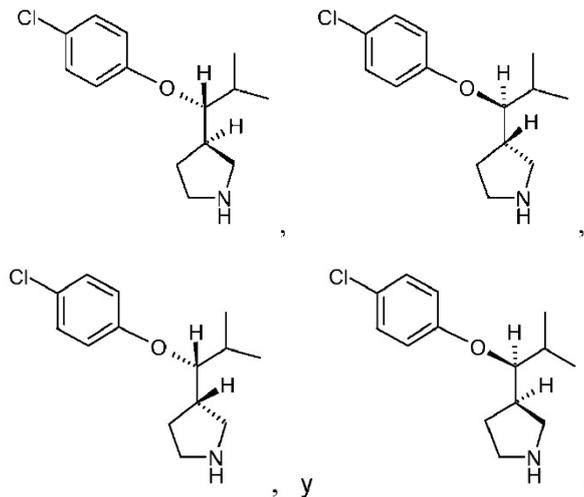
25 En todavía otro estereoisómero, el átomo de carbono identificado por el símbolo * presenta la configuración (*R*) y el átomo de carbono identificado por el símbolo ** presenta la configuración (*S*). Dicha realización de la invención se muestra en la fórmula Id:



30 En dicha realización, los compuestos presentan la configuración (*R,S*) en los átomos de carbono * y ** o se encuentran enriquecidos en una forma estereoisomérica con la configuración (*R,S*) en dichos átomos de carbono.

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

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I es 3-[1-(4-cloro-fenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina o un estereoisómero de la misma. En otra realización de la invención, el compuesto de fórmula I es 3-[1-(4-cloro-fenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina que presenta una configuración seleccionada de entre:



o enriquecidos en una forma estereoisomérica que presenta dicha configuración. Por ejemplo, en una realización de la invención, el compuesto de fórmula I es (R)-3-[(R)-1-(4-cloro-fenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina o enriquecida en una forma estereoisomérica que presenta dicha configuración. En otra realización, el compuesto de fórmula I es (S)-3-[(S)-1-(4-clorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina o enriquecido en una forma estereoisomérica que presenta dicha configuración. En todavía otra realización, el compuesto de fórmula I es (S)-3-[(R)-1-(4-clorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina o enriquecido en una forma estereoisomérica que presenta dicha configuración. En todavía otra realización, el compuesto de fórmula I es (R)-3-[(S)-1-(4-clorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina o enriquecido en una forma estereoisomérica que presenta dicha configuración.

En algunas realizaciones, con el fin de optimizar la actividad terapéutica de los compuestos de la invención, por ejemplo para tratar el dolor neuropático, puede resultar deseable que los átomos de carbono identificados por los símbolos * y ** presenten una configuración particular (R,R), (S,S), (S,R) o (R,S) o se encuentren enriquecidos en una forma estereoisomérica que presente dicha configuración. Por ejemplo, en una realización, los compuestos de la invención presentan la configuración (S,R) de fórmula Ic o se encuentran enriquecidos en una forma estereoisomérica que presenta la configuración (S,R) y en otra realización, los compuestos de la invención presentan la configuración (R,S) de fórmula Id, o se encuentran enriquecidos en una forma estereoisomérica que presenta la configuración (R,S). En otras realizaciones, los compuestos de la invención se encuentran presentes en forma de mezclas racémicas, por ejemplo en forma de una mezcla de enantiómeros de fórmula Ia y Ib, o en forma de una mezcla de enantiómeros de fórmulas Ic e Id.

La presente invención incluye además compuestos marcados isotópicamente de fórmula I, es decir, compuestos de fórmula I en la que uno o más átomos han sido sustituidos o enriquecidos con átomos que presentan el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que predomina naturalmente. Entre los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en un compuesto de fórmula I se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{18}F . Resultan de particular interés los compuestos de fórmula I enriquecidos en tritio o carbono-14 que pueden utilizarse en, por ejemplo, estudios de distribución en los tejidos, compuestos de fórmula I enriquecidos en deuterio, especialmente en un sitio de metabolismo que resulta, por ejemplo, en compuestos con una mayor estabilidad metabólica, y compuestos de fórmula I enriquecidos en isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , los cuales pueden utilizarse, por ejemplo, en estudios de tomografía por emisión de positrones (TEP).

Se ha encontrado que los compuestos de la invención poseen actividad inhibidora de la recaptación de la serotonina y actividad inhibidora de la recaptación de la norepinefrina. Entre otras propiedades, se espera que dichos compuestos resulten útiles como agentes terapéuticos para tratar el dolor crónico, tal como el dolor neuropático. Mediante la combinación de la actividad dual en un único compuesto, puede conseguirse una terapia doble, es decir, actividad inhibidores de la recaptación de la serotonina y actividad inhibidores de la recaptación de la norepinefrina,

utilizando un único componente activo. Debido a que las composiciones farmacéuticas que contienen un componente activo típicamente resultan más fáciles de formular que las composiciones que contienen dos componentes activos, dichas composiciones de componente único proporcionan una ventaja significativa respecto a composiciones que contienen dos componentes activos.

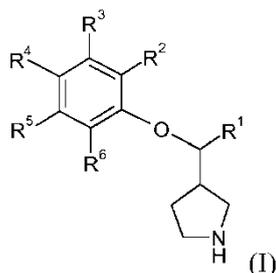
Muchos inhibidores combinados de recaptación de la serotonina y la norepinefrina (IRSN) son más selectivos para TSER que para TNE. Por ejemplo, el milnaciprán, la duloxetina y la venlafaxina, y muestran una selectividad de 2,5 veces, 10 veces y 100 veces (medidas como pK_i) para TSER en comparación con TNE, respectivamente. Algunos, sin embargo, son menos selectivos, tales como la bicifadina, que presenta un pK_i en el TSER de 7,0 y un pK_i en el TNE de 6,7. Debido a que podría resultar deseable evitar los compuestos selectivos, en una realización de la invención los compuestos presentan una actividad de TSER y TNE más equilibrada.

La nomenclatura utilizada en la presente memoria para nombrar los compuestos de la invención se ilustra en los Ejemplos en la presente memoria. Esta nomenclatura se ha derivado utilizando el software disponible comercialmente AutoNom (MDL, San Leandro, California). Los compuestos de fórmula I presentan un núcleo de 3-fenoximetilpirrolidina. De esta manera, los compuestos de fórmula I en la que R^1 es alquilo C_{2-6} se han nombrado como 3-(1-fenoxialquilo)pirrolidinas, etc.

REALIZACIONES REPRESENTATIVAS

Los sustituyentes y valores siguientes pretenden proporcionar ejemplos representativos de diversos aspectos y realizaciones de la invención. Dichos valores representativos están destinados a definir adicionalmente e ilustrar dichos aspectos y realizaciones y no están destinados a excluir otras realizaciones o a limitar el alcance de la invención. A este respecto, la presentación de que un valor o sustituyente particular resulta preferente no pretende en modo alguno excluir otros valores o sustituyentes de la invención a menos que se indique específicamente.

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



R^1 es alquilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} sustituido opcionalmente con 1 o 2 átomos de flúor, alqueno C_{2-6} alqueno o alquino C_{3-6} . En una realización, R^1 es alquilo C_{2-6} , entre los ejemplos del cual se incluyen etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y 3-pentilo. En otra realización, R^1 es cicloalquilo C_{3-8} , entre los ejemplos del cual se incluyen ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En otra realización, el cicloalquilo C_{3-8} se sustituye con 1 o 2 átomos de flúor, entre los ejemplos del cual se incluyen 4,4-difluorociclohexilo. En otra realización, R^1 es alqueno C_{2-6} , entre los ejemplos del cual se incluye but-3-enilo. En otra realización, R^1 es alquino C_{3-6} , entre los ejemplos del cual se incluye prop-2-inilo.

R^2 a R^6 se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , $-CF_3$, $-O$ -alquilo C_{1-6} , $-CN$, $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-S$ -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y $-NO_2$; o R^4 y R^5 juntos forman $-CH=CH-CH=CH-$.

Sin embargo, se indica que en el caso de que R^1 sea etilo, R^2 sea flúor, R^4 sea cloro, R^5 sea hidrógeno y R^6 sea hidrógeno, R^3 no es flúor o cloro.

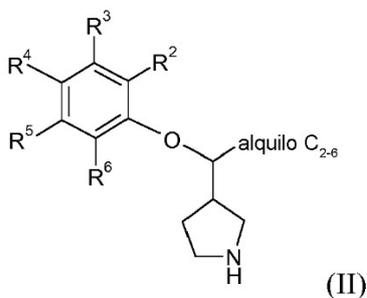
En una realización, en el caso de que R^1 sea etilo, R^2 sea cloro, R^4 sea cloro, R^5 sea hidrógeno y R^6 sea hidrógeno, R^3 no es hidrógeno.

En algunas realizaciones de la invención, se sustituye una o más posiciones en el anillo arilo con una fracción no hidrógeno. Por ejemplo, puede describirse una de dichas realizaciones indicando que " R^5 es una fracción no hidrógeno". Se entiende que lo anterior significa que R^5 puede ser cualquiera de las fracciones no hidrógeno definidas en la fórmula I, es decir, halo, alquilo C_{1-6} , $-CF_3$, $-O$ -alquilo C_{1-6} , $-CN$, $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-S$ -alquilo C_{1-6} , $-CF_3$, cicloalquilo C_{3-8} y $-NO_2$, o junto con R^4 formando $-CH=CH-CH=CH-$. En una realización, por lo menos uno de los grupos R^2 a R^6 es una fracción no hidrógeno. En otra realización, por lo menos dos de los grupos R^2 a R^6 son fracciones no hidrógeno. En todavía otra realización, por lo menos tres de los grupos R^2 a R^6 son fracciones no hidrógeno. En una realización, por lo menos cuatro de los grupos R^2 a R^6 son fracciones no hidrógeno, y en todavía otra realización, la totalidad de los grupos R^2 a R^6 son fracciones no hidrógeno.

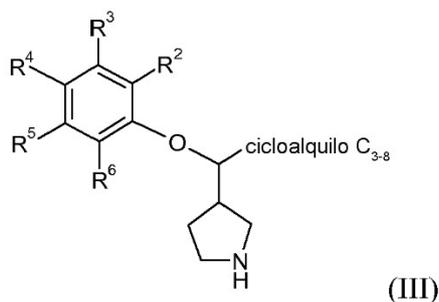
Entre los grupos halo ejemplares se incluyen flúor, cloro, bromo y yodo. Entre los grupos alquilo C_{1-6} ejemplares se incluyen $-CH_3$ ("Me"), $-CH_2CH_3$ ("Et") y $-CH(CH_3)_2$. Entre los grupos $-O$ -alquilo C_{1-6} se incluyen $-OCH_3$ ("OMe"), $-OCH_2CH_3$ y $-OCH(CH_3)_2$. Entre los grupos $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} se incluyen $-C(O)CH_3$ y $-C(O)CH_2CH_3$. Entre los grupos $-S$ -alquilo C_{1-6} se incluye $-SCH_3$. Entre los grupos cicloalquilo C_{3-7} se incluye ciclohexilo.

5

En una realización, R^1 es alquilo C_{2-6} , que se ilustra mediante la fórmula II:

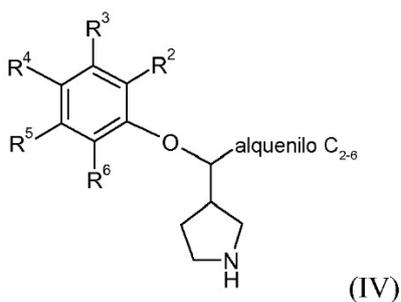


10 en la que R^2 a R^6 son tal como se define para la fórmula I. En otra realización particular, R^1 es alquilo C_{3-6} . En otra realización, R^1 es cicloalquilo C_{3-8} sustituido opcionalmente con 1 o 2 átomos de flúor, que se ilustra como fórmula III:



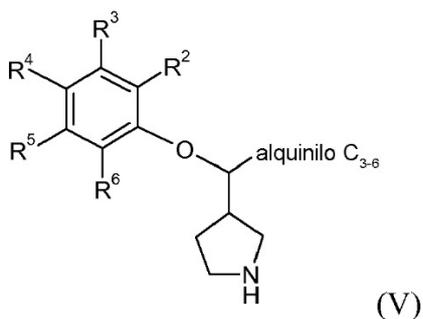
15

en la que R^2 a R^6 son tal como se ha definido para la fórmula I. En todavía otra realización, R^1 es alqueno C_{2-6} , que se ilustra como la fórmula IV:



20

en la que R^2 a R^6 son tal como se ha definido para la fórmula I. En todavía otra realización, R^1 es alquino C_{3-6} , que se ilustra como la fórmula V:

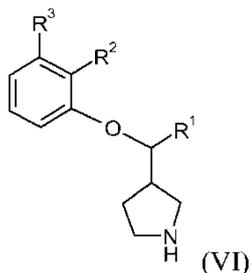


25

en la que R^2 a R^6 son tal como se ha definido para la fórmula I.

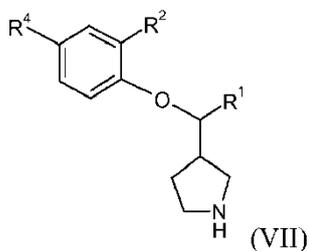
En una realización particular, R^2 y R^3 son fracciones no hidrógeno, mientras que R^4 , R^5 y R^6 son hidrógenos, que se ilustra como la fórmula VI:

5



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

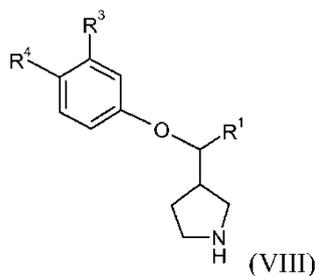
10 En una realización particular, R^2 y R^4 son fracciones no hidrógeno, mientras que R^3 , R^5 y R^6 son hidrógenos, que se ilustra como la fórmula VII:



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

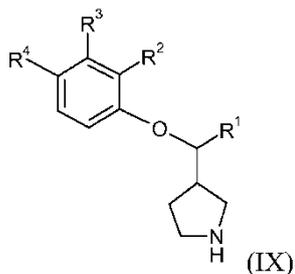
En una realización particular, R^3 y R^4 son fracciones no hidrógeno, mientras que R^2 , R^5 y R^6 son hidrógenos, que se ilustra como la fórmula VIII:

20



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

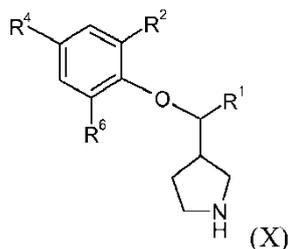
25 En una realización particular, R^2 , R^3 y R^4 son fracciones no hidrógeno, mientras que R^5 y R^6 son hidrógenos, que se ilustra como la fórmula IX:



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

30

En una realización particular, R^2 , R^4 y R^6 son fracciones no hidrógeno, mientras que R^3 y R^5 son hidrógenos, que se ilustra como la fórmula X:



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

10 En una realización, R^2 es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , $-CF_3$, $-O$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-S$ -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} o $-NO_2$; en otro aspecto, dicha realización presenta las fórmulas II-X. En otra realización, R^2 es hidrógeno, flúor, cloro, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, $-C(O)-CH_3$, $-S-CH_3$, ciclohexilo o $-NO_2$; en otro aspecto, dicha realización presenta las fórmulas II-X.

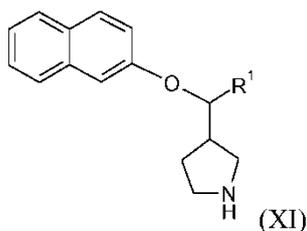
15 En una realización, R^3 es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , $-CF_3$, $-O$ -alquilo C_{1-6} o $-S$ -alquilo C_{1-6} ; en otro aspecto, dicha realización presenta las fórmulas II-X. En otra realización, R^3 es hidrógeno, flúor, cloro, $-CH_3$, $-CF_3$, $-O-CH_3$ o $-S-CH_3$; en otro aspecto, dicha realización presenta las fórmulas II-X.

20 En una realización, R^4 es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , $-CF_3$ o $-O$ -alquilo C_{1-6} ; en otro aspecto, dicha realización presenta las fórmulas II-X. En otra realización, R^4 es hidrógeno, flúor, cloro, $-CH_3$, $-CF_3$ o $-O-CH_3$; en otro aspecto, dicha realización presenta las fórmulas II-X.

En una realización, R^5 es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} o $-O$ -alquilo C_{1-6} ; en otro aspecto, dicha realización presenta las fórmulas II-X. En otra realización, R^5 es hidrógeno, flúor, cloro, $-CH_3$, $-CF_3$ o $-O-CH_3$; en otro aspecto, dicha realización presenta las fórmulas II-X.

25 En una realización, R^6 es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} ; en otro aspecto, dicha realización presenta las fórmulas II-X. En otra realización, R^6 es hidrógeno, flúor, cloro o $-CH_3$; en otro aspecto, dicha realización presenta las fórmulas II-X.

30 En todavía otra realización, R^4 y R^5 juntos forman $-CH=CH-CH=CH-$, que se ilustra como la fórmula XI:



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

35 Además, entre los compuestos particulares de fórmula I que resultan de interés se incluyen los indicados en los Ejemplos, posteriormente, así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

DEFINICIONES

40 Al describir los compuestos, composiciones, métodos y procedimientos de la invención, los términos siguientes presentan los significados siguientes, a menos que se indique lo contrario. Además, tal como se utiliza en la presente memoria, las formas singulares "un" o "una" y "el" o "la" incluyen las formas plurales correspondientes, a menos que el contexto de uso indique claramente lo contrario. Los términos "comprendiendo", "incluyendo" y "presentando" pretenden ser inclusivos y se refieren a que pueden existir elementos adicionales diferentes de los elementos listados.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material que no resulta inaceptable biológicamente o de otro modo al utilizarlo en la invención. Por ejemplo, la expresión "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material que puede incorporarse en una composición y administrarse en el paciente sin provocar efectos biológicos inaceptables o interactuar de una manera inaceptable con otros componentes de la composición. Dichos

materiales farmacéuticamente aceptables típicamente han cumplido las normas requeridas de ensayo toxicológico y de fabricación, y entre ellos se incluyen los materiales identificados como ingredientes inactivos adecuados según la administración de alimentos y medicamentos estadounidense (U.S. Food and Drug administration).

5 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada a partir de una base o de un ácido que resulta aceptable para la administración en el paciente, tal como un mamífero (por ejemplo, sales que presentan una seguridad aceptable para el mamífero bajo un régimen de administración dado). Sin embargo, se entiende que no es necesario que las sales cubiertas por la invención sean sales farmacéuticamente aceptables, tal como sales de compuestos intermediarios que no están destinados a la administración en el paciente. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse a partir de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Además, en el caso de que un compuesto de fórmula I contenga tanto una fracción básica, tal como una amina, y una fracción ácida, tal como un ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones y se encuentran incluidos dentro del término "sal" tal como se utiliza en la presente memoria. Entre las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de amonio, calcio, cobre, férrica, ferrosa, litio, magnesio, mangánico, manganeso, potasio, sodio y cinc. Entre las sales obtenidas a partir de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables se incluyen las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas y aminas de origen natural, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetil-aminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y trometamina. Entre las sales obtenidas a partir de ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de los ácidos bórico, carbónico, hidrohálico (bromhídrico, clorhídrico, fluorhídrico o yodhídrico), nítrico, fosfórico, sulfámico y sulfúrico.

25 Entre las sales obtenidas a partir de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de ácidos hidroxilo alifáticos (por ejemplo los ácidos cítrico, glucónico, glicólico, láctico, lactobiónico, málico y tartárico), ácidos monocarboxílicos alifáticos (por ejemplo los ácidos acético, butírico, fórmico, propiónico y trifluoroacético), aminoácidos (por ejemplo los ácidos aspártico y glutámico), ácidos carboxílicos aromáticos (por ejemplo, los ácidos benzoico, p-clorobenzoico, difenilacético, gentísico, hipúrico y trifenilacético), ácidos hidroxilo aromáticos (por ejemplo los ácidos o-hidroxibenzoico, p-hidroxibenzoico, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico y 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico), ascórbico, ácidos dicarboxílicos (por ejemplo los ácidos fumárico, maleico, oxálico y succínico), los ácidos glucurónico, mandélico, mícico, nicotínico, orótico, pamoico, pantoténico y ácidos sulfónicos (por ejemplo, los ácidos bencenosulfónico, canforsulfónico, edisílico, etanosulfónico, isetiónico, metanosulfónico, naftalenosulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico, naftaleno-2,6-disulfónico y p-toluenosulfónico) y ácido xinafoico.

35 El término "solvato" se refiere a un complejo o agregado formado por una o más moléculas de un soluto, p.ej. un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una o más moléculas de un solvente. Dichos solvatos son típicamente sólidos cristalinos que presentan una proporción molar sustancialmente fija de soluto y solvente. Entre los solventes representativos se incluyen, a título de ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol y ácido acético. En el caso de que el solvente sea agua, el solvato formado es un hidrato.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para llevar a cabo el tratamiento al administrarlo en el paciente que lo necesita, es decir, la cantidad de fármaco necesaria para obtener el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar el dolor neuropático es una cantidad de compuesto necesaria para, por ejemplo, reducir, suprimir, eliminar o prevenir los síntomas del dolor neuropático o para tratar la causa subyacente del dolor neuropático. Por otra parte, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para obtener un resultado deseado, que puede no ser necesariamente un resultado terapéutico. Por ejemplo, al estudiar un sistema que comprende un transportador de norepinefrina, una "cantidad eficaz" puede ser la cantidad necesaria para inhibir la recaptación de la norepinefrina.

50 La expresión "que trata" o el término "tratamiento" tal como se utilizan en la presente memoria se refieren a que se trata o al tratamiento de una enfermedad o condición médica (tal como el dolor neuropático) en un paciente, tal como un mamífero (en particular un ser humano) que incluye uno o más de los siguientes: (a) prevenir la incidencia de la enfermedad o condición médica, es decir, el tratamiento profiláctico de un paciente, (b) mejorar la enfermedad o condición médica, es decir, eliminar o provocar la regresión de la enfermedad o condición médica en un paciente, (c) suprimir la enfermedad o condición médica, es decir, entelecer o detener el desarrollo de la enfermedad o condición médica en un paciente, o (d) aliviar los síntomas de la enfermedad o condición médica en el paciente. Por ejemplo, la expresión "tratamiento de dolor neuropático" incluiría prevención de dolor neuropático, mejora del dolor neuropático, supresión del dolor neuropático y alivio de los síntomas de dolor neuropático. El término "paciente" pretende incluir aquellos mamíferos, tales como seres humanos, que necesitan tratamiento o prevención de la enfermedad o que actualmente están siendo tratados para la prevención o tratamiento de la enfermedad, de una enfermedad o condición médica específica, así como los sujetos de ensayo en los que se están evaluando o se están utilizando en un ensayo, por ejemplo un modelo animal.

65 El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado monovalente que puede ser lineal o ramificado. A menos que se defina lo contrario, dichos grupos alquilo típicamente contienen 1 a 10 átomos de carbono y entre

ellos se incluyen, por ejemplo, alquilo C₁₋₂, alquilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆ y alquilo C₂₋₆. Entre los grupos alquilo representativos se incluyen, a título de ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo.

5 El término "alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado monovalente que puede ser lineal o ramificado y que presenta por lo menos uno, y típicamente 1, 2 o 3 dobles enlaces carbono-carbono. A menos que se defina de otro modo, dichos grupos alquenilo típicamente contienen 2 a 10 átomos de carbono y entre ellos se incluyen, por ejemplo, alquenilo C₂₋₄, alquenilo -C₂₋₆ y alquenilo C₂₋₁₀. Entre los grupos alquenilo representativos se incluyen, a título de ejemplo, etenilo, n-propenilo, isopropenilo, n-but-2-enilo, but-3-enilo y n-hex-3-enilo.

10 El término "alquinilo" se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado monovalente que puede ser lineal o ramificado y que presenta por lo menos uno, y típicamente 1, 2 o 3 triples enlaces carbono-carbono. A menos que se defina de otro modo, dichos grupos alquinilo típicamente contienen 2 a 10 átomos de carbono y entre ellos se incluyen, por ejemplo alquinilo C₂₋₄, alquinilo C₃₋₆ y alquinilo C₃₋₁₀. Entre los grupos alquinilo representativos se incluyen, a título de ejemplo, etinilo, prop-2-inilo (n-propinilo), n-but-2-inilo y n-hex-3-inilo.

15 El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo carbocíclico saturado monovalente. A menos que se defina de otro modo, dichos grupos cicloalquilo típicamente contienen 3 a 10 átomos de carbono y entre ellos se incluyen, por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₅, cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈. Entre los grupos cicloalquilo representativos se incluyen, a título de ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

20 En el caso de que se desee un número específico de átomos de carbono para un término particular utilizado en la presente memoria, se muestra el número de átomos de carbono antes del término en forma de subíndice. Por ejemplo, el término "alquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y el término "cicloalquilo C₃₋₈" se refiere a un grupo cicloalquilo que presenta 3 a 8 átomos de carbono, en los que los átomos de carbono se encuentran en cualquier configuración aceptable.

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

30 Todas las demás expresiones y términos utilizados en la presente memoria pretenden presentar su significado ordinario tal como lo entendería el experto ordinario en la materia a la que se refieren.

PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS GENERALES

35 Pueden prepararse compuestos de la invención a partir de materias primas fácilmente disponibles utilizando los métodos generales siguientes, los procedimientos indicados en los Ejemplos o mediante la utilización de otros métodos, reactivos y materias primas que son conocidos por el experto en la materia. Aunque los procedimientos siguientes pueden ilustrar una realización particular de la invención, se entiende que pueden prepararse de manera similar otras realizaciones de la invención utilizando los mismos métodos o métodos similares o mediante la utilización de otros métodos, reactivos y materias primas conocidos por el experto ordinario en la materia. Se apreciará además que en donde se proporcionan condiciones de procedimiento típicas o preferentes (por ejemplo, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.), también pueden utilizarse otras condiciones de procedimiento, a menos que se indique lo contrario. Aunque las condiciones de reacción óptimas típicamente varían dependiendo de diversos parámetros de reacción, tales como los reactivos, solventes y cantidades particulares utilizados, el experto ordinario en la materia podrá determinar fácilmente las condiciones de reacción adecuadas utilizando procedimientos rutinarios de optimización.

40 Además, tal como resultará evidente para el experto en la materia, pueden resultar necesarios o desearse grupos protectores convencionales para evitar que determinados grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, así como las condiciones y reactivos adecuados para la protección y desprotección de dichos grupos funcionales son bien conocidos de la técnica. Pueden utilizarse grupos protectores diferentes de los ilustrados en los procedimientos descritos en la presente memoria, si se desea. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores y su introducción y eliminación en Greene y Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, Wiley, New York, 1999, y referencias citadas en la misma.

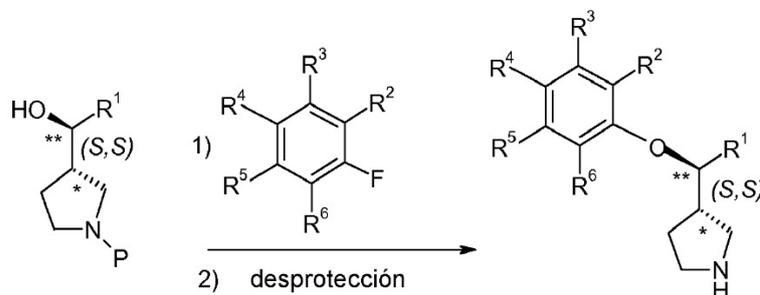
55 Más particularmente, en los esquemas, posteriormente, P representa un "grupo protector de amino", un término utilizado en la presente memoria para referirse a un grupo protector adecuado para prevenir reacciones no deseadas en un grupo amino. Entre los grupos protectores de amino representativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, t-butoxicarbonilo (BOC), tritilo (Tr), benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) y formilo. Se utilizan técnicas y reactivos de desprotección estándares, tales como TFA en DCM o HCl en 1,4-dioxano, metanol o etanol, para eliminar los grupos protectores, en caso de hallarse presentes. Por ejemplo, puede eliminarse un grupo BOC utilizando un reactivo ácido, tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, mientras que puede eliminarse un grupo Cbz mediante la utilización de condiciones de hidrogenación catalítica, tales como H₂ (1 atm), Pd al 10%/C en un solvente alcohólico.

Entre los diluyentes o solventes inertes adecuados en dichos esquemas se incluyen, a título ilustrativo y no limitativo, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), tolueno, diclorometano (DCM) y cloroformo (CHCl₃).

- 5 Todas las reacciones típicamente se llevan a cabo a una temperatura comprendida en el intervalo de entre aproximadamente -78°C y 110°C, por ejemplo a temperatura ambiente. Puede realizarse un seguimiento de las reacciones mediante la utilización de cromatografía de capa fina (CCF), cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC, por sus siglas en inglés) y/o CL-EM hasta que se completen. Las reacciones pueden completarse en minutos, pueden tardar horas, típicamente 1 a 2 horas y hasta 48 horas, o días, tal como hasta 3-4 días. Al completarse, la mezcla o producto de reacción resultante puede tratarse adicionalmente con el fin de obtener el producto deseado. Por ejemplo, la mezcla o producto de reacción resultante puede someterse a uno o más de los procedimientos siguientes: dilución (por ejemplo con NaHCO₃ saturado), extracción (por ejemplo con acetato de etilo, CHCl₃, DCM, HCl acuoso), lavado (por ejemplo con DCM, NaCl acuoso saturado o NaHCO₃ acuoso saturado), secado (por ejemplo sobre MgSO₄ o Na₂SO₄, o al vacío), filtración, concentración (por ejemplo al vacío), redisolución (por ejemplo en una solución de ácido acético:H₂O 1:1) y/o purificación (por ejemplo mediante HPLC preparativa, HPLC preparativa de fase inversa, o cristalización).

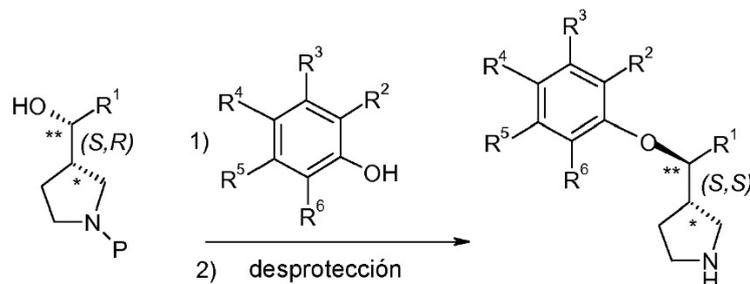
A título ilustrativo, pueden prepararse compuestos de fórmula I, así como sus sales, mediante uno o más de los esquemas, posteriormente, así como los procedimientos explicados en los ejemplos. El centro quiral * mostrado en los esquemas es conocido que es S o R, y se ilustra de acuerdo con ello. Sin embargo, el centro quiral ** no es conocido inequívocamente y se denomina R o S basándose en el pico de la primera elución en HPLC de fase inversa a partir de la mezcla de intermediarios diastereoméricos (los alcoholes protegidos). La asignación de la estereoquímica de dichos alcoholes secundarios quirales puede llevarse a cabo utilizando el análisis de ésteres de Mosher establecido (ver, por ejemplo, Dale y Mosher, J. Org. Chem. 34(9):2543-2549, 1969). Para los compuestos en los que el centro quiral * es conocido que es S, el primer pico de elución se denomina S en el centro quiral ** y el segundo pico de elución se denomina R en el centro quiral **. Para los compuestos en los que es conocido que el centro quiral * es R, el primer pico de elución se denomina R en el centro quiral ** y el segundo pico de elución se denomina S en el centro quiral **. Además, aunque los esquemas ilustran la formación de un estereoisómero particular, los demás estereoisómeros pueden prepararse de una manera similar mediante la utilización de un material de partida que presenta una estereoquímica diferente.

Esquema I



- 35 Pueden prepararse compuestos de fórmula I mediante la reacción del material de partida alcohol apropiado y el fluorobenceno opcionalmente sustituido deseado utilizando una reacción de sustitución aromática nucleofílica (S_NAr). Dicha reacción se lleva a cabo típicamente utilizando hidruro sódico (NaH) en un solvente, tal como DMF. A continuación, la desprotección rinde el compuesto deseado de fórmula I.

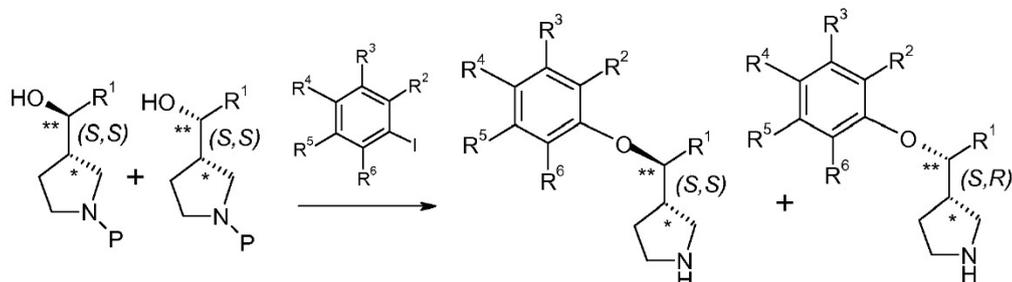
Esquema II



- 40 También pueden prepararse los compuestos de fórmula I utilizando la reacción de acoplamiento de Mitsunobu (Mitsunobu y Yamada, M. Bull. Chem. Soc. JPN. 40:2380-2382, 1967) del material de partida alcohol y fenol sustituido opcionalmente. Dicha reacción se lleva a cabo típicamente utilizando condiciones de acoplamiento de

Mitsunobu estándares, utilizando un sistema redox que contiene un azodicarboxilato, tal como azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo y un catalizador fosfina, tal como trifenilfosfina. A continuación, la desprotección rinde el compuesto deseado de fórmula I.

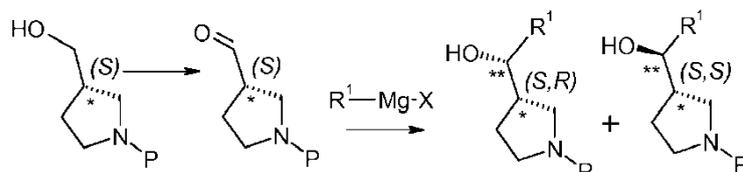
Esquema III



5

También pueden prepararse compuestos de fórmula I mediante acoplamiento de una mezcla racémica del material de partida alcohol apropiado con un yodobenceno opcionalmente sustituido bajo condiciones de reacción de Ullmann, proporcionando una mezcla racémica de compuestos de fórmula I. La reacción de Ullmann típicamente se lleva a cabo en presencia de un catalizador de yoduro de cobre (I)/1,10-fenantrolina y una base, tal como carbonato de cesio, en un solvente apropiado, tal como tolueno o DMF. La separación quiral, seguido de la desprotección, rinde el esteroisómero deseado de fórmula I. Alternativamente, el producto racémico en primer lugar puede desprotegerse y después separarse mediante una HPLC quiral de fase normal.

Los materiales de partida alcoholes pueden prepararse mediante la oxidación mediada por radical libre 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO) de t-butil-éster de ácido (S)-3-hidroximetilpirrolidín-1-carboxílico, rindiendo t-butil-éster de ácido (S)-3-formilpirrolidín-1-carboxílico.



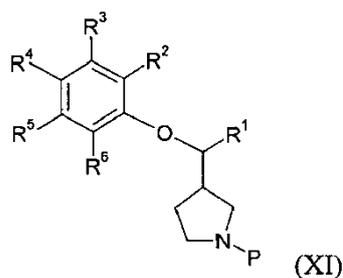
20

El método resulta particularmente útil para minimizar la cantidad de racemización que puede producirse durante la oxidación. El t-butil-éster de ácido 3-hidroximetilpirrolidín-1-carboxílico, en el que P es Boc o bencilo, se encuentra disponible comercialmente. Alternativamente, puede oxidarse t-butil-éster de ácido (S)-3-hidroximetilpirrolidín-1-carboxílico utilizando cualquier agente oxidante adecuado para la conversión de un alcohol primario en un aldehído. Entre los agentes oxidantes representativos se incluyen, por ejemplo, dimetilsulfóxido, reactivo de Collin, reactivo de Corey y dicromato de piridinio. La etapa siguiente implica una reacción de Grignard entre el compuesto formilo y el reactivo de Grignard, R^1-MgX , en el que X es cloro o bromo, por ejemplo. La etapa se lleva a cabo típicamente utilizando condiciones de reacción de Grignard estándares. Entre los reactivos de Grignard ejemplares se incluyen cloruro de propilmagnesio (R^1 es propilo), bromuro de ciclopropilmagnesio (R^1 es ciclopropilo), bromuro de etinilmagnesio (R^1 es alquino C_{3-6}) y similares. Los materiales de partida alcoholes (*R,R*) y (*R,S*) pueden prepararse de una manera similar, utilizando (R)-Boc-3-pirrolidinmetanol, también conocido como t-butil-éster de ácido (R)-3-hidroximetilpirrolidín-1-carboxílico.

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

Se cree que determinados intermediarios descritos en la presente memoria son nuevos y, por consiguiente, se proporcionan dichos compuestos a modo de aspectos adicionales de la invención, incluyendo, por ejemplo, los compuestos de fórmula XI:

40



o una sal de la misma, en la que P representa un grupo protector de amino, en particular t-butoxicarbonilo (BOC), en el que R^1 y R^{2-6} son tal como se ha definido para la fórmula I. En una realización de la invención, pueden prepararse compuestos de la invención mediante la desprotección de compuestos de fórmula XI para proporcionar compuestos de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se indican detalles adicionales referidos a las condiciones específicas de reacción y otros procedimientos para la preparación de compuestos representativos de la invención o intermediarios de los mismos en los Ejemplos, explicados en la presente memoria.

UTILIDAD

Los compuestos de la invención poseen actividad inhibitoria de la recaptación de la serotonina y la norepinefrina. De esta manera, dichos compuestos presentan utilidad terapéutica como inhibidores combinados de recaptación de la serotonina y la norepinefrina (IRSN). Los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, poseer una actividad inhibitoria de la recaptación de la serotonina igual o aproximadamente igual a la actividad inhibitoria de la recaptación de la norepinefrina.

La constante de inhibición (K_i) de un compuesto es la concentración de ligando en un ensayo de inhibición de la unión de radioligando que ocuparía 50% de los transportadores en el caso de que no se encontrara presente ningún radioligando. Los valores de K_i pueden determinarse a partir de estudios de unión de radioligando con ^3H -nisoxetina (para el transportador de norepinefrina, TNE) y ^3H -citalopram (para el transportador de serotonina, TSER), tal como se indica en el Ensayo 1. Dichos valores de K_i se derivan de valores de IC_{50} en el ensayo de unión utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff y K_d del radioligando (Cheng & Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* 22(23):3099-3108, 1973). Pueden determinarse valores de IC_{50} funcionales en la inhibición funcional de los ensayos de incorporación descritos en el Ensayo 2. Dichos valores de IC_{50} pueden convertirse en valores de K_i utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff y la K_m del transmisor para el transportador. Sin embargo, se indica que las condiciones del ensayo de incorporación descritas en el Ensayo 2 son tales que los valores de IC_{50} son muy próximos a los valores de K_i , en caso de desearse una conversión matemática, ya que la concentración de neurotransmisor (5-HT, NE o DA) utilizada en el ensayo es muy inferior a la K_m para el transportador respectivo. En una realización, los compuestos de la invención muestran un $K_i\text{TSER}/K_i\text{TNE}$ comprendido en el intervalo de 0,1 a 100; en otra realización, $K_i\text{TSER}/K_i\text{TNE}$ comprendido en el intervalo de 0,3 a 100; y en todavía otra realización, muestra un $K_i\text{TSER}/K_i\text{TNE}$ comprendido en el intervalo de 0,3 a 10.

Otra medida de inhibición de la recaptación de la serotonina y de la norepinefrina es el valor de pIC_{50} . Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden presentar valores de pIC_{50} de inhibición de la recaptación de serotonina y norepinefrina ≥ 7 ; los compuestos de la invención pueden presentar un pIC_{50} de inhibición de recaptación de la serotonina ≥ 7 y un pIC_{50} de inhibición de la recaptación de norepinefrina ≥ 8 ; los compuestos de la invención pueden presentar un pIC_{50} de inhibición de la recaptación de la serotonina ≥ 8 y un pIC_{50} de inhibición de la recaptación de la norepinefrina ≥ 7 ; o compuestos de la invención pueden presentar valores de pIC_{50} de inhibición de la recaptación de la serotonina y la norepinefrina ≥ 8 . Dichos compuestos pueden presentar la fórmula II-IV.

Se describen compuestos de la invención que son selectivos para la inhibición de TSER y TNE respecto al transportador de dopamina (TDA). Por ejemplo, los compuestos de interés particular son los que muestran una afinidad de unión para TSER y TNE que es por lo menos 5 veces más elevada que la afinidad de unión para TDA, o que es por lo menos 10 veces más elevada que para TDA o por lo menos 20 o 30 veces más elevada que para TDA. Alternativamente, los compuestos no muestran una inhibición significativa de TDA. Los compuestos pueden mostrar una inhibición menor de 50% de la actividad de TDA al medirla a una concentración de 794 nM. Bajo las condiciones de ensayo utilizadas, un compuesto que muestre una inhibición $\leq 50\%$ presentaría un valor de pK_i estimado para TDA $\leq 6,1$.

Se describen compuestos de la invención que presentan actividad inhibitoria de la recaptación de la dopamina, así como actividad inhibitoria de la recaptación de la serotonina y de la norepinefrina. Por ejemplo, los compuestos de particular interés son los que muestran un pIC_{50} en TSER y TNE superior o igual a 8,0 y un pIC_{50} en TDA superior o igual a 7,0.

5 Cabe destacar que, en algunos casos, los compuestos de la invención pueden presentar una actividad inhibitoria de la recaptación de la serotonina débil o una actividad inhibitoria de la recaptación de la norepinefrina débil. En dichos casos, el experto en la materia reconocerá que dichos compuestos todavía presentan utilidad como principalmente un inhibidor de TNE o un inhibidor de TSER, respectivamente, o presentarán utilidad como herramientas de investigación.

10 Entre los ensayos ejemplares para determinar la actividad inhibitoria de la recaptación de la serotonina y/o norepinefrina de los compuestos de la invención se incluyen, a título ilustrativo y no limitativo, ensayos que miden la unión de TSER y TNE, por ejemplo tal como se indica en el Ensayo 1 y en Tusuruda et al., Journal of Pharmacological and Toxicological Methods 61(2):192-204, 2010. Además, resulta útil entender el nivel de unión de TDA y la incorporación en un ensayo tal como el descrito en Ensayo 1. Entre los ensayos secundarios útiles se incluyen los ensayos de captación de neurotransmisor para medir la inhibición de la captación de norepinefrina a las células que expresan el transportador recombinante humano o de rata respectivo (TSERh, TNEh o TDAh) tal como se indica en Ensayo 2 y la unión de radioligando *ex vivo* y los ensayos de captación de neurotransmisor que se utilizan para determinar el nivel de ocupación *in vivo* de TSER, TNE y TDA en el tejido, tal como se indica en Ensayo 3. Entre otros ensayos que resultan útiles para evaluar las propiedades farmacológicas de los compuestos de ensayo se incluyen los listados en Ensayo 4. Entre los ensayos *in vivo* ejemplares se incluyen el ensayo de formalina en una pata descrito en Ensayo 5, que es un predictor fiable de eficacia clínica para el tratamiento del dolor neuropático y el modelo de ligación del nervio espinal descrito en Ensayo 6. Los ensayos anteriormente indicados resultan útiles para determinar la utilidad terapéutica, por ejemplo la actividad de alivio del dolor neuropático, de los compuestos de la invención. Otras propiedades y utilidades de compuestos de la invención pueden demostrarse utilizando diversos ensayos *in vitro* e *in vivo* bien conocidos por el experto en la materia.

25 Se espera que los compuestos de la invención resulten útiles para el tratamiento y/o la prevención de condiciones médicas en las que está implicada la regulación de la función del transportador de monoamina, en particular aquellas condiciones mediadas o sensibles por la inhibición de la captación de la serotonina y la norepinefrina. De esta manera, se espera que los pacientes que sufren de una enfermedad o trastorno que se trata mediante la inhibición del transportador de la serotonina y/o norepinefrina pueden tratarse mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la recaptación de la serotonina y norepinefrina de la invención.

30 Entre dichas condiciones médicas se incluyen, a título de ejemplo, trastornos del dolor, tales como el dolor neuropático, la fibromialgia y el dolor crónico; trastornos depresivos, tales como la depresión mayor; trastornos afectivos, tales como el trastorno de ansiedad, el trastorno de hiperactividad por déficit de atención, los trastornos cognitivos, tales como la demencia y la incontinencia urinaria por estrés.

35 La cantidad de agente activo administrada por cada dosis o la cantidad total administrada cada día puede estar predeterminada o puede determinarse en cada paciente individual tomando en consideración numerosos factores, incluyendo la naturaleza y la severidad de la condición del paciente, la condición bajo tratamiento, la edad, el peso y el estado general de salud del paciente, la tolerancia del paciente al agente activo, la vía de administración, consideraciones farmacológicas, tales como la actividad, eficacia, perfiles farmacocinético y toxicológico del compuesto y cualesquiera agentes secundarios que se administren, y similares. El tratamiento de un paciente que sufre de una enfermedad o condición médica (tal como el dolor neuropático) puede iniciarse con una dosis predeterminada o una dosis determinada por el médico responsable del tratamiento y continuará durante el periodo de tiempo necesario para prevenir, mejorar, suprimir o aliviar los síntomas de la enfermedad o condición médica. Los pacientes sometidos a dicho tratamiento típicamente son monitorizados de manera rutinaria para determinar la eficacia de la terapia. Por ejemplo, en el tratamiento del dolor neuropático, una medida de la eficacia del tratamiento puede implicar la evaluación de la calidad de vida del paciente, p.ej. mejoras de los patrones de sueño del paciente, menor absentismo laboral, capacidad de ejercicio y capacidad ambulatoria, etc. También pueden utilizarse las escalas de dolor, que funcionan por puntos, para ayudar a evaluar el nivel de dolor del paciente. Los indicadores de otras enfermedades y condiciones indicadas en la presente memoria son bien conocidas por el experto en la materia y se encuentran fácilmente disponibles al médico responsable del tratamiento. El seguimiento continuo por el médico garantizará que se administre la cantidad óptima del agente activo en cualquier tiempo dado, así como facilitará la determinación de la duración del tratamiento. Lo anterior resulta particularmente valioso en el caso de que también se administren agentes secundarios, ya que su selección, dosis y duración de la terapia también puede requerir ajustes. De esta manera, el régimen de tratamiento y el programa de administración pueden adaptarse durante el curso de la terapia de manera que se administre la cantidad mínima de agente activo que muestra la eficacia deseada y, además, que la administración se prolonga sólo durante el tiempo necesario para tratar con éxito la enfermedad o la condición médica.

60 Trastornos de dolor

65 Se ha demostrado que los IRSN presentan un efecto beneficioso sobre el dolor, tal como la neuropatía diabética dolorosa (duloxetina, Goldstein et al., Pain 116:109-118, 2005; venlafaxina, Rowbotham et al., Pain 110:697-706, 2004), fibromialgia (duloxetina, Russell et al., Pain 136(3):432-444, 2008; milnaciprán, Vitton et al., Human Psychopharmacology 19:S27-S35, 2004, y migraña (venlafaxina, Ozyalcin et al., Headache 45(2):144-152, 2005). De esta manera, una realización de la invención encuentra utilidad en un método para tratar un trastorno de dolor,

que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Típicamente, la cantidad terapéuticamente eficaz será la cantidad que resulta suficiente para aliviar el dolor. Entre los trastornos de dolor ejemplares se incluyen, a título ilustrativo, el dolor agudo, el dolor persistente, el dolor crónico, el dolor inflamatorio y el dolor neuropático. Más específicamente, entre ellos se incluye el asociado o causado por:

5 artritis, dolor de espalda, incluyendo el dolor lumbar crónico, incluyendo el dolor relacionado con tumor (p.ej. el dolor óseo, la cefalea, el dolor facial o el dolor visceral) y el dolor asociado a la terapia del cáncer (p.ej. el síndrome post-quimioterapia, el síndrome del dolor postquirúrgico crónico y el síndrome post-radiación), el síndrome del túnel carpiano, la fibromialgia, las cefaleas, incluyendo las cefaleas de tensión crónicas, la inflamación asociada a polimialgia, la artritis reumatoide y la osteoartritis, la migraña, el dolor neuropático, incluyendo el síndrome del dolor

10 regional complejo, el dolor general, el dolor postoperatorio, el dolor de hombro, los síndromes de dolor central, incluyendo el dolor post-ictus y el dolor asociado a lesiones de la médula espinal y la esclerosis múltiple, el dolor de la extremidad fantasma, el dolor asociado a la enfermedad de Parkinson y el dolor visceral (p.ej. el síndrome del intestino irritable). Resulta de particular interés el tratamiento del dolor neuropático, que incluye la neuropatía periférica diabética (NPD), la neuropatía relacionada con el VIH, la neuralgia postherpética (NPH) y la neuropatía periférica inducida por quimioterapia. En el caso de que se utilicen para tratar trastornos de dolor, tales como el dolor neuropático, los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo anticonvulsivos, antidepresivos, relajantes musculares, AINE, agonistas de opioide, inhibidores selectivos de recaptación de la serotonina, bloqueadores de los canales del sodio y simpatolíticos. Se describen en la presente

15 memoria compuestos ejemplares dentro de dichas clases.

Trastornos depresivos

Otra realización de la invención encuentra utilidad en un método de tratamiento de un trastorno depresivo, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

25 Típicamente, la cantidad terapéuticamente eficaz es la cantidad que resulta suficiente para aliviar la depresión y proporcionar un sentimiento de bienestar general. Entre los trastornos depresivos ejemplares se incluyen, a título ilustrativo y no limitativo, la depresión asociada a la enfermedad de Alzheimer, el trastorno bipolar, el cáncer, el abuso infantil, la infertilidad, la enfermedad de Parkinson, el infarto postmiocárdico y la psicosis, la distimia, el síndrome del anciano gruñón o irritable, la depresión inducida, la depresión mayor, la depresión pediátrica, la depresión postmenopáusica, la depresión postparto, la depresión recurrente, la depresión de episodio único y la depresión sintomática subsíndrome. Resulta de particular interés el tratamiento de la depresión mayor. En el caso de que se utilicen para tratar trastornos depresivos, los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo antidepresivos e inhibidores duales de recaptación de serotonina-norepinefrina. Se describen en la presente memoria compuestos ejemplares dentro de dichas clases.

30

Trastornos afectivos

Otra realización de la invención encuentra utilidad en un método de tratamiento de un trastorno afectivo, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Entre

40 los trastornos afectivos ejemplares se incluyen, a título ilustrativo y no limitativo, trastornos de ansiedad, tales como el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de personalidad por evitación; trastornos de la alimentación, tales como la anorexia nerviosa, la bulimia nerviosa y la obesidad; el trastorno obsesivo compulsivo; el trastorno de pánico; los trastornos de personalidad, tales como el trastorno de personalidad por evitación y el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH); el síndrome de estrés post-traumático; fobias, tales como la agorafobia, así

45 como las fobias simples y otras fobias específicas, y la fobia social; el síndrome premenstrual; los trastornos psicóticos, tales como la esquizofrenia y la manía; el trastorno afectivo estacional; la disfunción sexual, incluyendo la eyaculación precoz, la impotencia masculina y la disfunción sexual femenina, tal como el trastorno de la excitación sexual femenina, el trastorno de ansiedad social y los trastornos de abuso de sustancias, incluyendo las dependencias químicas, tales como las adicciones al alcohol, las benzodiazepinas, la cocaína, la heroína, la nicotina y el fenobarbital, así como los síndromes de abstinencia que pueden surgir a partir de dichas dependencias. Al utilizarlos para tratar trastornos afectivos, los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo antidepresivos. Se describen en la presente memoria compuestos ejemplares dentro de dichas clases.

50

55 La atomoxetina, que es selectiva 10X para TNE, está autorizada para la terapia del trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y algunos estudios clínicos han demostrado que el IRSN venlafaxina también puede presentar un efecto beneficioso en el tratamiento del TDAH (Mukaddes et al., Eur. Neuropsychopharm. 12(Supp 3):421, 2002). De esta manera, también se espera que los compuestos de la invención resulten útiles en métodos de tratamiento del trastorno de déficit de atención e hiperactividad mediante la administración en el paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Al utilizarlos para tratar la depresión, los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo antidepresivos. Se describen en la presente memoria compuestos ejemplares dentro de dichas clases.

60

Trastornos cognitivos

Otra realización de la invención encuentra utilidad en un método de tratamiento de un trastorno cognitivo, que

65

comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Entre los trastornos cognitivos se incluyen, a título ilustrativo y no limitativo, la demencia, que incluye la demencia degenerativa (p.ej. la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la corea de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Pick y la demencia senil), la demencia vascular (p.ej. la demencia multiinfarto) y la demencia asociada a lesiones que ocupan espacio intracraneal, traumatismos, infecciones y condiciones relacionadas (incluyendo la infección por el VIH), el metabolismo, toxinas, anoxia y deficiencia de vitaminas, y el trastorno cognitivo leve asociado al envejecimiento, tal como las alteraciones de la memoria asociadas a la edad, el trastorno de amnesia y el declive cognitivo asociado a la edad. En el caso de que se utilicen para tratar trastornos cognitivos, los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo agentes anti-Alzheimer y agentes antiparinsonianos. Se describen en la presente memoria compuestos ejemplares dentro de dichas clases.

Otros trastornos

También se ha demostrado que los IRSN resulten eficaces para el tratamiento de la incontinencia por estrés urinario (Dmochowski, Journal of Urology 170(4): 1259-1263, 2003). De esta manera, otra realización de la invención encuentra utilidad en un método para el tratamiento de la incontinencia urinaria por estrés, que comprende administrar en el paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. En el caso de que se utilicen para tratar la incontinencia urinaria por estrés, los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo anticonvulsivos. Se describen en la presente memoria compuestos ejemplares dentro de dichas clases.

La duloxetina, un IRSN, está siendo sometido a ensayos clínicos para evaluar su eficacia en el tratamiento del síndrome de fatiga crónica y recientemente se ha demostrado que resulta eficaz en el tratamiento del a fibromialgia (Russell et al., Pain 136(3):432-444, 2008). Los compuestos de la invención, debido a su capacidad de inhibir TSER y TNE, también se espera que presenten esta utilidad, y otra realización de la invención encuentra utilidad en un método de tratamiento del síndrome de fatiga crónica, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

La sibutramina, una norepinefrina y un inhibidor de la recaptación de la dopamina se ha demostrado que resultan útiles en el tratamiento de la obesidad (Wirth et al., JAMA 286(11):1331-1339, 2001). Los compuestos de la invención, debido a su capacidad de inhibir TSER, también se espera que presenten esta utilidad, y otra realización de la invención encuentra utilidad en un método de tratamiento de la obesidad, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

La desvenlafaxina, un IRSN, se ha demostrado que alivia los síntomas vasomotores asociados a la menopausia (Deecher et al., Endocrinology 148(3):1376-1383, 2007). Los compuestos de la invención, debido a su capacidad de inhibir TSER y TNE, también se espera que presenten esta utilidad, y otra realización de la invención se refiere a un método para tratar los síntomas vasomotores asociados a la menopausia, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

Herramientas de investigación

Debido a que los compuestos de la invención presentan tanto actividad de inhibición de la recaptación de la serotonina como actividad de inhibición de la recaptación de la norepinefrina, dichos compuestos también resultan útiles como herramientas de investigación para investigar o estudiar sistemas biológicos o muestras que presentan transportadores de serotonina o norepinefrina. En dichos estudios puede utilizarse cualquier sistema o muestra biológico adecuado que presente transportadores de serotonina y/o norepinefrina, que pueden llevarse a cabo *in vitro* o *in vivo*. Entre los sistemas o muestras biológicos representativos adecuados para dichos estudios se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, células, extractos celulares, membranas plasmáticas, muestras de tejido, órganos aislados, mamíferos (tales como ratones, ratas, cobayas, conejos, perros, cerdos, seres humanos y otros) y similares, siendo los mamíferos de interés particular. La recaptación de la serotonina en un mamífero puede inhibirse mediante la administración de una cantidad inhibidora de la recaptación de la serotonina de un compuesto de la invención, o puede inhibirse la recaptación de la norepinefrina en un mamífero mediante la administración de una cantidad inhibidora de la recaptación de la norepinefrina de un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención también pueden utilizarse como herramientas de investigación mediante la realización de ensayos biológicos utilizando dichos compuestos.

En el caso de que se utilice como herramientas de investigación, típicamente se pone en contacto un sistema o muestra biológico que comprende un transportador de serotonina y/o un transportador de norepinefrina con una cantidad inhibidora de la recaptación de la serotonina o inhibidora de la recaptación de la norepinefrina de un compuesto de la invención. Tras exponer el sistema o muestra biológica al compuesto, se determinan los efectos de la inhibición de la recaptación de la serotonina y/o de la recaptación de la norepinefrina utilizando procedimientos y equipos convencionales. La exposición comprende poner en contacto células o tejidos con el compuesto, administrar el compuesto en un mamífero, por ejemplo mediante la administración i.p. o i.v., y otras. Dicha etapa de determinación puede comprender medir una respuesta, es decir, un análisis cuantitativo o puede comprender una

observación, es decir, un análisis cualitativo. La medición de una respuesta implica, por ejemplo, determinar los efectos del compuesto sobre el sistema o muestra biológico utilizando procedimientos y equipos convencionales, tales como los ensayos de recaptación de la serotonina y norepinefrina. Los resultados de ensayo pueden utilizarse para determinar el nivel de actividad así como la cantidad de compuesto necesaria para conseguir el resultado deseado, es decir, una cantidad inhibitoria de la recaptación de la serotonina y una cantidad inhibitoria de la recaptación de la norepinefrina.

Además, los compuestos de la invención pueden utilizarse como herramientas de investigación para evaluar otros compuestos químicos y, de esta manera, también resultan útiles en ensayos de cribado para encontrar, por ejemplo, nuevos compuestos tanto con actividad inhibitoria de la recaptación de la serotonina como con actividad inhibitoria de la recaptación de la norepinefrina. De esta manera, se utiliza un compuesto de la invención como estándar en un ensayo que permite la comparación de los resultados obtenidos con un compuesto de ensayo y con compuestos de la invención para identificar aquellos compuestos de ensayo que presentan una actividad aproximadamente igual o superior de inhibición de la recaptación, en caso de presentar alguna actividad. Por ejemplo, los datos de recaptación para un compuesto de ensayo o un grupo de compuestos de ensayo se compara con los datos de recaptación para un compuesto de la invención con el fin de identificar aquellos compuestos de ensayo que presentan las propiedades deseadas, por ejemplo compuestos de ensayo que presentan actividad inhibitoria de la recaptación aproximadamente igual o superior a un compuesto de la invención, en caso de existir alguno. Puede llevarse a cabo tanto la generación de datos de comparación (utilizando los ensayos apropiados) como el análisis de los datos de ensayo para identificar los compuestos de ensayo de interés. De esta manera, puede evaluarse un compuesto de ensayo en un ensayo biológico, mediante un método que comprende las etapas de: (a) llevar a cabo un ensayo biológico con un compuesto de ensayo a fin de proporcionar un primer valor de ensayo, (b) llevar a cabo el ensayo biológico con un compuesto de la invención a fin de proporcionar un segundo valor de ensayo, en el que la e tapa (a) se lleva a cabo antes, después o simultáneamente a la etapa (b), y (c) comparar el primer valor de ensayo de la etapa (a) con el segundo valor de ensayo de la etapa (b). Entre los ensayos biológicos ejemplares se incluyen los ensayos de recaptación de la serotonina y de la norepinefrina.

COMPOSICIONES Y FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos de la invención típicamente se administran en el paciente en forma de una composición o formulación farmacéutica. Dichas composiciones farmacéuticas pueden administrarse en el paciente mediante cualquier vía de administración aceptable, incluyendo, aunque sin limitación, las vías de administración oral, rectal, vaginal, nasal, inhalada, tópica (incluyendo transdérmica) y parenteral. Además, los compuestos de la invención pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, en múltiples dosis por día (p.ej. dos veces, tres veces o cuatro veces al día), en una única dosis diaria, en una dosis de dos veces al día, en una única dosis semanal, etc. Se entenderá que puede utilizarse cualquier forma de los compuestos de la invención (es decir, base libre, ácido libre, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, etc.) que resulte adecuada para el modo de administración particular, en las composiciones farmacéuticas comentadas en la presente memoria.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, en una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención. Las composiciones pueden contener otros agentes terapéuticos y/o de formulación si se desea. Al comentar las composiciones, el "compuesto de la invención" también puede denominarse en la presente memoria "agente activo", para distinguirlo de otros componentes de la formulación, tal como el portador. De esta manera, se entenderá que la expresión "agente activo" incluye compuestos de fórmula I, así como sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto.

Las composiciones farmacéuticas de la invención típicamente contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. El experto en la materia reconocerá, sin embargo, que una composición farmacéutica puede contener más de una cantidad terapéuticamente eficaz, composiciones en masa, o menos de una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, dosis unitarias individuales diseñadas para la administración múltiple para alcanzar una cantidad terapéuticamente eficaz. Típicamente, la composición contendrá entre aproximadamente 0,01% y 95% en peso de agente activo, incluyendo entre aproximadamente 0,01% y 30% en peso, tal como entre aproximadamente 0,01% y 10% en peso, dependiendo de la formulación misma, de la vía de administración, de la frecuencia de administración y otros. En una realización, una composición adecuada para una forma de administración oral, por ejemplo, puede contener entre aproximadamente 5% y 70% en peso, o entre aproximadamente 0% y 60% en peso de agente activo.

Puede utilizarse cualquier portador o excipiente convencional en las composiciones farmacéuticas de la invención. La elección del portador o excipiente particular, o combinaciones de portadores o excipientes, dependerá del modo de administración utilizado para tratar un paciente particular o tipo de condición médica o estado de enfermedad. A este respecto, la preparación de una composición adecuada para una vía particular de administración se encuentra perfectamente comprendida dentro de los conocimientos del experto en la técnica farmacéutica. Además, los portadores o excipientes utilizados en dichas composiciones se encuentran comercialmente disponibles. A título de ilustración adicional, se describen técnicas convencionales de formulación en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20a edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); and H. C. Ansel et al.,

Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7a edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Entre los ejemplos representativos de materiales que pueden servir de portadores farmacéuticamente aceptables se incluyen, aunque sin limitación, los siguientes: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa, tal como celulosa microcristalina y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y supositorios de cera; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones tampón de fosfato; gases propelentes comprimidos, tales como clorofluorocarbonos e hidrofurocarbonos, y otras sustancias compatibles no tóxicas utilizadas en las composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas típicamente se preparan mediante la mezcla o combinación completa e íntima del agente activo con un portador farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes opcionales. La mezcla uniformemente combinada que resulta seguidamente puede conformarse o cargarse en tabletas, cápsulas, píldoras, botes, cartuchos o dispensadores utilizando procedimientos y equipos convencionales.

En una realización, las composiciones farmacéuticas resultan adecuadas para la administración oral. Un régimen de administración ejemplar sería una forma de administración oral administrada una o dos veces al día. Las composiciones adecuadas para la administración oral pueden encontrarse en forma de cápsulas, tabletas, píldoras, pastillas, sellos, grageas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones en un líquido acuoso o no acuoso; emulsiones líquidas de aceite-en-agua o de agua-en-aceite, elixires o jarabes, conteniendo cada una, una cantidad predeterminada del agente activo.

En el caso de que esté destinada a la administración oral en una forma de administración sólida (p.ej. en forma de cápsulas, tabletas y píldoras), la composición típicamente comprenderá el agente activo y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico o fosfato dicálcico. Las formas de administración sólidas pueden comprender además: rellenos o extensores, tales como almidones, celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; ligantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; humectantes, tales como glicerol; agentes desintegrantes, tales como agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y/o carbonato sódico; agentes retardantes de solución, tales como parafina; acelerantes de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y/o monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y/o arcilla bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico y/o mezclas de los mismos; agentes colorantes y agentes tamponadores.

También pueden encontrarse presentes en las composiciones farmacéuticas, agentes de liberación, agentes humectantes, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes. Entre los agentes de recubrimiento ejemplares para tabletas, cápsulas, píldoras y similares se incluyen los utilizados para recubrimientos entéricos, tales como ftalato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo, ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa, copolímeros de ácido metacrílico-éster de ácido metacrílico, trimelitato de acetato de celulosa, carboximetil-etilcelulosa y succinato de acetato de hidroxipropil-metilcelulosa. Entre los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables se incluyen: antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, hidrocloreto de cisteína, bisulfato sódico, metabisulfato sódico, sulfito sódico y similares; antioxidantes solubles en aceites, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, lecitina, galato de propilo y alfa-tocoferol, y agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilén-diamina-tetraacético, sorbitol, ácido tartárico y ácido fosfórico.

Las composiciones también pueden formularse para proporcionar la liberación lenta o controlada del agente activo utilizando, a título de ejemplo, hidroxipropil-metil-celulosa en proporciones variables u otras matrices de polímeros, liposomas y/o microesferas. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener agentes opacificadores y pueden formularse de manera que liberen el agente activo únicamente, o preferentemente, en una determinada porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente de una manera retardada. Entre los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden utilizarse se incluyen sustancias poliméricas y ceras. El agente activo también puede encontrarse en forma microencapsulada, en caso apropiado, con uno o más de los excipientes anteriormente indicados.

Entre las formas de administración líquidas adecuadas para la administración oral se incluyen, a título ilustrativo, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Las formas de administración líquidas típicamente comprenden el agente activo y un diluyente inerte, tal como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizadores y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-

butilenglicol, aceites (por ejemplo aceites de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán y mezclas de los mismos. Las suspensiones pueden contener agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilén-sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar agar y tragacanto y mezclas de los mismos.

En el caso de que estén destinadas para la administración oral, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden empaquetarse en una forma de administración unitaria. La expresión "forma de administración unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada para la administración en un paciente, es decir, cada unidad contiene una cantidad predeterminada del agente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, solo o en combinación con una o más unidades adicionales. Por ejemplo, dichas formas de dosificación unitaria pueden ser cápsulas, tabletas o píldoras.

En otra realización, las composiciones de la invención resultan adecuadas para la administración inhalada y típicamente se encontrarán en forma de un aerosol o de unos polvos. Dichas composiciones generalmente se administran utilizando dispositivos de administración bien conocidos, tales como un nebulizador, polvos secos o inhalados de dosis medidas. Los dispositivos nebulizadores producen un flujo de aire a alta velocidad que causa que la composición se pulveriza en forma de una niebla que es arrastrada al interior del tracto respiratorio del paciente. Una formulación de nebulizador ejemplar comprende el agente activo disuelto en un portador para formar una solución, o micronizado y combinado con un portador para formar una suspensión de partículas micronizadas de tamaño respirable. Los inhaladores de polvos secos administran el agente activo en forma de unos polvos de flujo libre que son dispersados en el flujo de aire del paciente durante la inspiración. Una formulación de polvos secos ejemplar comprende el agente activo mezclado en seco con un excipiente, tal como lactosa, almidón, manitol, dextrosa, ácido poliláctico, poliláctido-co-glicólido y combinaciones de los mismos. Los inhaladores de dosis medidas descargan una cantidad medida del agente activo utilizando gas propelente comprimido. Una formulación de dosis medida ejemplar comprende una solución o suspensión del agente activo en un propelente licuado, tal como un clorofluorocarbono o hidrofluoroalcano. Entre los componentes opcionales de dichas formulaciones se incluyen cosolventes, tales como etanol o pentano y surfactantes, tales como trioleato de sorbitán, ácido oleico, lecitina y glicerina. Dichas composiciones se preparan típicamente mediante la adición de hidrofluoroalcano enfriado o presurizado a un recipiente adecuado que contiene el agente activo, etanol (en caso de hallarse presente) y el surfactante (en caso de hallarse presente). Para preparar una suspensión, el agente activo se microniza y después se combina con el propelente. Alternativamente, puede prepararse una formulación en suspensión mediante secado por pulverización de un recubrimiento de surfactante sobre partículas micronizadas del agente activo. A continuación, la formulación se carga en un bote de aerosol, que forma una parte del inhalador.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía parenteral (por ejemplo mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraperitoneal). Para dicha administración, el agente activo se proporciona en una solución, suspensión o emulsión estéril. Entre los solventes ejemplares para preparar dichas formulaciones se incluyen agua, solución salina, alcoholes de bajo peso molecular, tales como propilenglicol, polietilenglicol, aceites, gelatina, ésteres de ácido graso, tales como oleato de etilo. Una formulación parenteral típica es una solución acuosa estéril de pH 4 a 7 del agente activo. Las formulaciones parenterales pueden contener además uno o más solubilizadores, estabilizadores, conservantes, agentes humectantes, emulsionantes y agentes dispersantes. Dichas formulaciones pueden esterilizarse mediante la utilización de un medio inyectable estéril, un agente esterilizante, la filtración, la irradiación o el calor.

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

En caso deseado, los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con otro u otros agentes terapéuticos. De esta manera, en una realización, las composiciones de la invención pueden contener opcionalmente otros fármacos que se coadministran con un compuesto de la invención. Por ejemplo, la composición puede comprender además uno o más fármacos (también denominados "agentes secundarios") seleccionados de entre el grupo de los agentes anti-Alzheimer, anticonvulsivos (antiepilépticos), antidepresivos, agentes anti-parquinsonianos, inhibidores duales de recaptación de la serotonina-norepinefrina (IRSN), agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de la recaptación de la norepinefrina, agonistas de opioide (analgésicos de opioide), inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, bloqueantes de los canales del sodio, simpatorlíticos y combinaciones de los mismos. Son bien conocidos de la técnica numerosos ejemplos de dichos agentes terapéuticos, y se describen ejemplos en la presente memoria. Mediante la combinación de un compuesto de la invención con un agente secundario, puede conseguirse la terapia triple, es decir, actividad inhibidora de la recaptación de serotonina, actividad inhibidora de la recaptación de norepinefrina y actividad asociada al agente secundario (p.ej. actividad antidepresiva) utilizando únicamente dos componentes activos. Debido a que las composiciones farmacéuticas que contienen dos componentes activos típicamente resultan más fáciles de formular que las composiciones que contienen tres componentes activos, dichas composiciones de dos

componentes proporcionan una ventaja significativa respecto a composiciones que contienen tres componentes activos. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, en todavía otro aspecto de la invención, una composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención, un segundo agente activo y un portador farmacéuticamente aceptable. También pueden incluirse tercer, cuarto, etc. agentes activos en la composición. En la terapia de combinación, la cantidad de compuesto de la invención que se administra, así como la cantidad de agentes secundarios, puede ser inferior a la cantidad administrada típicamente en la monoterapia.

Un compuesto de la invención puede mezclarse físicamente con el segundo agente activo para formar una composición que contenga ambos agentes, o cada agente puede encontrarse presente en composiciones separadas y diferentes que se administren en el paciente simultáneamente o secuencialmente. Por ejemplo, puede combinarse un compuesto de la invención con un segundo agente activo utilizando procedimientos y equipos convencionales para formar una combinación de agentes activos que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente activo. Además, los agentes activos pueden combinarse con un portador farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, un segundo agente activo y un portador farmacéuticamente aceptable. En la presente realización, los componentes de la composición típicamente se mezclan o se combinan para crear una mezcla física. Seguidamente la mezcla física es administrada en una cantidad terapéuticamente eficaz utilizando cualquiera de las vías indicadas en la presente memoria.

Alternativamente, los agentes activos pueden mantenerse separados y diferentes antes de la administración en el paciente. En la presente realización, los agentes no son mezclados físicamente antes de la administración, sino que se administran simultáneamente o en tiempos separados en forma de composiciones separadas. Dichas composiciones pueden empaquetarse por separado o pueden empaquetarse juntas en un kit. Al administrarse en tiempos separados, el agente secundario típicamente se administra menos de 24 horas después de la administración del compuesto de la invención, entre concurrentemente con la administración del compuesto de la invención y aproximadamente 24 horas después de la dosis. Lo anterior también se denomina administración secuencial. De esta manera, un compuesto de la invención puede administrarse por vía oral simultánea o secuencialmente con otro agente activo utilizando dos tabletas, con una tableta para cada agente activo, en donde secuencial puede significar la administración inmediatamente después de la administración del compuesto de la invención o en cierto tiempo predeterminado posterior (por ejemplo una hora después o tres horas después). Alternativamente, la combinación puede administrarse por vías de administración diferentes, es decir, una por vía oral y la otra mediante inhalación.

Un kit puede comprender una primera forma de administración que comprende un compuesto de la invención y por lo menos una forma de administración adicional que comprende uno o más de los agentes secundarios indicados en la presente memoria, en cantidades suficientes para llevar a cabo los métodos descritos en la presente memoria. La primera forma de administración y la segunda (o tercera, etc.) formas de administración juntas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de agentes activos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición médica en el paciente.

El agente o agentes secundarios, en caso de incluirse, se encuentran presentes en una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, típicamente se administran en una cantidad que produce un efecto terapéuticamente beneficioso al coadministrarse con un compuesto de la invención. El agente secundario puede encontrarse en la forma de una sal, solvato, estereoisómero ópticamente puro, etc. farmacéuticamente aceptable. De esta manera, los agentes secundarios listados posteriormente están destinados a incluir la totalidad de dichas formas, y se encuentran disponibles comercialmente o pueden prepararse utilizando procedimientos y reactivos convencionales.

Entre los agentes anti-Alzheimer representativos se incluyen, aunque sin limitación, donepezilo, galantamina, memantina, rivastigmina, selegilina, tacrina y combinaciones de los mismos.

Entre los anticonvulsivos (antiepilépticos) representativos se incluyen, aunque sin limitación: acetazolamida, albutoína, ácido 4-amino-3-hidroxi-butírico, beclamida, carbamazepina, cinromida, clometiazol, clonazepam, diazepam, dimetadiona, eterobarb, etadiona, etosuximida, etotoína, felbamato, fosfenitoína, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, lorazepam, bromuro de magnesio, sulfato de magnesio, mefenitoína, mefobarbital, metsuximida, midazolam, nitrazepam, oxazepam, oxcarbazepina, parametadiona, fenacemida, fenetúrido, fenobarbital, fensuximida, fenitoína, bromuro de potasio, pregabalina, primidona, progabida, bromuro sódico, valproato sódico, sultiamo, tiagabina, topiramato, trimetadiona, ácido valproico, valpromida, vigabatrina, zonisamida y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el anticonvulsivo se selecciona de entre carbamazepina, gabapentina, pregabalina y combinaciones de los mismos.

Entre los antidepresivos representativos se incluyen, aunque sin limitación, adinazolam, amitriptilina, clomipramina, desipramina, dotiepina (p.ej. hidrocloreto de dotiepina), doxepina, imipramina, lofepramina, mirtazapina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina, venlafaxina, zimelidina y combinaciones de los mismos.

Entre los agentes antiparquinsonianos representativos se incluyen, aunque sin limitación, amantadina, apomorfina, benztropina, bromocriptina, carbidopa, difenhidramina, entacapona, levodopa, pergolida, pramipexol, ropinirol, selegilina, tolcapona, trihexifenidilo y combinaciones de los mismos.

Entre los inhibidores duales de recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN) representativos, aunque sin limitación, bicifadina, desvenlafaxina, duloxetine, milnaciprán, nefazodona, venlafaxina y combinaciones de los mismos.

5 Entre los agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) representativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, acemetacina, acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, alclofenac, alminoprofeno, amfenac, amiprilosa, amoxiciprina, anirolac, apazona, azapropazona, benorilato, benoxaprofeno, bezpiperilón, broperamol, ácido buclórico, carprofeno, clidanac, diclofenac, diflunisal, diftalona, enolicam, etodolac, etoricoxib, fenbufeno, fenclofenac, ácido fenclozónico, fenoprofeno, fentiazac, feprazona, ácido flufenámico, flufenisal, fluprofeno, flurbiprofeno, furofenac, ibufenac, 10 ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, isoxepac, isoxicam, ketoprofeno, ketorolac, lofemizol, lornoxicam, meclofenamato, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, mesalamina, miroprofeno, mofebutazona, nabumetona, naproxeno, ácido niflúmico, nimesúlido, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, oxpinac, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, pirprofeno, pranoprofeno, salsalato, sudoxicam, sulfasalazina, sulindac, suprofeno, tenoxicam, tiopinac, ácido tiaprofénico, tioxaprofeno, ácido tolfenámico, tolmetina, triflumidato, 15 zidometacina, zomepirac y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el AINE se selecciona de entre etodolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, meloxicam, naproxeno, oxaprozina, piroxicam y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el AINE se selecciona de entre ibuprofeno, indometacina, nabumetona, naproxeno (por ejemplo, naproxeno sodio) y combinaciones de los mismos.

20 Entre los relajantes musculares representativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, diflunisal, metaxalona, metocarbamol y combinaciones de los mismos.

Entre los inhibidores de recaptación de la norepinefrina representativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, atomoxetina, bupropión y el metabolito del bupropión, hidroxibupropión, maprotilina, reboxetina (por ejemplo, (S,S)-reboxetina), viloxazina y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el inhibidor de 25 recaptación de la norepinefrina se selecciona de entre atomoxetina, reboxetina y combinaciones de los mismos.

Entre los agonistas de opioide (analgésicos de opioide) representativos se incluyen, aunque sin limitación, buprenorfina, butorfanol, codeína, dihidrocodeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levalorfanol, levorfanol, 30 meperidina, metadona, morfina, nalbufina, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, nalorfina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propoxifeno, tramadol y combinaciones de los mismos. En determinadas realizaciones, el agonista de opioide se selecciona de entre codeína, dihidrocodeína, hidrocodona, hidromorfona, morfina, oxicodona, oximorfona, tramadol y combinaciones de los mismos.

35 Entre los inhibidores selectivos de la serotonina (ISRS) representativos se incluyen, aunque sin limitación, citalopram y el metabolito del citalopram llamado desmetilcitalopram, dapoxetina, escitalopram (por ejemplo oxalato de escitalopram), fluoxetina y el metabolito desmetilo de la fluoxetina llamado norfluoxetina, fluvoxamina (por ejemplo maleato de fluvoxamina), paroxetina, sertralina y el metabolito de la sertralina llamado desmetilsertralina y combinaciones de los mismos. En determinadas realizaciones, el IRSN se selecciona de entre citalopram, 40 paroxetina, sertralina y combinaciones de los mismos.

Entre los bloqueantes de los canales del sodio representativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, carbamazepina, fosfenitoína, lamotrigina, lidocaína, mexiletino, oxcarbazepina, fenitoína y combinaciones de los 45 mismos.

Entre los simpatolíticos representativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, atenolol, clonidina, doxazosina, guanetidina, guanfacina, modafinilo, fentolamina, prazosina, reserpina, tolazolina (p.ej. hidrocloruro de tolazolina), tamsulosina y combinaciones de los mismos.

50 Las formulaciones siguientes ilustran las composiciones farmacéuticas representativas de la presente invención.

Cápsulas de gelatina dura ejemplares para la administración oral

55 Se mezcló cuidadosamente un compuesto de la invención (50 g), lactosa seca mediante pulverización (440 g) y estearato de magnesio (10 g). A continuación, la composición resultante se cargó en cápsulas de gelatina dura (500 mg de composición por cápsula).

60 Alternativamente, un compuesto de la invención (20 mg) se mezcló por completo con almidón (89 mg), celulosa microcristalina (89 mg) y estearato de magnesio (2 mg). A continuación, se pasó la mezcla por un tamiz U.S. de malla del nº 45 y se cargó en una cápsula de gelatina dura (200 mg de composición en cada cápsula).

Formulación ejemplar de cápsula de gelatina para la administración oral

65 Se mezcló por completo un compuesto de la invención (100 mg) con monooleato de polioxietilén-sorbitán (50 mg) y almidón en polvo (250 mg). A continuación, la mezcla se cargó en cápsulas de gelatina (400 mg de composición por cápsula).

Alternativamente, se mezcló por completo un compuesto de la invención (40 mg) con celulosa microcristalina (Avicel PH 103, 259,2 mg) y estearato de magnesio (0,8 mg). A continuación, la mezcla se cargó en una cápsula de gelatina (tamaño nº 1, blanca, opaca) (300 mg de composición por cápsula).

5 Formulación ejemplar de tableta para la administración oral

10 Se pasó un compuesto de la invención (10 mg), almidón (45 mg) y celulosa microcristalina (35 mg) por un tamiz US de malla del nº 20 y se mezcló por completo. Los gránulos producidos de esta manera se secaron a 50-60°C y se pasaron por un tamiz US de malla del nº 16. Una solución de polivinilpirrolidona (4 mg como solución al 10% en agua estéril) se mezcló con carboximetil-almidón sódico (4,5 mg), estearato de magnesio (0,5 mg) y talco (1 mg) y dicha mezcla seguidamente se pasó por un tamiz US de malla del nº 16. A continuación, se añadieron a los gránulos carboximetil-almidón sódico, estearato de magnesio y talco. Tras la mezcla, la mezcla se comprimió en una tableteadora, proporcionando una tableta que pesaba 100 mg.

15 Alternativamente, se mezcló cuidadosamente un compuesto de la invención (250 mg) con celulosa microcristalina (400 mg), dióxido de silicio ahumado (10 mg) y ácido esteárico (5 mg). A continuación, la mezcla se comprimió para formar tabletas (665mg de composición por tableta).

20 Alternativamente, un compuesto de la invención (400 mg) se mezcló cuidadosamente con almidón de maíz (50 mg), croscarmelosa sódica (25 mg), lactosa (120 mg) y estearato de magnesio (5 mg). A continuación, la mezcla se comprimió para formar tabletas monoranuradas (600 mg de composición por tableta).

Formulación ejemplar de suspensión para la administración oral

25 Se mezclaron los ingredientes siguientes para formar una suspensión que contenía 100 mg de agente activo por cada 10 ml de suspensión:

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

Formulación ejemplar inyectable para la administración mediante inyección

30 Se mezcló un compuesto de la invención (0,2 g) con solución tampón de acetato sódico 0,4 M. Se ajustó el pH de la solución resultante a 4 utilizando ácido clorhídrico acuoso 0,5 N o hidróxido sódico acuoso 0,5 N, según resultase necesario, y después se añadió suficiente agua para inyección para proporcionar un volumen total de 20 ml. A continuación, la mezcla se filtró a través de un filtro estéril (0,22 micrómetros), proporcionando una solución estéril adecuada para la administración mediante inyección.

Composiciones ejemplares para la administración mediante inhalación

40 Se micronizó un compuesto de la invención (0,2 mg) y después se mezcló con lactosa (25 mg). Dicha mezcla combinada seguidamente se cargó en un cartucho para inhalación de gelatina. El contenido del cartucho se administró utilizando un inhalador de polvos secos, por ejemplo.

45 Alternativamente, se dispersó un compuesto micronizado de la invención (10 g) en una solución preparada mediante la disolución de lecitina (0,2 g) en agua desmineralizada (200 ml). La suspensión resultante se seca mediante pulverización y después se microniza para formar una composición micronizada que comprende partículas con un diámetro medio inferior a aproximadamente 1,5 µm. A continuación, la composición micronizada se carga en cartuchos inhaladores de dosis medida que contienen 1,1,1,2-tetrafluoroetano presurizado en una cantidad suficiente para proporcionar entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 500 µg del compuesto de la invención por dosis al administrarla mediante el inhalador.

50 Alternativamente, se disolvió un compuesto de la invención (25 mg) en solución salina isotónica tamponada con citrato (pH 5) (125 ml). Se agitó la mezcla y se sonicó hasta la disolución del compuesto. Se comprobó el pH de la solución y se ajustó, en caso necesario, a pH 5 mediante la adición lenta de solución acuosa 1 N de hidróxido

sódico. Se administró la solución utilizando un dispositivo nebulizador que proporcionaba entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 500 µg del compuesto de la invención en cada dosis.

Ejemplos

5 Las Preparaciones y Ejemplos a continuación se proporcionan con el fin de ilustrar realizaciones específicas de la invención. Sin embargo, dichas realizaciones no pretenden limitar el alcance de la invención en modo alguno a menos que se indique específicamente.

10 Las abreviaturas siguientes presentan los significados siguientes, a menos que se indique lo contrario, y cualesquiera otras abreviaturas utilizadas en la presente memoria y no definidas presentan su significado estándar:

AcOH	ácido acético
BH ₃ •Me ₂ S	complejo de borano-dimetilsulfuro
15 BSA	albúmina de suero bovino
DCM	diclorometano (es decir, cloruro de metileno)
DIA	dazodicarboxilato de diisopropilo
DMEM	medio de Eagle modificado por Dulbecco
DMF	N,N-dimetilformamida
20 DMSO	dimetilsulfóxido
EDTA	ácido etilendiamina-tetraacético
Et	etilo
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
25 FBS	suero de feto bovino
TDAh	transportador de dopamina humano
TDAh	transportador de dopamina humano
HEPES	ácido 4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazín-etanosulfónico
TNEh	transportador de norepinefrina humano
30 TSERh	transportador de serotonina humano
LiHMDS	hexametildisilazida de litio
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
35 PBS	solución salina tamponada con fosfato
PPh ₃	trifenilfosfina
TEMPO	2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi, radical libre
TFA	ácido trifluoroacético
40 THF	tetrahidrofurano

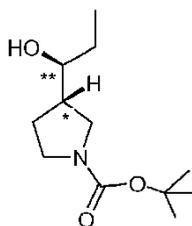
Cualesquiera otras abreviaturas utilizadas en la presente memoria pero no definidas presentan su significado estándar generalmente aceptado. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales, tales como reactivos, materias primas y solventes, fueron obtenidos de proveedores comerciales (tales como Sigma-Aldrich, Fluka, Riedel-de Haën y similares) y se utilizaron sin purificación adicional.

45 En todos los compuestos indicados en los ejemplos, los dos centros quirales se identifican con los símbolos * y **. En la descripción de la estereoquímica, el átomo de carbono indicado por el símbolo * se señala en primer lugar. De esta manera, una designación "SR" representa un compuesto que presenta la configuración (S) en el átomo de carbono indicado con el símbolo * y presenta la configuración (R) en el átomo de carbono **. Lo mismo es cierto para las mezclas racémicas. Por ejemplo, una designación "RS/SR" representa una mezcla racémica de compuestos (R,S) y compuestos (S,R), es decir, una mezcla de compuestos que presentan la configuración (R) en el átomo de carbono * y la configuración (S) en el átomo de carbono ** y compuestos que presentan la configuración (S) en el átomo de carbono * y la configuración (R) en el átomo de carbono **.

55 Observar que el centro quiral * es conocido y se indica en el nombre de compuesto y/o tabla. Sin embargo, el centro quiral ** especificado en el nombre de compuesto y/o table no es conocido de modo inequívoco y se basa en el primer pico de elución mediante HPLC de fase inversa a partir de la mezcla de intermediarios diastereoméricos (los alcoholes protegidos).

60 Preparación 1

t-Butil éster de ácido (S)-3-((S)-1-hidroxipropil)pirrolidín-1-carboxílico



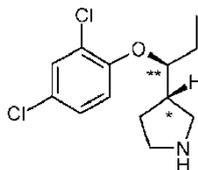
5 A una solución de t-butil éster de ácido (S)-3-hidroximetil-pirrolidín-1-carboxílico (4,0 g, 19,9 mmoles, 1,0 eq.) en DCM se añadió TEMPO (62 mg, 0,4 mmoles, 0,02 eq.) y bromuro de potasio (120 mg, 1,0 mmoles, 0,05 eq.). La mezcla resultante se enfrió sobre hielo (y una pequeña cantidad de sal, -4°C). Se añadió gota a gota una mezcla 1:1 de hipoclorito sódico 0,7 M en agua y se añadió gota a gota NaHCO₃ saturado (56 ml en total). Se dejó en reposo la mezcla resultante en el baño de hielo hasta separar las capas (~5 minutos). Se separaron las capas y se extrajeron con DCM (3x30 ml). Se lavó la capa orgánica con agua (30 ml) y solución acuosa saturada de NaCl (30 ml), después se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró, rindiendo t-butil éster de ácido (S)-3-formilpirrolidín-1-carboxílico (3,0 g), que se utilizó sin purificación adicional.

15 Se agrupó t-butil éster de ácido (S)-3-formilpirrolidín-1-carboxílico (1 g, 5 mmoles) y THF (10 ml, 100 mmoles) bajo nitrógeno y la solución resultante se enfrió a -78°C y se añadió gota a gota durante 10 minutos 1,0 M de bromuro de etilmagnesio en THF (7,5 ml, 7,5 mmoles). A continuación, se desactivó la mezcla a temperatura ambiente lentamente durante la noche. Seguidamente se desactivó la reacción mediante la adición gota a gota de solución acuosa saturada de NH₄Cl (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2x30 ml) y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1x30 ml) y solución acuosa saturada de NaCl (1x30 ml) y después se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío, rindiendo t-butil éster de ácido (S)-3-(1-hidroxipropil)pirrolidín-1-carboxílico.

20 El t-butil éster de ácido (S)-3-(1-hidroxipropil)pirrolidín-1-carboxílico (1,5 g, 6,5 mmoles) se purificó mediante HPLC preparativa. El residuo se disolvió en AcOH al 50%/H₂O y los diastereómeros se separaron utilizando un gradiente de 10% a 50% de AcOH/H₂O (TFA al 0,05%) durante 80 minutos en una columna de 2" a 40 ml/min. Las fracciones recolectadas se liofilizaron para rendir cada diastereómero en forma de un aceite (565 mg, SS, primer pico de elución; 565 mg, SR, segundo pico de elución). Se disolvió cada diastereómero en DCM (4 ml) y se añadió resina de HCO₃ (1 g a una conc. de 1,95 mmoles/g) para recuperar el TFA residual. La mezcla se agitó durante 1 hora. Se separó el producto mediante filtración y se eliminó el solvente, rindiendo el compuesto del título.

30 EJEMPLO 1

(S)-3-[(S)-1-(2,4-Diclorofenoxi)propil]pirrolidina



35 Se añadió lentamente NaH al 60% en aceite mineral (NaH:aceite mineral 60:50, 10 mg, 260 μmoles) a una mezcla de t-butil éster de ácido (S)-3-((S)-1-hidroxipropil)pirrolidín-1-carboxílico (50 mg, 0,2 mmoles, 1 eq.) en DMF (680 μl, 8,7 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 2,4-dicloro-1-fluorobenceno (76 μl, 3 eq.) y la mezcla se calentó a 90°C durante 3 horas. La reacción se desactivó con MeOH (1 ml). Se eliminó el DMF y el MeOH bajo presión reducida, dejando el intermediario protegido con BOC, t-butil éster de ácido (S)-3-[(S)-1-(2,4-diclorofenoxi)propil]pirrolidín-1-carboxílico. Se llevó a cabo la desprotección utilizando HCl 1,25 M en EtOH (1,7 ml, 2,2 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, el producto se purificó mediante HPLC preparativa, rindiendo el compuesto del título en forma de una sal mono-TFA (41,5 mg). EM (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₁₃H₁₇Cl₂NO, 274,07; observado: 274,0.

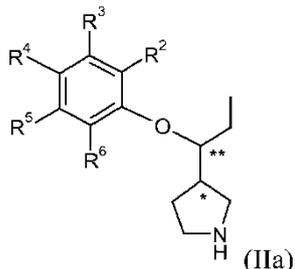
45 Sal monohidrocloruro

50 Se disolvió t-butil éster de ácido (S)-3-[(S)-1-(2,4-diclorofenoxi)propil]pirrolidín-1-carboxílico (22,0 g, 58,8 mmoles) en EtOAc (50 ml, 500 mmoles) y se enfrió a 0°C. Se preparó una solución en HCl mediante la adición lenta de cloruro de acetilo (40,0 ml, 562 mmoles) en EtOH (100 ml, 2.000 mmoles) a 0°C y después se añadió a la solución de EtOAc, bajo agitación. La mezcla resultante se agitó a una temperatura de entre 0°C y la temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se concentró mediante evaporación rotatoria. Se añadió EtOAc (200 ml) y la solución se concentró nuevamente mediante evaporación rotatoria. Se añadió EtOAc adicional (200 ml) y la solución se concentró mediante evaporación rotatoria. El producto se secó bajo alto vacío, rindiendo la sal del título en forma de un aceite espeso/semisólido (16,7 g, pureza >99%).

EJEMPLO 2

Seguendo los procedimientos descritos en los ejemplos, anteriormente, y sustituyendo las materias primas y reactivos apropiados, se prepararon compuestos 2-1 a 2-75, de fórmula IIa, en forma de sales de TFA:

5



nº	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	EM m/z: [M+H] ⁺	
									calc.	observado
1	S	S	H	Cl	H	H	H	C ₁₃ H ₁₈ ClNO	240,11	240,0
2	S	S	H	H	Cl	H	H	C ₁₃ H ₁₈ ClNO	240,11	240,0
3	R	R	H	H	Cl	H	H	C ₁₃ H ₁₈ ClNO	240,11	240,0
4	S	R	H	H	Cl	H	H	C ₁₃ H ₁₈ ClNO	240,11	240,2
5	S	S	H	F	Cl	H	H	C ₁₃ H ₁₇ ClFNO	258,10	258,2
6	S	R	H	F	Cl	H	H	C ₁₃ H ₁₇ ClFNO	258,10	258,2
7	S	S	H	Cl	Cl	H	H	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ NO	274,07	274,0
8	S	R	H	Cl	Cl	H	H	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ NO	274,07	274,0
9	S	S	H	F	H	H	H	C ₁₃ H ₁₈ FNO	224,14	224,0
10	S	S	H	F	H	Cl	H	C ₁₃ H ₁₇ ClFNO	258,10	258,2
11	S	R	H	F	H	Cl	H	C ₁₃ H ₁₇ ClFNO	258,10	258,2
12	S	S	H	H	F	H	H	C ₁₃ H ₁₈ FNO	224,14	224,0
13	S	S	H	Me	Cl	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO	254,12	254,2
14	S	R	H	Me	Cl	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO	254,12	254,2
15	S	S	H	Me	Cl	Me	H	C ₁₅ H ₂₂ ClNO	268,14	268,2
16	S	S	H	-CF ₃	H	H	H	C ₁₄ H ₁₈ F ₃ NO	274,13	274,0
17	S	S	H	H	-CF ₃	H	H	C ₁₄ H ₁₈ F ₃ NO	274,13	274,0
18	S	S	H	Cl	H	Cl	H	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ NO	274,07	274,0
19	R	R	H	Cl	H	Cl	H	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ NO	274,07	274,0
20	S	S	H	Cl	H	OMe	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO ₂	270,12	270,2
21	S	S	H	Cl	F	H	H	C ₁₃ H ₁₇ ClFNO	258,10	258,0
22	S	S	H	F	OMe	F	H	C ₁₄ H ₁₉ F ₂ NO ₂	272,14	272,2
23	S	S	Cl	H	H	H	H	C ₁₃ H ₁₈ ClNO	240,11	240,0
24	S	R	Cl	H	H	H	H	C ₁₃ H ₁₈ ClNO	240,11	240,2
25	S	S	Cl	H	H	H	F	C ₁₃ H ₁₇ ClFNO	258,10	258,0
26	S	R	Cl	H	H	H	F	C ₁₃ H ₁₇ ClFNO	258,10	258,0
27	S	S	Cl	H	H	H	Me	C ₁₄ H ₂₀ ClNO	254,12	254,0
28	S	S	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ NO	274,07	274,0
29	R	R	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ NO	274,07	274,0
30	R	S	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ NO	274,07	274,0
31	S	R	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ NO	274,07	274,0
32	S	S	Cl	H	F	H	H	C ₁₃ H ₁₇ ClFNO	258,10	258,0
33	R	R	Cl	H	Cl	H	H	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ NO	274,07	274,0
34	S	R	Cl	H	Cl	H	H	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ NO	274,07	274,3
35	S	S	Cl	H	Cl	H	F	C ₁₃ H ₁₆ Cl ₂ FNO	292,06	292,0
36	S	R	Cl	F	H	F	H	C ₁₃ H ₁₆ ClF ₂ NO	276,09	276,0
37	S	S	Cl	Cl	H	H	Cl	C ₁₃ H ₁₆ Cl ₃ NO	308,03	308,0
38	S	R	Cl	Cl	H	H	Cl	C ₁₃ H ₁₆ Cl ₃ NO	308,03	308,0
39	S	R	Cl	Cl	H	H	F	C ₁₃ H ₁₆ Cl ₂ FNO	292,06	292,0
40	S	S	Cl	F	H	H	F	C ₁₃ H ₁₆ ClF ₂ NO	276,09	276,4
41	S	R	Cl	F	H	H	F	C ₁₃ H ₁₆ ClF ₂ NO	276,09	276,0
42	S	S	Cl	F	Cl	H	H	C ₁₃ H ₁₆ Cl ₂ FNO	292,06	292,0
43	S	S	Cl	H	Cl	H	Me	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO	288,08	288,0
44	S	S	Cl	OMe	H	H	F	C ₁₄ H ₁₉ ClFNO ₂	288,11	288,2
45	S	R	Cl	OMe	H	H	F	C ₁₄ H ₁₉ ClFNO ₂	288,11	288,2

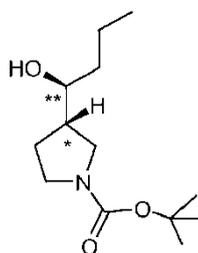
46	S	S	F	H	H	H	H	C ₁₃ H ₁₈ FNO	224,14	224,0
47	S	S	F	H	Cl	H	H	C ₁₃ H ₁₇ ClFNO	258,10	258,0
48	S	S	F	H	Cl	H	F	C ₁₃ H ₁₆ ClF ₂ NO	276,09	276,0
49	S	S	F	H	H	H	F	C ₁₃ H ₁₇ F ₂ NO	242,13	242,0
50	S	S	F	F	F	H	H	C ₁₃ H ₁₆ F ₃ NO	260,12	260,0
51	S	S	F	F	Me	H	H	C ₁₄ H ₁₉ F ₂ NO	256,14	256,2
52	S	S	F	Cl	H	H	F	C ₁₃ H ₁₆ ClF ₂ NO	276,09	276,0
53	S	R	F	Cl	H	H	F	C ₁₃ H ₁₆ ClF ₂ NO	276,09	276,0
54	S	R	F	Me	H	H	Cl	C ₁₄ H ₁₉ ClFNO	272,11	272,0
55	S	S	F	H	F	H	F	C ₁₃ H ₁₆ F ₃ NO	260,12	260,0
56	S	S	F	F	H	F	F	C ₁₃ H ₁₅ F ₄ NO	278,11	278,0
57	S	S	F	OMe	F	H	H	C ₁₄ H ₁₉ F ₂ NO ₂	272,14	272,2
58	S	S	Me	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO	254,12	254,0
59	S	R	Me	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO	254,12	254,0
60	R	R	Me	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO	254,12	254,0
61	R	S	Me	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO	254,12	254,0
62	S	S	Me	H	H	H	H	C ₁₄ H ₂₁ NO	220,16	220,0
63	S	R	Me	H	H	H	H	C ₁₄ H ₂₁ NO	220,16	220,0
64	S	S	Me	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO	254,12	254,2
65	S	R	Me	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO	254,12	254,2
66	S	S	Et	H	F	H	H	C ₁₅ H ₂₂ FNO	252,17	252,2
67	S	S	OMe	H	H	H	H	C ₁₄ H ₂₁ NO ₂	236,16	236,0
68	S	S	OMe	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO ₂	270,12	270,0
69	S	S	OMe	H	F	H	H	C ₁₄ H ₂₀ FNO ₂	254,15	254,0
70	S	S	OMe	H	Cl	F	H	C ₁₄ H ₁₉ ClFNO ₂	288,11	288,0
71	S	S	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₁₇ ClF ₃ NO	308,10	308,0
72	R	R	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₁₇ ClF ₃ NO	308,10	308,0
73	R	S	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₁₇ ClF ₃ NO	308,10	308,0
74	S	R	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₁₇ ClF ₃ NO	308,10	308,2
75	S	S	-CF ₃	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₇ ClF ₃ NO	308,10	308,0

1. (S)-3-[(S)-1-(3-Clorofenoxi)propil]pirrolidina
2. (S)-3-[(S)-1-(4-Clorofenoxi)propil]pirrolidina
3. (R)-3-[(R)-1-(4-Clorofenoxi)propil]pirrolidina
4. (S)-3-[(R)-1-(4-Clorofenoxi)propil]pirrolidina
5. (S)-3-[(S)-1-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)propil]pirrolidina
6. (S)-3-[(R)-1-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)propil]pirrolidina
7. (S)-3-[(S)-1-(3,4-Diclorofenoxi)propil]pirrolidina
8. (S)-3-[(R)-1-(3,4-Diclorofenoxi)propil]pirrolidina
9. (S)-3-[(S)-1-(3-Fluorofenoxi)propil]pirrolidina
10. (S)-3-[(S)-1-(3-Cloro-5-fluorofenoxi)propil]pirrolidina
11. (S)-3-[(R)-1-(3-Cloro-5-fluorofenoxi)propil]pirrolidina
12. (S)-3-[(S)-1-(4-Fluorofenoxi)propil]pirrolidina
13. (S)-3-[(S)-1-(4-Cloro-3-metilfenoxi)propil]pirrolidina
14. (S)-3-[(R)-1-(4-Cloro-3-metilfenoxi)propil]pirrolidina
15. (S)-3-[(S)-1-(4-Cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil]pirrolidina
16. (S)-3-[(S)-1-(3-Trifluorometilfenoxi)propil]pirrolidina
17. (S)-3-[(S)-1-(4-Trifluorometilfenoxi)propil]pirrolidina
18. (S)-3-[(S)-1-(3,5-Diclorofenoxi)propil]pirrolidina
19. (R)-3-[(R)-1-(3,5-Diclorofenoxi)propil]pirrolidina
20. (S)-3-[(S)-1-(3-Cloro-5-metoxifenoxi)propil]pirrolidina
21. (S)-3-[(S)-1-(3-Cloro-4-fluorofenoxi)propil]pirrolidina
22. (S)-3-[(S)-1-(3,5-Difluoro-4-metoxifenoxi)propil]pirrolidina
23. (S)-3-[(S)-1-(2-Clorofenoxi)propil]pirrolidina
24. (S)-3-[(R)-1-(2-Clorofenoxi)propil]pirrolidina
25. (S)-3-[(S)-1-(2-Cloro-6-fluorofenoxi)-propil]pirrolidina
26. (S)-3-[(R)-1-(2-Cloro-6-fluorofenoxi)propil]pirrolidina
27. (S)-3-[(S)-1-(2-Cloro-6-metilfenoxi)propil]pirrolidina
28. (S)-3-[(S)-1-(2,3-Diclorofenoxi)propil]pirrolidina
29. (R)-3-[(R)-1-(2,3-Diclorofenoxi)propil]pirrolidina
30. (R)-3-[(S)-1-(2,3-Diclorofenoxi)propil]pirrolidina
31. (S)-3-[(R)-1-(2,3-Diclorofenoxi)propil]pirrolidina
32. (S)-3-[(S)-1-(2-Cloro-4-fluorofenoxi)propil]pirrolidina
33. (R)-3-[(R)-1-(2,4-Diclorofenoxi)propil]pirrolidina

34. (S)-3-[(R)-1-(2,4-Diclorofenoxi)propil]pirrolidina
 35. (S)-3-[(S)-1-(2,4-Dicloro-6-fluorofenoxi)propil]pirrolidina
 36. (S)-3-[(R)-1-(2-Cloro-3,5-difluorofenoxi)propil]pirrolidina
 37. (S)-3-[(S)-1-(2,3,6-Triclorofenoxi)propil]pirrolidina
 5 38. (S)-3-[(R)-1-(2,3,6-Triclorofenoxi)propil]pirrolidina
 39. (S)-3-[(R)-1-(2,3-Dicloro-6-fluorofenoxi)propil]pirrolidina
 40. (S)-3-[(S)-1-(2-Cloro-3,6-difluorofenoxi)propil]pirrolidina
 41. (S)-3-[(R)-1-(2-Cloro-3,6-difluorofenoxi)propil]pirrolidina
 10 42. (S)-3-[(S)-1-(2,4-Dicloro-3-fluorofenoxi)propil]pirrolidina
 43. (S)-3-[(S)-1-(2,4-Dicloro-6-metilfenoxi)propil]pirrolidina
 44. (S)-3-[(S)-1-(2-Cloro-6-fluoro-3-metoxifenoxi)propil]pirrolidina
 45. (S)-3-[(R)-1-(2-Cloro-6-fluoro-3-metoxifenoxi)propil]pirrolidina
 46. (S)-3-[(S)-1-(2-Fluorofenoxi)propil]pirrolidina
 15 47. (S)-3-[(S)-1-(4-Cloro-2-fluorofenoxi)propil]pirrolidina
 48. (S)-3-[(S)-1-(4-Cloro-2,6-difluorofenoxi)propil]pirrolidina
 49. (S)-3-[(S)-1-(2,6-Difluorofenoxi)propil]pirrolidina
 50. (S)-3-[(S)-1-(2,3,4-Trifluorofenoxi)propil]pirrolidina
 51. (S)-3-[(S)-1-(2,3-Difluoro-4-metilfenoxi)propil]pirrolidina
 20 52. (S)-3-[(S)-1-(3-Cloro-2,6-difluorofenoxi)propil]pirrolidina
 53. (S)-3-[(R)-1-(3-Cloro-2,6-difluorofenoxi)propil]pirrolidina
 54. (S)-3-[(R)-1-(6-Cloro-2-fluoro-3-metilfenoxi)propil]pirrolidina
 55. (S)-3-[(S)-1-(2,4,6-Trifluorofenoxi)propil]pirrolidina
 56. (S)-3-[(S)-1-(2,3,5,6-Tetrafluorofenoxi)propil]pirrolidina
 57. (S)-3-[(S)-1-(2,4-Difluoro-3-metoxifenoxi)propil]pirrolidina
 25 58. (S)-3-[(S)-1-(4-Cloro-2-metilfenoxi)propil]pirrolidina
 59. (S)-3-[(R)-1-(4-Cloro-2-metilfenoxi)propil]pirrolidina
 60. (R)-3-[(R)-1-(4-Cloro-2-metilfenoxi)propil]pirrolidina
 61. (R)-3-[(S)-1-(4-Cloro-2-metilfenoxi)propil]pirrolidina
 62. (S)-3-((S)-1-o-Toliloxipropil)pirrolidina
 30 63. (S)-3-((R)-1-o-Toliloxipropil)pirrolidina
 64. (S)-3-[(S)-1-(3-Cloro-2-metilfenoxi)propil]pirrolidina
 65. (S)-3-[(R)-1-(3-Cloro-2-metilfenoxi)propil]pirrolidina
 66. (S)-3-[(S)-1-(2-Etil-4-fluorofenoxi)propil]pirrolidina
 67. (S)-3-[(S)-1-(2-Metoxifenoxi)propil]pirrolidina
 35 68. (S)-3-[(S)-1-(4-Cloro-2-metoxifenoxi)propil]pirrolidina
 69. (S)-3-[(S)-1-(4-Fluoro-2-metoxifenoxi)propil]pirrolidina
 70. (S)-3-[(S)-1-Cloro-5-fluoro-2-metoxifenoxi)propil]pirrolidina
 71. (S)-3-[(S)-1-(3-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)propil]pirrolidina
 72. (R)-3-[(R)-1-(3-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)propil]pirrolidina
 40 73. (R)-3-[(S)-1-(3-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)propil]pirrolidina
 74. (S)-3-[(R)-1-(3-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)propil]pirrolidina
 75. (S)-3-[(S)-1-(4-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)propil]pirrolidina

Preparación 2

45 t-Butil éster de ácido (S)-3-((S)-1-hidroxibutil)pirrolidín-1-carboxílico



50 Se agrupó t-butil éster de ácido (S)-3-formilpirrolidín-1-carboxílico (2,2 g, 11 mmoles) y THF (20 ml, 300 mmoles) bajo nitrógeno y la solución resultante se enfrió a -78°C; a continuación, se añadió gota a gota durante 1 hora cloruro de propilmagnesio 2,0 M en éter (11,0 ml, 22,1 mmoles). A continuación, se desactivó la mezcla a temperatura ambiente lentamente durante la noche. Seguidamente, se añadió gota a gota solución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml) para desactivar la reacción. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2x50 ml) y las capas orgánicas
 55 agrupadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1x100 ml) y solución acuosa saturada de NaCl (1x100 ml) y después se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, rindiendo un aceite amarillo pálido (2,6 g). El aceite se purificó mediante HPLC preparativa en dos lotes iguales de 1,3 g, cargando en AcOH/H₂O 1:1 (6 ml). Se separaron los diastereómeros en gradiente (MeCN al 5%-70%/H₂O; TFA al 0,05%; durante

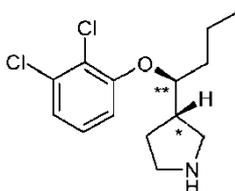
70 minutos en una columna BDS de 2"). Las fracciones del pico 1 se recolectaron y liofilizaron, rindiendo un aceite. Las fracciones del pico 2 se liofilizaron y después se repurificaron. Se identificaron ambos productos como limpios mediante RMN y HPLC y se identificaron según su masa mediante CL-EM:

5 t-butil éster de ácido (S)-3-((S)-1-hidroxibutil)pirrolidín-1-carboxílico (810 mg, primer pico de elución). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,60 - 3,35 (m, 3H); 3,25 (dd, J= 17,8, 11,4, 1H); 2,99 (t, J= 9,8, 1H); 2,38 - 2,25 (m, 2H); 2,25 - 2,13 (m, 1H); 2,04 (td, J= 11,2, 6,3, 1H); 1,80 - 1,65 (m, 1H); 1,58 -1,25 (m, 11H); 0,95 (t, J= 6,9, 3H).

10 t-butil éster de ácido (S)-3-((R)-1-hidroxibutil)pirrolidín-1-carboxílico (780 mg, segundo pico de elución). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,65 - 3,43 (m, 3H); 3,26 (dd, J= 16,0, 7,6, 1H); 3,13 (t, J= 8,9, 1H); 2,38-2,15 (m, 3H); 1,88 (dtd, J= 14,1, 6,8, 2,4, 1H); 1,72 -1,55 (m, 1H); 1,55 - 1,34 (m, 11H); 0,95 (t, J= 6,7, 3H).

EJEMPLO 3

15 (S)-3-[(S)-1-(2,3-diclorofenoxi)butil]pirrolidina

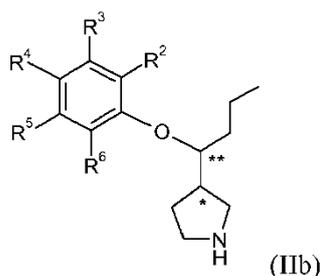


20 Se disolvió t-butil éster de ácido (S)-3-((S)-1-hidroxibutil)pirrolidín-1-carboxílico (50 mg, 0,2 mmoles) en DMF (1,0 ml, 13 mmoles). Se añadió lentamente NaH (5,9 mg, 246 μmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 1,2-dicloro-3-fluorobenceno (67,8 mg, 411 μmoles). La mezcla se agitó a 70°C durante 3 horas y después se concentró. Se añadió HCl 1,2 M en EtOH (1,0 ml, 1,2 mmoles) y la mezcla se agitó durante la noche. El producto se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa, rindiendo el compuesto del título en forma de una sal mono-TFA (19 mg, pureza de 100%). EM m/z: [M+H]⁺ calc. para C₁₄H₁₉Cl₂NO, 288,08; observado: 288,0.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,89 (br. s., 1H), 9,53 (br. s., 1H), 7,16 - 7,04 (m, 2H), 6,81 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 11,3, 5,8 Hz, 1H), 3,50 - 3,36 (m, 2H), 3,36 - 3,22 (m, 1H), 3,15 - 3,00 (m, 1H), 2,77 (pd, J = 8,2, 5,2 Hz, 1H), 2,34 - 2,06 (m, 2H), 1,77 - 1,66 (m, 1H), 1,60 (ddd, J = 14,0, 12,0, 7,2 Hz, 1H), 1,45 - 1,32 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

EJEMPLO 4

35 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos, anteriormente, y sustituyendo las materias primas y reactivos apropiados, se prepararon los compuestos 4-1 a 4-72, de fórmula IIb, en forma de sales mono-TFA:



nº	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	EM m/z: [M+H] ⁺	
									calc.	observado
1	S	S	H	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO	254,12	254,0
2	S	R	H	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO	254,12	254,2
3	R	S	H	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO	254,12	254,2
4	R	R	H	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO	254,12	254,2
5	S	S	H	H	F	H	H	C ₁₄ H ₂₀ FNO	238,15	238,2
6	S	S	H	Cl	H	Cl	H	C ₁₄ H ₁₉ ClNO	288,08	288,0
7	S	R	H	Cl	H	Cl	H	C ₁₄ H ₁₉ ClNO	288,08	288,0
8	R	S	H	Cl	H	Cl	H	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO	288,08	288,0
9	R	R	H	Cl	H	Cl	H	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO	288,08	288,0
10	S	R	H	Cl	H	F	H	C ₁₄ H ₁₉ ClFNO	272,11	272,2
11	S	S	H	Cl	H	F	H	C ₁₄ H ₁₉ ClFNO	272,11	272,2

ES 2 675 791 T3

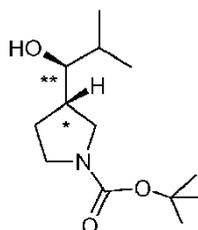
12	S	S	H	Cl	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO	288,08	288,0
13	S	R	H	Cl	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO	288,08	288,0
14	R	R	H	Cl	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO	288,08	288,2
15	S	R	H	Me	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₂ CINO	268,14	268,2
16	S	S	H	Me	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₂ CINO	268,14	268,2
17	S	R	H	F	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₉ CIFNO	272,11	272,2
18	S	S	H	F	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₉ CIFNO	272,11	272,2
19	S	S	Cl	H	H	H	H	C ₁₄ H ₂₀ CINO	254,12	254,0
20	S	R	Cl	H	H	H	H	C ₁₄ H ₂₀ CINO	254,12	254,2
21	R	S	Cl	H	H	H	H	C ₁₄ H ₂₀ CINO	254,12	254,2
22	R	R	Cl	H	H	H	H	C ₁₄ H ₂₀ CINO	254,12	254,2
23	S	R	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO	288,08	288,2
24	R	S	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO	288,08	288,0
25	R	R	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO	288,08	288,0
26	S	R	Cl	Cl	H	H	Cl	C ₁₄ H ₁₈ Cl ₃ NO	322,05	322,0
27	S	S	Cl	Cl	H	H	Cl	C ₁₄ H ₁₈ Cl ₃ NO	322,05	322,0
28	S	S	Cl	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₉ CINO	288,08	288,0
29	S	R	Cl	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO	288,08	288,0
30	R	S	Cl	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO	288,08	288,0
31	R	R	Cl	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO	288,08	288,0
32	S	S	Cl	H	F	H	H	C ₁₄ H ₁₉ CIFNO	272,11	272,2
33	S	S	Cl	H	H	H	Cl	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO	288,08	288,0
34	S	R	Cl	H	H	H	Cl	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO	288,08	288,2
35	R	S	Cl	H	H	H	Cl	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO	288,08	288,0
36	R	R	Cl	H	H	H	Cl	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO	288,08	288,0
37	S	S	Cl	H	Me	H	H	C ₁₅ H ₂₂ CINO	268,14	268,2
38	R	S	Cl	H	Me	H	H	C ₁₅ H ₂₂ CINO	268,14	268,2
39	S	S	Cl	F	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₈ Cl ₂ FNO	306,08	306,0
40	S	S	Cl	H	Cl	H	F	C ₁₄ H ₁₈ Cl ₂ FNO	306,08	306,2
41	S	S	Cl	H	Cl	H	Me	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO	302,10	302,2
42	S	R	Cl	OMe	H	H	F	C ₁₅ H ₂₁ CIFNO ₂	302,12	302,2
43	S	S	Cl	OMe	H	H	F	C ₁₅ H ₂₁ CIFNO ₂	302,12	302,2
44	S	R	F	F	H	H	H	C ₁₄ H ₁₉ F ₂ NO	256,14	256,2
45	S	S	F	F	H	H	H	C ₁₄ H ₁₉ F ₂ NO	256,14	256,2
46	S	R	F	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₁₉ CIFNO	272,11	272,2
47	R	R	F	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₁₉ CIFNO	272,11	272,2
48	S	S	F	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₁₉ CIFNO	272,11	272,2
49	S	R	F	F	F	H	H	C ₁₄ H ₁₈ F ₃ NO	274,13	274,2
50	S	S	F	F	F	H	H	C ₁₄ H ₁₈ F ₃ NO	274,13	274,2
51	S	R	F	Cl	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₈ Cl ₂ FNO	306,08	306,0
52	S	S	F	Cl	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₈ Cl ₂ FNO	306,08	306,0
53	S	S	F	H	Cl	H	F	C ₁₄ H ₁₈ CIF ₂ NO	290,10	290,2
54	S	S	Me	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₂₂ CINO	268,14	268,0
55	S	R	Me	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₂₂ CINO	268,14	268,2
56	R	S	Me	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₂₂ CINO	268,14	268,2
57	R	R	Me	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₂₂ CINO	268,14	268,2
58	S	S	Me	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₂ CINO	268,14	268,2
59	R	S	Me	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₂ CINO	268,14	268,2
60	S	R	Me	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₂ CINO	268,14	268,2
61	R	R	Me	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₂ CINO	268,14	268,2
62	S	S	Me	Me	H	H	H	C ₁₆ H ₂₅ NO	248,19	248,2
63	R	R	Me	Me	H	H	H	C ₁₆ H ₂₅ NO	248,19	248,2
64	S	S	-CF ₃	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₁₉ CIF ₃ NO	322,11	322,0
65	S	R	-CF ₃	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₁₉ CIF ₃ NO	322,11	322,2
66	R	S	-CF ₃	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₁₉ CIF ₃ NO	322,11	322,2
67	R	R	-CF ₃	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₁₉ CIF ₃ NO	322,11	322,2
68	S	S	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₁₉ CIF ₃ NO	322,11	322,0
69	S	R	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₁₉ CIF ₃ NO	322,11	322,2
70	R	S	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₁₉ CIF ₃ NO	322,11	322,2
71	R	R	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₁₉ CIF ₃ NO	322,11	322,2
72	S	S	OMe	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₂ CINO ₂	284,13	284,2

1. (S)-3-[(S)-1-(4-Clorofenoxi)butil]pirrolidina
2. (S)-3-[(R)-1-(4-Clorofenoxi)butil]pirrolidina
3. (R)-3-[(S)-1-(4-Clorofenoxi)butil]pirrolidina
4. (R)-3-[(R)-1-(4-Clorofenoxi)butil]pirrolidina
- 5 5. (S)-3-[(S)-1-(4-Fluorofenoxi)butil]pirrolidina
6. (S)-3-[(S)-1-(3,5-Diclorofenoxi)butil]pirrolidina
7. (S)-3-[(R)-1-(3,5-Diclorofenoxi)butil]pirrolidina
8. (R)-3-[(S)-1-(3,5-Diclorofenoxi)butil]pirrolidina
9. (R)-3-[(R)-1-(3,5-Diclorofenoxi)butil]pirrolidina
- 10 10. (S)-3-[(R)-1-(3-Cloro-5-fluorofenoxi)butil]pirrolidina
11. (S)-3-[(S)-1-(3-Cloro-5-fluorofenoxi)butil]pirrolidina
12. (S)-3-[(S)-1-(3,4-Diclorofenoxi)butil]pirrolidina
13. (S)-3-[(R)-1-(3,4-Diclorofenoxi)butil]pirrolidina
14. (R)-3-[(R)-1-(3,4-Diclorofenoxi)butil]pirrolidina
- 15 15. (S)-3-[(R)-1-(4-Cloro-3-metilfenoxi)butil]pirrolidina
16. (S)-3-[(S)-1-(4-Cloro-3-metilfenoxi)butil]pirrolidina
17. (S)-3-[(R)-1-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)butil]pirrolidina
18. (S)-3-[(S)-1-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)butil]pirrolidina
19. (S)-3-[(S)-1-(2-Clorofenoxi)butil]pirrolidina
- 20 20. (S)-3-[(R)-1-(2-Clorofenoxi)butil]pirrolidina
21. (R)-3-[(S)-1-(2-Clorofenoxi)butil]pirrolidina
22. (R)-3-[(R)-1-(2-Clorofenoxi)butil]pirrolidina
23. (S)-3-[(R)-1-(2,3-Diclorofenoxi)butil]pirrolidina
24. (R)-3-[(S)-1-(2,3-Diclorofenoxi)butil]pirrolidina
- 25 25. (R)-3-[(R)-1-(2,3-Diclorofenoxi)butil]pirrolidina
26. (S)-3-[(R)-1-(2,3,6-Triclorofenoxi)butil]pirrolidina
27. (S)-3-[(S)-1-(2,3,6-Triclorofenoxi)butil]pirrolidina
28. (S)-3-[(S)-1-(2,4-Diclorofenoxi)butil]pirrolidina
29. (S)-3-[(R)-1-(2,4-Diclorofenoxi)butil]pirrolidina
- 30 30. (R)-3-[(S)-1-(2,4-Diclorofenoxi)butil]pirrolidina
31. (R)-3-[(R)-1-(2,4-Diclorofenoxi)butil]pirrolidina
32. (S)-3-[(S)-1-(2-Cloro-4-fluorofenoxi)butil]pirrolidina
33. (S)-3-[(S)-1-(2,6-Diclorofenoxi)butil]pirrolidina
34. (S)-3-[(R)-1-(2,6-Diclorofenoxi)butil]pirrolidina
- 35 35. (R)-3-[(S)-1-(2,6-Diclorofenoxi)butil]pirrolidina
36. (R)-3-[(R)-1-(2,6-Diclorofenoxi)butil]pirrolidina
37. (S)-3-[(S)-1-(2-Cloro-4-metilfenoxi)butil]pirrolidina
38. (R)-3-[(S)-1-(2-Cloro-4-metilfenoxi)butil]pirrolidina
39. (S)-3-[(S)-1-(2,4-Dicloro-3-fluorofenoxi)butil]pirrolidina
- 40 40. (S)-3-[(S)-1-(2,4-Dicloro-6-fluorofenoxi)butil]pirrolidina
41. (S)-3-[(S)-1-(2,4-Dicloro-6-metilfenoxi)butil]pirrolidina
42. (S)-3-[(R)-1-(2-Cloro-6-fluoro-3-metoxifenoxi)butil]pirrolidina
43. (S)-3-[(S)-1-(2-Cloro-6-fluoro-3-metoxifenoxi)butil]pirrolidina
44. (S)-3-[(R)-1-(2,3-Difluorofenoxi)butil]pirrolidina
- 45 45. (S)-3-[(S)-1-(2,3-Difluorofenoxi)butil]pirrolidina
46. (S)-3-[(R)-1-(3-Cloro-2-fluorofenoxi)butil]pirrolidina
47. (R)-3-[(R)-1-(3-Cloro-2-fluorofenoxi)butil]pirrolidina
48. (S)-3-[(S)-1-(3-Cloro-2-fluorofenoxi)butil]pirrolidina
49. (S)-3-[(R)-1-(2,3,4-Trifluorofenoxi)butil]pirrolidina
- 50 50. (S)-3-[(S)-1-(2,3,4-Trifluorofenoxi)butil]pirrolidina
51. (S)-3-[(R)-1-(3,4-Dicloro-2-fluorofenoxi)butil]pirrolidina
52. (S)-3-[(S)-1-(3,4-Dicloro-2-fluorofenoxi)butil]pirrolidina
53. (S)-3-[(S)-1-(4-Cloro-2,6-difluorofenoxi)butil]pirrolidina
54. (S)-3-[(S)-1-(3-Cloro-2-metilfenoxi)butil]pirrolidina
- 55 55. (S)-3-[(R)-1-(3-Cloro-2-metilfenoxi)butil]pirrolidina
56. (R)-3-[(S)-1-(3-Cloro-2-metilfenoxi)butil]pirrolidina
57. (R)-3-[(R)-1-(3-Cloro-2-metilfenoxi)butil]pirrolidina
58. (S)-3-[(S)-1-(4-Cloro-2-metilfenoxi)butil]pirrolidina
59. (R)-3-[(S)-1-(4-Cloro-2-metilfenoxi)butil]pirrolidina
- 60 60. (S)-3-[(R)-1-(4-Cloro-2-metilfenoxi)butil]pirrolidina
61. (R)-3-[(R)-1-(4-Cloro-2-metilfenoxi)butil]pirrolidina
62. (S)-3-[(S)-1-(2,3-Dimetilfenoxi)butil]pirrolidina
63. (R)-3-[(R)-1-(2,3-Dimetilfenoxi)butil]pirrolidina
64. (S)-3-[(S)-1-(4-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)butil]pirrolidina
- 65 65. (S)-3-[(R)-1-(4-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)butil]pirrolidina
66. (R)-3-[(S)-1-(4-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)butil]pirrolidina

67. (R)-3-[(R)-1-(4-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)butil]pirrolidina
 68. (S)-3-[(S)-1-(3-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)butil]pirrolidina
 69. (S)-3-[(R)-1-(3-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)butil]pirrolidina
 70. (R)-3-[(S)-1-(3-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)butil]pirrolidina
 5 71. (R)-3-[(R)-1-(3-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)butil]pirrolidina
 72. (S)-3-[(S)-1-(4-Cloro-2-metoxifenoxi)butil]pirrolidina

Preparación 3

- 10 t-Butil éster de ácido (S)-3-((S)-1-hidroxi-2-metilpropil)pirrolidín-1-carboxílico

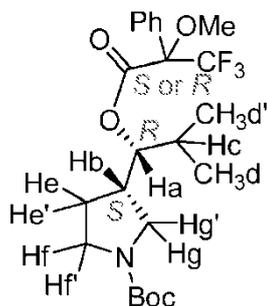


- 15 Se agrupó t-butil éster de ácido (S)-3-formilpirrolidín-1-carboxílico (10,0 g, 50,2 mmoles) y THF (100 ml, 1.000 mmoles) bajo nitrógeno y la solución resultante se enfrió a -78°C; a continuación, se añadió gota a gota durante 10 horas cloruro de isopropilmagnesio 2,0 M en éter (30,1 ml, 60,2 mmoles). A continuación, se desactivó la mezcla a temperatura ambiente lentamente durante la noche. Seguidamente, se añadió gota a gota solución acuosa saturada de NH₄Cl (100 ml) para desactivar la reacción. Se eliminó el THF bajo vacío y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2x100 ml) y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl (1x100 ml) y después se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de fase normal (300 g de SiO₂, 12 g en bruto, éter dietílico al 50%-60% en hexanos), rindiendo los aceites transparentes siguientes:

- 25 t-butil éster de ácido (S)-3-((S)-1-hidroxi-2-metilpropil)pirrolidín-1-carboxílico (3,8 g, primer pico de elución). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 4,60 - 4,38 (brs, 1H), 3,40 - 3,22 (m, 2H), 3,28 - 3,02 (m, 2H), 2,94 - 2,82 (m, 1H), 2,28 - 2,12 (m, 1H), 1,92 - 1,82 (m, 1H), 1,70 - 1,56 (m, 1H), 1,52 - 1,44 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 0,87 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,83 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

- 30 t-butil éster de ácido (S)-3-((R)-1-hidroxi-2-metilpropil)pirrolidín-1-carboxílico (2,8 g, segundo pico de elución). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 4,50 - 4,40, (brs, 1H) 3,42 - 3,28 (m, 2H), 3,18 - 3,06 (m, 2H), 3,04 - 2,92 (m, 1H), 2,26 - 2,12 (m, 1H), 1,78 - 1,68 (m, 1H), 1,62 - 1,46 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,88 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

- 35 La asignación de la estereoquímica del compuesto del título se llevó a cabo mediante análisis de ésteres de Mosher (Dale y Mosher, J. Org. Chem. 34(9):2543-2549, 1969) en el material que eluyó en segundo lugar. Utilizando dicho análisis, se determinó que el material del segundo pico de elución era (S,R):



protón	δ(S,R,S)	δ(S,R,R)	δ(S,R,S) - δ(S,R,R)
Ha	5,040	5,029	0,011
Hb	2,486	2,511	-0,025
Hc, He	H no equiv. solapantes	H no equiv. solapantes	ND
Hd, Hd'	0,912	0,876	0,036
He'	Solapamiento con Boc	Solapamiento con Boc	ND
Hf	3,209	3,212	-0,003
Hf'	2,988	3,050	-0,062
Hg	Solapamiento con OMe	Solapamiento con OMe	ND
Hg'	3,364	3,389	-0,025

ND: no determinable

Observar que las dos primeras letras corresponden al material del segundo pico de elución y que la tercera letra del diastereómero se refiere al centro quiral del éster de Mosher.

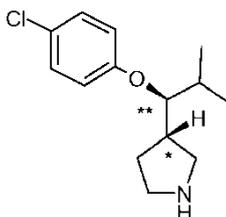
Diastereómero *SRS*: 1H, CDCl₃, δ ppm 7,60-7,51 (m, 2H); 7,43 - 7,37 (m, 3H); 5,04 (dd, *J* = 8,0, 4,0, 1H); 3,52 (s, 3H); 3,51 - 3,45 (m, 1H); 3,36 (t, *J* = 8,4, 1H); 3,28 - 3,12 (m, 1H); 3,07 - 2,90 (m, 1H); 2,59 - 2,39 (m, 1H); 1,97 - 1,80 (m, 2H); 1,59 - 1,45 (m, 1H); 1,43 (s, 9H); 0,93 (d, *J* = 6,8, 3H); 0,90 (d, *J* = 6,8, 3H).

Diastereómero *SRR*: 1H, CDCl₃, δ ppm 7,62 - 7,52 (m, 2H); 7,44 - 7,36 (m, 3H); 5,06-4,98 (m, 1H); 3,52 (s, 3H); 3,52-3,45 (m, 1H); 3,39 (t, *J* = 8,8, 1H); 3,30-3,14 (m, 1H); 3,10 - 2,96 (m, 1H); 2,60 - 2,40 (m, 1H); 1,96 - 1,80 (m, 2H); 1,58 - 1,45 (m, 1H); 1,43 (s, 9H); 0,96 (m, 6H).

EJEMPLO 5

(S)-3-[(S)-1,4-clorofenoxi]-2-metilpropil]pirrolidina

5



Se disolvió t-butil éster de ácido (S)-3-((S)-1-hidroxi-2-metilpropil)pirrolidín-1-carboxílico (750 mg, 3,1 mmoles) en DMF (11 ml, 140 mmoles). Se añadió lentamente entres porciones NaH lavado y seco (222 mg, 9,3 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos bajo nitrógeno. Se añadió 1-cloro-4-fluorobenceno (984 μl, 9,3 mmoles). La mezcla se agitó a 70°C durante 1 hora, se enfrió hasta la temperatura ambiente y la reacción se desactivó con MeOH y después se concentró. La mezcla se dividió entre EtOAc y agua (25 ml cada uno) para eliminar el exceso de sales sódicas. La capa acuosa se reextrajo con EtOAc (3x25 ml) y las capas orgánicas se agruparon y se concentraron. El intermediario protegido con BOC en bruto, t-butil éster de ácido (S)-3-[(S)-1-(4-clorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidín-1-carboxílico, seguidamente se purificó mediante gel de sílice (columna de 40 g, 0%-75% de EtOAc en hexanos durante 30 minutos). Se recolectaron las fracciones deseadas y se concentraron, rindiendo el intermediario protegido con BOC en forma de aceite transparente (481 mg). Se llevó a cabo la desprotección utilizando HCl 1,25 M en EtOH (11 ml, 13 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Los sólidos se redisolvió en AcOH/H₂O 1:1 (10 ml) y se purificaron mediante HPLC preparativa (gradiente de 10% a 70% de MeCN/H₂O). Se recolectaron las fracciones deseadas, rindiendo el compuesto del título en forma de una sal mono-TFA (481 mg, pureza de 98%). EM (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₁₄H₂₀ClNO, 254,12; observado: 254,0.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,80 - 9,58 (m, 2H); 7,23 - 7,18 (m, 2H); 6,88 - 6,81 (m, 2H); 4,20 (t, *J* = 5,5, 1H); 3,40 - 3,28 (m, 2H); 3,27 - 3,15 (m, 1H); 2,97 - 2,87 (m, 1H); 2,75 (qd, *J* = 13,7, 7,8, 1H); 2,18 - 2,08 (m, 1H); 2,06 - 1,97 (m, 1H); 1,92 (qd, *J* = 13,5,6,7, 1H); 0,98 (d, *J* = 0,98, 3H); 0,97 (d, *J* = 0,98, 3H).

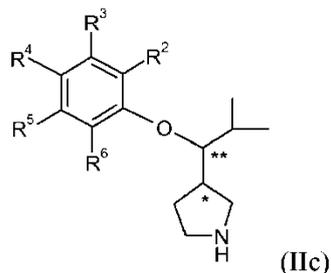
Sal cristalina monohidrocloruro

Se disolvió t-butil éster de ácido (S)-3-((S)-1-hidroxi-2-metilpropil)pirrolidín-1-carboxílico (2,6 g, 10,7 mmoles, 1,0 eq.) y 1-cloro-4-fluorobenceno (3,4 ml, 32,0 mmoles, 3,0 eq.) en DMF (12 ml, 150 mmoles). Se añadió lentamente en tres partes NaH (385 mg, 16,0 mmoles, 1,5 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 90°C durante 3 horas y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con hexanos (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). Se reextrajo la capa acuosa con hexanos (50 ml). Se agruparon las capas orgánicas, se secaron bajo Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El intermediario protegido con BOC en bruto seguidamente se purificó mediante cromatografía de columna (eluyendo con hexanos y éter, 0-100% combiflash). Se llevó a cabo la desprotección utilizando HCl 1,20 M en EtOH (150 ml, 180 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La sal mono-HCl en bruto se disolvió en isopropanol (5 ml) para producir un aceite, que se calentó a 55°C. Se añadió lentamente éter diisopropílico (25 ml) bajo agitación constante para formar una solución homogénea, que se enfrió hasta la temperatura ambiente. El recipiente de reacción se marcó y los cristales de inóculo (del calentamiento y enfriamiento lento de 100 mg de sal HCl en bruto bajo condiciones similares) se añadieron durante el procedimiento de enfriamiento. Se formaron sólidos y se dejó en reposo la solución a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtraron los sólidos y se lavaron con éter diisopropílico (10 ml), rindiendo un sólido blanco (1,4 g). Se concentró el filtrado y se repitió la cristalización dos veces, rindiendo un total de 2,4 g (de 3 precipitaciones). Se disolvió el precipitado en agua y se liofilizó, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido cristalino blanquecino (2,4 g, pureza de 99%).

EJEMPLO 6

Seguendo los procedimientos descritos en los ejemplos, anteriormente, y sustituyendo las materias primas y reactivos apropiados, se prepararon los compuestos 6-1 a 6-77, de fórmula IIc, en forma de sales mono-TFA:

5



nº	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	EM (m/z): [M+H] ⁺	
									calc.	observado
1	S	R	F	H	H	H	H	C ₁₄ H ₂₀ FNO	238,15	238,2
2	RR/SS		F	H	H	H	H	C ₁₄ H ₂₀ FNO	238,15	238,2
3	S	S	F	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₁₉ ClFNO	272,11	272,1
4	S	R	F	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₁₉ ClFNO	272,11	272,1
5	S	S	F	H	Cl	H	F	C ₁₄ H ₁₈ ClF ₂ NO	290,10	290,0
6	R	R	F	H	Cl	H	F	C ₁₄ H ₁₈ ClF ₂ NO	290,10	290,0
7	S	S	F	Cl	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₈ Cl ₂ FNO	306,08	306,0
8	S	R	F	Cl	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₈ Cl ₂ FNO	306,08	306,0
9	R	R	F	Cl	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₈ Cl ₂ FNO	306,08	306,0
10	S	S	F	F	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₈ ClF ₂ NO	290,10	290,2
11	RR/SS		Cl	H	H	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO	254,12	254,0
12	S	S	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO	288,08	288,0
13	RR/SS		Cl	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO	288,08	288,0
14	S	R	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO	288,08	288,2
15	R	R	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO	288,08	288,2
16	R	S	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO	288,08	288,0
17	S	S	Cl	F	H	H	H	C ₁₄ H ₁₉ ClFNO	272,11	272,0
18	RR/SS		Cl	F	H	H	H	C ₁₄ H ₁₉ ClFNO	272,11	272,0
19	S	R	Cl	F	H	H	H	C ₁₄ H ₁₉ ClFNO	272,11	272,2
20	R	S	Cl	F	H	H	H	C ₁₄ H ₁₉ ClFNO	272,11	272,2
21	S	S	Cl	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO	288,08	288,2
22	S	R	Cl	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO	288,08	288,2
23	R	R	Cl	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO	288,08	288,0
24	S	S	Cl	H	Me	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ClNO	268,14	268,2
25	S	S	Cl	H	-CF ₃	H	H	C ₁₅ H ₁₉ ClF ₃ NO	322,11	322,2
26	S	R	Cl	H	H	Cl	H	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO	288,08	288,0
27	RR/SS		Cl	H	H	H	Cl	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO	288,08	288,0
28	S	S	Cl	H	H	H	Cl	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO	288,08	288,0
29	S	R	Cl	H	H	H	Cl	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO	288,08	288,0
30	S	S	Cl	H	Cl	H	F	C ₁₄ H ₁₈ Cl ₂ FNO	306,08	306,0
31	S	R	Cl	H	Cl	H	F	C ₁₄ H ₁₈ Cl ₂ FNO	306,08	306,0
32	R	S	Cl	H	Cl	H	F	C ₁₄ H ₁₈ Cl ₂ FNO	306,08	306,0
33	S	S	Cl	H	Cl	H	Me	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO	302,10	302,0
34	S	S	Cl	Cl	H	H	F	C ₁₄ H ₁₈ Cl ₂ FNO	306,08	306,0
35	S	S	Cl	Cl	H	H	Cl	C ₁₄ H ₁₈ Cl ₃ NO	322,05	322,0
36	S	S	Cl	F	H	H	F	C ₁₄ H ₁₈ ClF ₂ NO	290,10	290,0
37	R	R	Cl	OMe	H	H	F	C ₁₅ H ₂₁ ClFNO ₂	302,12	302,2
38	S	S	Cl	F	H	F	Cl	C ₁₄ H ₁₇ ClF ₂ NO	324,07	324,0
39	S	S	Me	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ClNO	268,14	268,2
40	S	R	Me	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ClNO	268,14	268,2
41	R	R	Me	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ClNO	268,14	268,2
42	R	S	Me	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ClNO	268,14	268,2
43	S	R	Me	Me	H	H	H	C ₁₆ H ₂₅ NO	248,19	248,2
44	S	R	Me	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ClNO	268,14	268,2
45	S	S	Me	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ClNO	268,14	268,2

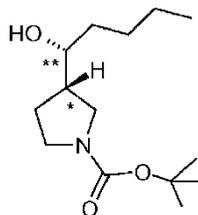
46	R	R	Me	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ClNO	268,14	268,2
47	S	S	OMe	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ClNO ₂	284,13	284,4
48	R	R	OMe	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ClNO ₂	284,13	284,2
49	S	S	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₁₉ ClF ₃ NO	322,11	322,2
50	RR/SS		-CF ₃	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₁₉ ClF ₃ NO	322,11	322,0
51	S	S	-CF ₃	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₁₉ ClF ₃ NO	322,11	322,2
52	S	R	-CF ₃	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₁₉ ClF ₃ NO	322,11	322,2
53	S	S	-NO ₂	H	H	H	H	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₃	265,15	265,2
54	S	S	H	F	H	H	H	C ₁₄ H ₂₀ FNO	238,15	238,2
55	RR/SS		H	F	H	H	H	C ₁₄ H ₂₀ FNO	238,15	238,2
56	S	S	H	F	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₉ ClFNO	272,11	272,2
57	S	R	H	F	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₉ ClFNO	272,11	272,2
58	R	R	H	F	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₉ ClFNO	272,11	272,2
59	S	S	H	F	H	Cl	H	C ₁₄ H ₁₉ ClFNO	272,11	272,2
60	S	R	H	F	H	Cl	H	C ₁₄ H ₁₉ ClFNO	272,11	272,2
61	R	R	H	F	H	Cl	H	C ₁₄ H ₁₉ ClFNO	272,11	272,0
62	S	S	H	Cl	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO	288,08	288,0
63	S	R	H	Cl	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO	288,08	288,0
64	R	R	H	Cl	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO	288,08	288,0
65	R	S	H	Cl	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO	288,08	288,0
66	S	S	H	Cl	H	Cl	H	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO	288,08	288,0
67	RR/SS		H	Cl	H	Cl	H	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO	288,08	288,0
68	S	R	H	Cl	H	Cl	H	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO	288,08	288,2
69	R	S	H	Cl	H	Cl	H	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO	288,08	288,0
70	S	S	H	Me	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ClNO	268,14	268,2
71	S	R	H	Me	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ClNO	268,14	268,2
72	RR/SS		H	-CF ₃	H	H	H	C ₁₅ H ₂₀ F ₃ NO	288,15	288,2
73	RR/SS		H	H	F	H	H	C ₁₄ H ₂₀ FNO	238,15	238,2
74	RR/SS		H	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO	254,12	254,0
75	R	R	H	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO	254,12	254,2
76	S	R	H	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO	254,12	254,2
77	RR/SS		H	H	-CF ₃	H	H	C ₁₅ H ₂₀ F ₃ NO	288,15	288,2

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

32. (R)-3-[(S)-1-(2,4-Dicloro-6-fluorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 33. (S)-3-[(S)-1-(2,4-Dicloro-6-metilfenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 34. (S)-3-[(S)-1-(2,3-Dicloro-6-fluorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 5 35. (S)-3-[(S)-2-Metil-1-(2,3,6-triclorofenoxi)-propil]-pirrolidina
 36. (S)-3-[(R)-1-(2-Cloro-3,6-difluorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 37. (R)-3-[(R)-1-(2-Cloro-6-fluoro-3-metoxifenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 38. (S)-3-[(S)-1-(2,6-Dicloro-3,5-difluorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 39. (S)-3-[(S)-1-(3-Cloro-2-metilfenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 40. (S)-3-[(R)-1-(3-Cloro-2-metilfenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 10 41. (R)-3-[(R)-1-(3-Cloro-2-metilfenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 42. (R)-3-[(S)-1-(3-Cloro-2-metilfenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 43. (S)-3-[(R)-1-(2,3-Dimetilfenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 44. (S)-3-[(R)-1-(4-Cloro-2-metilfenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 45. (S)-3-[(S)-1-(4-Cloro-2-metilfenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 15 46. (R)-3-[(R)-1-(4-Cloro-2-metilfenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 47. (S)-3-[(S)-1-(4-Cloro-2-metoxifenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 48. (R)-3-[(R)-1-(4-Cloro-2-metoxifenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 49. (S)-3-[(S)-1-(3-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 50. 3-[1-(4-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 20 51. (S)-3-[(S)-1-(4-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 52. (S)-3-[(R)-1-(4-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 53. (S)-3-[(S)-2-Metil-1-(2-nitrofenoxi)propil]pirrolidina
 54. (S)-3-[(S)-1-(3-Fluorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 25 55. 3-[1-(3-Fluorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 56. (S)-3-[(S)-1-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 57. (S)-3-[(R)-1-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 58. (R)-3-[(R)-1-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 59. (S)-3-[(S)-1-(3-Cloro-5-fluorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 60. (S)-3-[(S)-1-(3-Cloro-5-fluorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 30 61. (R)-3-[(R)-1-(3-Cloro-5-fluorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 62. (S)-3-[(S)-1-(3,4-Diclorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 63. (S)-3-[(R)-1-(3,4-Diclorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 64. (R)-3-[(R)-1-(3,4-Diclorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 65. (R)-3-[(S)-1-(3,4-Diclorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 35 66. (S)-3-[(S)-1-(3,5-Diclorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 67. 3-[1-(3,5-Diclorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 68. (S)-3-[(R)-1-(3,5-Diclorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 69. (R)-3-[(S)-1-(3,5-Diclorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 70. (S)-3-[(S)-1-(4-Cloro-3-metilfenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 40 71. (S)-3-[(R)-1-(4-Cloro-3-metilfenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 72. 3-[2-Metil-1-(3-trifluorometilfenoxi)-propil]pirrolidina
 73. 3-[1-(3-Fluorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 74. 3-[1-(4-Clorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 75. (R)-3-[(R)-1-(4-Clorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 45 76. (S)-3-[(R)-1-(4-Clorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
 77. 3-[2-Metil-1-(4-trifluorometilfenoxi)propil]pirrolidina

Preparación 4

- 50 t-Butil éster de ácido (S)-3-((R)-1-hidroxipentil)pirrolidín-1-carboxílico

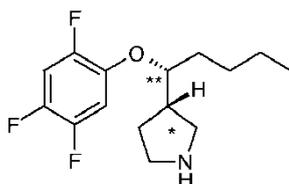


- 55 Se agrupó t-butil éster de ácido (S)-3-formilpirrolidín-1-carboxílico (3,8 g, 18,8 mmoles) y THF (40 ml, 500 mmoles) bajo nitrógeno y la solución resultante se enfrió a -78°C; a continuación, se añadió gota a gota durante 20 minutos cloruro de n-butilmagnesio 2,0 M en éter (14,1 ml, 28,2 mmoles). A continuación, se desactivó la mezcla a temperatura ambiente lentamente durante la noche. Seguidamente, se añadió gota a gota solución acuosa saturada de NH₄Cl (100 ml) para desactivar la reacción. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2x50 ml) y las capas

orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (1x100 ml) y solución acuosa saturada de NaCl (1x100 ml) y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, rindiendo un aceite amarillo pálido (5,2 g). Se purificó el aceite mediante HPLC preparativa. El residuo se disolvió en AcOH al 50%/H₂O y los diastereómeros se separaron utilizando un gradiente de 10% a 70% de $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ y TFA al 0,05% durante 80 minutos en una columna de 2" a 40 ml/min. Se liofilizaron las fracciones recolectadas, rindiendo los aceites siguientes: t-butil éster de ácido (S)-3-((S)-1-hidroxi-pentil)pirrolidín-1-carboxílico (100 mg, primer pico de elución) y t-butil éster de ácido (S)-3-((R)-1-hidroxi-pentil)pirrolidín-1-carboxílico (789 mg, segundo pico de elución).

EJEMPLO 7

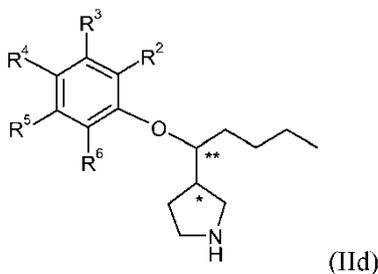
(S)-3-[(R)-1-(2,4,5-Triclorofenoxi)pirrolidina



Se disolvió t-butil éster de ácido (S)-3-((R)-1-hidroxi-pentil)pirrolidín-1-carboxílico (40,0 mg, 155 μmoles) en DMF (100 ml, 12,9 mmoles). Bajo agitación, se añadió lentamente hidruro sódico al 60% en aceite (hidruro sódico:aceite mineral 0,4:0,6, 18,6 mg, 311 μmoles) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió 1,2,4,5-tetrafluorobenceno (52,1 μl , 466 μmoles). A continuación, la mezcla se calentó a 90°C durante 3 horas. La reacción se desactivó con MeOH (1 ml) y se eliminó el solvente bajo presión reducida. Se añadió HCl 1,25 M en EtOH (2,0 ml, 2,5 mmoles) y la mezcla se agitó durante la noche. El producto se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa, rindiendo el compuesto del título en forma de una sal mono-TFA (19,2 mg, pureza de 97%). EM m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}$, 288,15; observado: 288,2.

EJEMPLO 8

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos, anteriormente, y sustituyendo las materias primas y reactivos apropiados, se prepararon los compuestos 8-1 a 8-13, de fórmula II d, en forma de sales mono-TFA:



n°	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	EM m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$	
									calc.	observado
1	S	R	Cl	H	H	H	H	$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClNO}$	268,14	268,2
2	S	R	$-\text{CF}_3$	H	H	H	H	$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}$	302,17	302,2
3	S	R	H	H	F	H	H	$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{FNO}$	252,17	252,2
4	S	R	H	H	Cl	H	H	$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClNO}$	268,14	268,4
5	S	R	H	H	$-\text{CF}_3$	H	H	$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}$	302,17	302,2
6	S	R	Cl	Cl	H	H	H	$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}$	302,10	302,0
7	S	R	Me	Cl	H	H	H	$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{ClNO}$	282,15	282,2
8	S	R	Cl	H	Cl	H	H	$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}$	302,10	302,0
9	S	R	Cl	H	Me	H	H	$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{ClNO}$	282,15	282,4
10	S	R	Me	H	Cl	H	H	$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{ClNO}$	282,15	282,2
11	S	R	$-\text{CF}_3$	H	Cl	H	H	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{NO}$	336,13	336,0
12	S	R	Cl	H	H	H	Cl	$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}$	302,10	302,0
13	S	R	H	Cl	H	Cl	H	$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}$	302,10	302,0

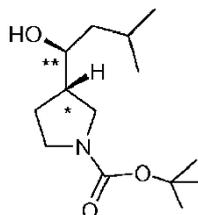
1. (S)-3-[(R)-1-(2-Clorofenoxi)pentil]pirrolidina
2. (S)-3-[(R)-1-(2-Trifluorometilfenoxi)pentil]pirrolidina
3. (S)-3-[(R)-1-(4-Fluorofenoxi)pentil]pirrolidina

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

Preparación 5

t-Butil éster de ácido (S)-3-((S)-1-hidroxi-3-metilbutil)pirrolidín-1-carboxílico

5



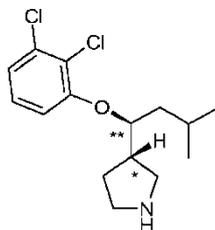
Se agrupó t-butil éster de ácido (S)-3-formilpirrolidín-1-carboxílico (6,0 g, 30,1 mmoles) y THF (60 ml, 700 mmoles) bajo nitrógeno y la solución resultante se enfrió a -78°C ; a continuación, se añadió gota a gota durante 10 minutos cloruro de isobutilmagnesio 2,0 M en éter (18,1 ml, 36,1 mmoles). A continuación, se desactivó la mezcla a temperatura ambiente lentamente durante la noche. Seguidamente, se añadió gota a gota solución acuosa saturada de NH_4Cl (100 ml) para desactivar la reacción. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2x100 ml) y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (1x100 ml) y solución acuosa saturada de NaCl (1x100 ml) y después se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna (80 g de SiO_2 , éter etílico), rindiendo t-butil éster de ácido (S)-3-((S)-1-hidroxi-3-metilbutil)pirrolidín-1-carboxílico (1,6 g) y t-butil éster de ácido (S)-3-((R)-1-hidroxi-3-metilbutil)pirrolidín-1-carboxílico (2,2 g) en forma de aceites.

Se repitió el presente experimento bajo condiciones similares y el producto presentaba la RMN siguiente:

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,59 (ddd, $J = 9,8, 7,0, 2,8$ Hz, 1H), 3,46 (d, $J = 21,5$ Hz, 2H), 3,24 (td, $J = 10,2, 7,2$ Hz, 1H), 2,97 (dd, $J = 22,4, 12,3$ Hz, 2H), 2,25 - 2,09 (m, 1H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 1,90 - 1,65 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,43 - 1,36 (m, 1H), 1,17 (ddd, $J = 13,8, 9,8, 2,8$ Hz, 1H), 0,92 (dd, $J = 13,7, 6,6$ Hz, 6H).

EJEMPLO 9

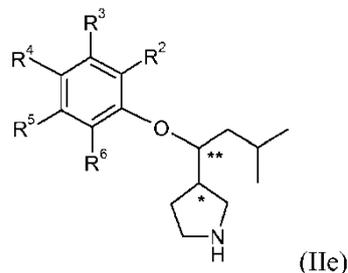
(S)-3-[(S)-1-(2,3-Diclorofenoxi)-3-etilbutil]pirrolidina



Se disolvió en DMF, t-butil éster de ácido (S)-3-((S)-1-hidroxi-3-metilbutil)pirrolidín-1-carboxílico (50 mg, 0,2 mmoles) en DMF (940 μl , 12 mmoles). A continuación, se añadió lentamente hidruro sódico (5,6 mg, 233 μmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 1,2-dicloro-3-fluorobenceno (64,1 mg, 388 μmoles). La mezcla se agitó a 70°C durante 3 horas y después se concentró bajo vacío. Se añadió HCl 1,2 M en EtOH (1,1 ml, 1,3 mmoles) y la mezcla se agitó durante la noche. El producto se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa, rindiendo el compuesto del título en forma de una sal mono-TFA (37,4 mg, pureza de 100%). EM m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}$, 302,10; observado: 302,2.

EJEMPLO 10

5 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos, anteriormente, y sustituyendo las materias primas y reactivos apropiados, se prepararon los compuestos 10-1 a 10-86, de fórmula IIe, en forma de sales mono-TFA:

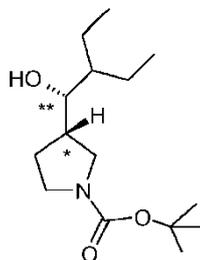


nº	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	EM m/z: [M+H] ⁺	
									calc.	observado
1	S	S	F	H	H	H	H	C ₁₅ H ₂₂ FNO	252,17	252,2
2	RR/SS		F	H	H	H	H	C ₁₅ H ₂₂ FNO	252,17	252,2
3	RR/SS		Cl	H	H	H	H	C ₁₅ H ₂₂ CINO	268,14	268,2
4	S	S	OMe	H	H	H	H	C ₁₆ H ₂₅ NO ₂	264,19	264,2
5	S	S	H	F	H	H	H	C ₁₅ H ₂₂ FNO	252,17	252,2
6	RR/SS		H	F	H	H	H	C ₁₅ H ₂₂ FNO	252,17	252,2
7	RR/SS		H	-CF ₃	H	H	H	C ₁₆ H ₂₂ F ₃ NO	302,17	302,2
8	S	S	H	H	F	H	H	C ₁₅ H ₂₂ FNO	252,17	252,2
9	RR/SS		H	H	F	H	H	C ₁₅ H ₂₂ FNO	252,17	252,2
10	RR/SS		H	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₂ CINO	268,14	268,2
11	S	R	H	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₂ CINO	268,14	268,2
12	R	S	H	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₂ CINO	268,14	268,2
13	S	S	H	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₂ CINO	268,14	268,2
14	R	R	H	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₂ CINO	268,14	268,2
15	RR/SS		H	H	-CF ₃	H	H	C ₁₆ H ₂₂ F ₃ NO	302,17	302,2
16	S	S	H	H	-CF ₃	H	H	C ₁₆ H ₂₂ F ₃ NO	302,17	302,2
17	S	R	H	H	-CF ₃	H	H	C ₁₆ H ₂₂ F ₃ NO	302,17	302,2
18	S	R	F	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₂₁ ClFNO	286,13	286,2
19	S	S	F	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₂₁ ClFNO	286,13	286,2
20	RR/SS		F	-CF ₃	H	H	H	C ₁₆ H ₂₁ F ₄ NO	320,16	320,2
21	S	S	F	-CF ₃	H	H	H	C ₁₆ H ₂₁ F ₄ NO	320,16	320,3
22	RR/SS		Cl	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO	302,10	302,0
23	S	R	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO	302,10	302,2
24	R	S	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO	302,10	302,2
25	S	S	Cl	F	H	H	H	C ₁₅ H ₂₁ ClFNO	286,13	286,0
26	RR/SS		Cl	F	H	H	H	C ₁₅ H ₂₁ ClFNO	286,13	286,0
27	S	R	Cl	F	H	H	H	C ₁₅ H ₂₁ ClFNO	286,13	286,2
28	R	S	Cl	F	H	H	H	C ₁₅ H ₂₁ ClFNO	286,13	286,2
29	RR/SS		Cl	-CF ₃	H	H	H	C ₁₆ H ₂₁ ClF ₃ NO	336,13	336,0
30	S	S	Cl	-CF ₃	H	H	H	C ₁₆ H ₂₁ ClF ₃ NO	336,13	336,3
31	S	R	Me	Cl	H	H	H	C ₁₆ H ₂₄ CINO	282,15	282,2
32	R	S	Me	Cl	H	H	H	C ₁₆ H ₂₄ CINO	282,15	282,2
33	S	S	Me	Cl	H	H	H	C ₁₆ H ₂₄ CINO	282,15	282,2
34	S	R	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₆ H ₂₁ ClF ₃ NO	336,13	336,2
35	RR/SS		-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₆ H ₂₁ ClF ₃ NO	336,13	336,0
36	S	S	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₆ H ₂₁ ClF ₃ NO	336,13	336,0
37	R	S	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₆ H ₂₁ ClF ₃ NO	336,13	336,2
38	S	S	-C(O)-Me	F	H	H	H	C ₁₇ H ₂₄ FNO ₂	294,18	294,2
39	RR/SS		F	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₁ ClFNO	286,13	286,0
40	S	R	F	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₁ ClFNO	286,13	286,2
41	S	S	F	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₁ ClFNO	286,13	286,1
42	S	S	Cl	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO	302,10	302,0
43	R	S	Cl	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO	302,10	302,2
44	S	R	Cl	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO	302,10	302,2
45	S	R	Me	H	Cl	H	H	C ₁₆ H ₂₄ CINO	282,15	282,2

46	R	S	Me	H	Cl	H	H	C ₁₆ H ₂₄ CINO	282,15	282,2
47	S	S	Me	H	Cl	H	H	C ₁₆ H ₂₄ CINO	282,15	282,2
48	RR/SS		-CF ₃	H	Cl	H	H	C ₁₆ H ₂₁ CIF ₃ NO	336,13	336,0
49	S	S	OMe	H	Cl	H	H	C ₁₆ H ₂₄ CINO ₂	298,15	298,2
50	S	S	OMe	H	H	F	H	C ₁₆ H ₂₄ FNO ₂	282,18	282,2
51	S	S	Cl	H	H	Cl	H	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO	302,10	302,3
52	S	S	Cl	H	H	H	F	C ₁₅ H ₂₁ CIFNO	286,13	286,0
53	RR/SS		Cl	H	H	H	Cl	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO	302,10	302,0
54	S	S	Cl	H	H	H	Cl	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO	302,10	302,0
55	S	R	Cl	H	H	H	Cl	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO	302,10	302,2
56	R	S	Cl	H	H	H	Cl	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO	302,10	302,2
57	S	S	F	H	F	F	H	C ₁₅ H ₂₀ F ₃ NO	288,15	288,2
58	RR/SS		F	Cl	H	H	Cl	C ₁₅ H ₂₀ Cl ₂ FNO	320,09	320,0
59	RR/SS		F	Cl	H	H	F	C ₁₅ H ₂₀ CIF ₂ NO	304,12	304,0
60	S	S	F	Cl	H	H	F	C ₁₅ H ₂₀ CIF ₂ NO	304,12	304,2
61	S	S	F	Cl	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₀ Cl ₂ FNO	320,09	320,2
62	RR/SS		Cl	F	H	H	F	C ₁₅ H ₂₀ CIF ₂ NO	304,12	304,0
63	S	S	Cl	F	H	H	F	C ₁₅ H ₂₀ CIF ₂ NO	304,12	304,2
64	RR/SS		Cl	Cl	H	H	F	C ₁₅ H ₂₀ Cl ₂ FNO	320,09	320,0
65	S	S	Cl	Cl	H	H	F	C ₁₅ H ₂₀ Cl ₂ FNO	320,09	320,2
66	RR/SS		F	H	Cl	H	F	C ₁₅ H ₂₀ CIF ₂ NO	304,12	304,0
67	S	S	F	H	Cl	H	F	C ₁₅ H ₂₀ CIF ₂ NO	304,12	304,2
68	S	S	F	F	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₀ CIF ₂ NO	304,12	304,2
69	S	S	Cl	H	H	Cl	F	C ₁₅ H ₂₀ Cl ₂ FNO	320,09	320,1
70	RR/SS		H	F	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₁ CIFNO	286,13	286,2
71	S	R	H	F	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₁ CIFNO	286,13	286,2
72	S	S	H	F	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₁ CIFNO	286,13	286,2
73	S	R	H	Cl	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO	302,10	302,0
74	S	S	H	Cl	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO	302,10	302,2
75	S	S	H	Me	Cl	H	H	C ₁₆ H ₂₄ CINO	282,15	282,2
76	S	R	H	Me	Cl	H	H	C ₁₆ H ₂₄ CINO	282,15	282,2
77	S	S	H	Cl	H	Cl	H	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO	302,10	302,0
78	RR/SS		H	Cl	H	Cl	H	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO	302,10	302,0
79	S	R	H	Cl	H	Cl	H	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO	302,10	302,2
80	R	S	H	Cl	H	Cl	H	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO	302,10	302,2
81	S	S	H	Cl	H	F	H	C ₁₅ H ₂₁ CIFNO	286,13	286,3
82	RR/SS		H	Cl	H	F	H	C ₁₅ H ₂₁ CIFNO	286,13	286,0
83	S	R	H	Cl	H	F	H	C ₁₅ H ₂₁ CIFNO	286,13	286,2
84	RR/SS		Cl	F	H	F	Cl	C ₁₅ H ₁₉ Cl ₂ F ₂ NO	338,08	338,0
85	S	S	Cl	F	H	F	Cl	C ₁₅ H ₁₉ Cl ₂ F ₂ NO	338,08	338,3
86	S	S	Cl	F	H	F	F	C ₁₅ H ₁₉ CIF ₃ NO	322,11	322,2

1. (S)-3-[(S)-1-(2-Fluorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
2. 3-[1-(2-Fluorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
3. 3-[1-(2-Clorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
- 5 4. (S)-3-[(S)-1-(2-Metoxifenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
5. (S)-3-[(S)-1-(3-Fluorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
6. 3-[1-(3-Fluorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
7. 3-[3-Metil-1-(3-trifluorometilfenoxi)butil]pirrolidina
8. (S)-3-[(S)-1-(4-Fluorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
- 10 9. 3-[1-(4-Fluorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
10. 3-[1-(4-Clorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
11. (S)-3-[(R)-1-(4-Clorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
12. (R)-3-[(S)-1-(4-Clorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
13. (S)-3-[(S)-1-(4-Clorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
- 15 14. (R)-3-[(R)-1-(4-Clorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
15. 3-[3-Metil-1-(4-trifluorometilfenoxi)butil]pirrolidina
16. (S)-3-[(S)-3-Metil-1-(4-trifluorometilfenoxi)butil]pirrolidina
17. (S)-3-[(R)-3-Metil-1-(4-trifluorometilfenoxi)butil]pirrolidina
18. (S)-3-[(R)-1-(3-Cloro-2-fluorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
- 20 19. (S)-3-[(S)-1-(3-Cloro-2-fluorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
20. 3-[1-(2-Fluoro-3-trifluorometilfenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
21. (S)-3-[(S)-1-(2-Fluoro-3-trifluorometilfenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
22. 3-[1-(2,3-Diclorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina

23. (S)-3-[(R)-1-(2,3-Diclorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 24. (R)-3-[(S)-1-(2,3-Diclorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 25. (S)-3-[(S)-1-(2-Cloro-3-fluorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 26. 3-[1-(3-Fluorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 5 27. (S)-3-[(R)-1-(2-Cloro-3-fluorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 28. (R)-3-[(S)-1-(2-Cloro-3-fluorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 29. 3-[1-(2-Cloro-3-trifluorometilfenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 30. (S)-3-[(S)-1-(2-Cloro-3-trifluorometilfenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 31. (S)-3-[(R)-1-(3-Cloro-2-metilfenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 10 32. (R)-3-[(S)-1-(3-Cloro-2-metilfenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 33. (S)-3-[(S)-1-(3-Cloro-2-metilfenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 34. (S)-3-[(R)-1-(3-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 35. 3-[1-(3-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 36. (S)-3-[(S)-1-(3-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 15 37. (R)-3-[(S)-1-(3-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 38. 1-[2-Fluoro-6-((S)-3-metil-1-(S)-pirrolidin-3-il-butoxi)fenil]etanon
 39. 3-[1-(4-Cloro-2-fluorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 40. (S)-3-[(R)-1-(4-Cloro-2-fluorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 41. (S)-3-[(S)-1-(4-Cloro-2-fluorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 20 42. (S)-3-[(S)-1-(2,4-Diclorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 43. (R)-3-[(S)-1-(2,4-Diclorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 44. (S)-3-[(R)-1-(2,4-Diclorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 45. (S)-3-[(R)-1-(4-Cloro-2-metilfenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 46. (R)-3-[(S)-1-(4-Cloro-2-metilfenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 25 47. (S)-3-[(S)-1-(4-Cloro-2-metilfenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 48. 3-[1-(4-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 49. (S)-3-[(S)-1-(4-Cloro-2-metoxifenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 50. (S)-3-[(S)-1-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 51. (S)-3-[(S)-1-(2,5-Diclorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 30 52. (S)-3-[(S)-1-(2-Cloro-6-fluorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 53. 3-1-(2,6-Diclorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 54. (S)-3-[(S)-1-(2,6-Diclorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 55. (S)-3-[(R)-1-(2,6-Diclorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 35 56. (R)-3-[(S)-1-(2,6-Diclorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 57. (S)-3-[(S)-3-Metil-1-(2,4,5-trifluorofenoxi)butil]pirrolidina
 58. 3-[1-(3,6-Dicloro-2-fluorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 59. 3-[1-(3-Cloro-2,6-difluorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 60. (S)-3-[(S)-1-(3-Cloro-2,6-difluorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 40 61. (S)-3-[(S)-1-(3,4-Dicloro-2-fluorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 62. 3-[1-(2-Cloro-3,6-difluorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 63. (S)-3-[(S)-1-(2-Cloro-3,6-difluorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 64. 3-[1-(2,3-Dicloro-6-fluorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 65. (S)-3-[(S)-1-(2,3-Dicloro-6-fluorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 66. 3-[1-(4-Cloro-2,6-difluorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 45 67. (S)-3-[(S)-1-(4-Cloro-2,6-difluorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 68. (S)-3-[(S)-1-(4-Cloro-2,3-difluorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 69. (S)-3-[(S)-1-(3,6-Dicloro-2-fluorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 70. 3-[1-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 71. (S)-3-[(R)-1-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 50 72. (S)-3-[(S)-1-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 73. (S)-3-[(R)-1-(3,4-Diclorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 74. (S)-3-[(S)-1-(3,4-Diclorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 75. (S)-3-[(S)-1-(4-Cloro-3-metilfenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 76. (S)-3-[(R)-1-(4-Cloro-3-metilfenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 55 77. (S)-3-[(S)-1-(3,5-Diclorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 78. 3-[1-(3,5-Diclorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 79. (S)-3-[(R)-1-(3,5-Diclorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 80. (R)-3-[(S)-1-(3,5-Diclorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 81. (S)-3-[(S)-1-(3-Cloro-5-fluorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 60 82. 3-[1-(3-Cloro-5-fluorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 83. (S)-3-[(R)-1-(3-Cloro-5-fluorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 84. 3-[1-(2,6-Dicloro-3,5-difluorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 85. (S)-3-[(S)-1-(2,6-Dicloro-3,5-difluorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 86. (S)-3-[(S)-1-(2-Cloro-3,5,6-trifluorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
 65

Preparación 6t-Butil éster de ácido (S)-3-((R)-2-etil-1-hidroxibutil)pirrolidín-1-carboxílico

5

Se agrupó t-butil éster de ácido (S)-3-formilpirrolidín-1-carboxílico (0,8 g, 3,8 mmoles) y THF (8 ml, 90 mmoles) bajo nitrógeno y la solución resultante se enfrió a -78°C; a continuación, se añadió gota a gota durante 1 hora cloruro de pentilmagnesio 2 M en éter (4,7 ml, 9,4 mmoles). A continuación, se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente lentamente durante la noche. Seguidamente, se añadió gota a gota solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml) para desactivar la reacción. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2x25 ml) y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (25 ml) y solución acuosa saturada de NaCl (25 ml), después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc al 5-25% en hexanos), rindiendo los aceites transparentes siguientes:

10

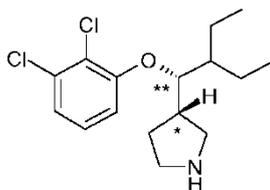
15

t-butil éster de ácido (S)-3-((R)-2-etil-1-hidroxibutil)pirrolidín-1-carboxílico (48 mg, segundo pico de elución). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 3,59 - 3,55 (m, 1H), 3,49 - 3,44 (m, 2H), 3,26 - 3,23 (m, 1H), 3,14 - 3,08 (m, 1H), 2,46 - 2,38 (m, 1H), 1,89 - 1,82 (m, 1H), 1,62 - 1,53 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,44 - 1,39 (m, 2H), 1,26 - 1,15 (m, 2H), 0,95 - 0,90 (m, 6H).

20

t-butil éster de ácido (S)-3-((S)-2-etil-1-hidroxibutil)pirrolidín-1-carboxílico (28 mg, primer pico de elución). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 3,51 - 3,43 (m, 2H), 3,39 - 3,34 (m, 1H), 3,27 - 3,20 (m, 1H), 2,97 - 2,89 (m, 1H), 2,42 - 2,34 (m, 1H), 2,09 - 2,03 (m, 1H), 1,76 - 1,68 (m, 1H), 1,61 - 1,54 (m, 1H), 1,46 (s, 9H) 1,45 - 1,40 (2H, m), 1,29 - 1,23 (m, 1H), 1,10 - 1,04 (m, 1H), 0,95 - 0,90 (m, 6H).

25

EJEMPLO 11(S)-3-[(R)-1-(2,3-Diclorofenoxi)-2-etilbutil]pirrolidina

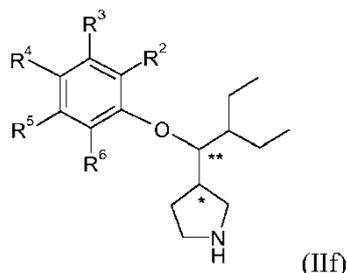
30

Se disolvió t-butil éster de ácido (S)-3-((R)-2-etil-1-hidroxibutil)pirrolidín-1-carboxílico (28 mg, 0,1 mmoles) en DMF (380 µl, 4,9 mmoles). Se añadió lentamente hidruro sódico al 60% en aceite (hidruro sódico:aceite mineral 0,4:0,6, 18,6 mg, 310 µmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 1,2-dicloro-3-fluorobenceno (23,8 µl, 206 µmoles) y la mezcla se agitó a 70°C durante 3 horas. La mezcla se concentró, se trató con HCl 1,25 M en EtOH (578 µl, 722 µmoles) y después se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El producto se concentró bajo vacío, se redisolvió en AcOH:H₂O 1:1, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa, rindiendo el compuesto del título en forma de una sal mono-TFA (5,3 mg, pureza de 97%). EM m/z: [M+H]⁺ calc. para C₁₆H₂₃Cl₂NO, 316,12; observado: 316,3.

40

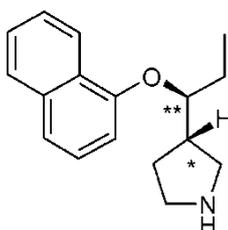
EJEMPLO 12

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos, anteriormente, y sustituyendo las materias primas y reactivos apropiados, se prepararon los compuestos de fórmula IIf en forma de sales mono-TFA:



n°	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	EM m/z: [M+H] ⁺	
									calc.	observado
1	S	S	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₆ H ₂₃ Cl ₂ NO	316,12	316,2

1. (S)-3-[(S)-1-(2,3-Diclorofenoxi)-2-etilbutil]pirrolidina

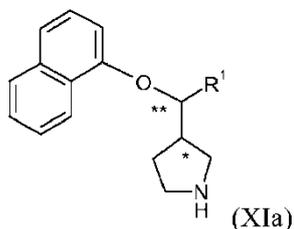


5 Se disolvió t-butil éster de ácido (S)-3-((S)-1-hidroxiopropil)pirrolidín-1-carboxílico (500 mg, 2,2 mmoles) en DMF (8,0 ml, 100 mmoles). Se añadió NaH:aceite mineral 60:40 (262 mg, 6,5 mmoles) cuidadosamente en tres porciones separadas y después se agitaron durante 15 minutos. A continuación, la mezcla se trató con 2-fluoronaftaleno (562 µl, 4,4 mmoles) y se agitó a 70°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadieron 10 200 mg adicionales de NaH al 60%:aceite mineral y la mezcla se agitó a 70°C durante 14 horas. La reacción se desactivó con MeOH hasta cesar el burbujeo. La mezcla se concentró y el intermediario-BOC se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-30% en hexanos). A continuación, el material purificado se trató con HCl 1,25 M en EtOH (12,2 ml, 15,3 mmoles) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y se sometió a alto vacío, rindiendo el compuesto del título en forma de un compuesto aceitoso (sal mono-HCl, 242 mg). EM m/z: [M+H]⁺ calc. para C₁₇H₂₁NO, 256,16; observado: 256,2.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,94 (s, 2H), 8,22 - 8,14 (m, 1H), 7,90 - 7,83 (m, 1H), 7,56 - 7,36 (m, 4H), 7,06 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,39 - 3,33 (m, 1H), 3,20 - 31,5 (m, 2H), 2,99 - 2,84 (m, 1H), 2,76 - 2,71 (m, 1H), 2,12 - 2,08 (m, 1H), 1,98 - 1,88 (m, 1H), 1,80 - 1,69 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

20 **EJEMPLO 14**

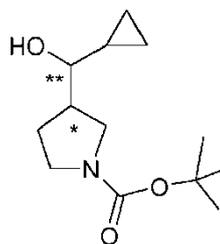
25 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos, anteriormente, y sustituyendo las materias primas y reactivos apropiados, se prepararon compuestos 14-1 a 14-9, de fórmula VIa, en forma de sales mono-TFA:



n°	*	**	R ¹	Fórmula	EM m/z: [M+H] ⁺	
					calc.	observado
1	S	R	etilo	C ₁₇ H ₂₁ NO	256,16	256,2

30 **Preparación 7**

t-Butil éster de ácido (S)-3-((R)-ciclopropilhidroximetil)pirrolidín-1-carboxílico y t-butil éster de ácido (S)-3-((S)-ciclopropilhidroximetil)pirrolidín-1-carboxílico



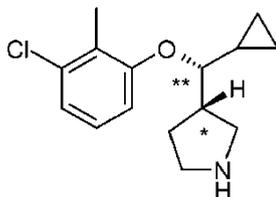
5 Se agrupó t-butil éster de ácido (S)-3-formilpirrolidín-1-carboxílico (1,0 g, 5 mmoles) y THF (10 ml, 100 mmoles) bajo nitrógeno y la solución resultante se enfrió a -78°C ; a continuación, se añadió gota a gota durante 10 minutos cloruro de ciclopropilmagnesio 0,5 M en THF (15 ml, 7,5 mmoles). A continuación, se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente lentamente durante la noche. Seguidamente, se añadió gota a gota solución acuosa saturada de NH_4Cl (30 ml) para desactivar la reacción. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2x30 ml) y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (1x30 ml) y solución acuosa saturada de NaCl (1x30 ml) y después se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN al 15-55%: H_2O + TFA al 0,05% durante 80 minutos) en una columna de 2", rindiendo t-butil éster de ácido (S)-3-((R)-ciclopropilhidroximetil)pirrolidín-1-carboxílico (520 mg, segundo pico de elución) y t-butil éster de ácido (S)-3-((S)-ciclopropilhidroximetil)pirrolidín-1-carboxílico (418 mg, primer pico de elución). Los sólidos liofilizados se disolvieron en EtOAc y se lavaron con solución acuosa saturada de NH_4CO_3 ; se separaron los orgánicos, se secaron sobre Na_2SO_4 y se eliminó el solvente bajo presión reducida.

20 Para el compuesto (S,S) (primer pico de elución): RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,69 - 3,48 (m, 3H), 3,48 - 2,98 (m, 6H), 2,87 - 2,65 (m, 2H), 2,63 - 2,16 (m, 2H), 2,16 - 1,88 (m, 2H), 1,80 - 1,64 (m, 5H), 1,47 (s, 20H), 1,01 - 0,86 (m, 2H), 0,68 - 0,35 (m, 4H), 0,35 - 0,20 (m, 4H).

Para el compuesto (S,R) (segundo pico de elución): RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,71 - 3,39 (m, 1H), 3,35 - 3,12 (m, 1H), 2,88 - 2,70 (m, 1H), 2,39 (dd, $J = 15,3, 8,9$ Hz, 1H), 2,05 - 1,91 (m, 1H), 1,84 - 1,64 (m, 1H), 1,46 (s, 4H), 1,01 - 0,87 (m, 1H), 0,67 - 0,46 (m, 1H), 0,27 (d, $J = 19,2$ Hz, 1H).

25 EJEMPLO 15

(S)-3-[(R)-1-(3-Cloro-2-metilfenoxi)ciclopropil]pirrolidina



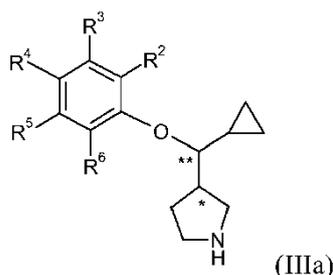
30 Se disolvió t-butil éster de ácido (S)-3-((R)-ciclopropilhidroximetil)pirrolidín-1-carboxílico (1,0 g, 4,1 mmoles) en DMF (15 ml, 200 mmoles). Se añadió cuidadosamente hidruro sódico lavado y seco (298 mg, 12,4 mmoles) en tres porciones separadas y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 2-cloro-6-fluorotolueno (749 μl , 6,2 mmoles) y la mezcla se agitó durante la noche a 70°C . La mezcla se concentró y el intermediario protegido con BOC se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-10% en hexanos durante 10 minutos, 10-50% en 10 minutos) y las fracciones deseadas se aislaron y se concentraron. A continuación, el material en bruto se trató con HCl 1,25 M en EtOH (23,2 ml, 29,0 mmoles) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El producto se concentró bajo vacío y se purificó mediante HPLC preparativa, rindiendo el compuesto del título en forma de una sal mono-TFA (240 mg, pureza de 99,4%). EM m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClNO}$, 266,12; observado: 266,0.

45 RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 9,14 (s, 2H), 7,15 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,08 - 7,01 (m, 2H), 4,04 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,42-3,32 (m, 1H), 3,29 - 3,20 (m, 1H), 3,19 - 3,09 (m, 1H), 3,08 - 2,98 (m, 1H), 2,74 - 2,63 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,13 - 2,01 (m, 1H), 1,86 - 1,73 (m, 1H), 1,11 - 1,01 (m, 1H), 0,52 - 0,44 (m, 1H), 0,43 - 0,35 (m, 1H), 0,27 - 0,20 (m, 1H), 0,19 - 0,11 (m, 1H).

EJEMPLO 16

50 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos, anteriormente, y sustituyendo las materias primas y reactivos apropiados, se prepararon compuestos 16-1 a 16-104, de fórmula IIIa, en forma de sales mono-TFA:

ES 2 675 791 T3



n°	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	EM m/z: [M+H] ⁺	
									calc.	observado
1	S	S	Cl	H	H	H	H	C ₁₄ H ₁₈ ClNO	252,11	252,2
2	S	R	Cl	H	H	H	H	C ₁₄ H ₁₈ ClNO	252,11	252,2
3	S	S	Me	H	H	H	H	C ₁₅ H ₂₁ NO	232,16	232,2
4	S	R	SMe	H	H	H	H	C ₁₅ H ₂₁ NOS	264,13	264,0
5	S	S	SMe	H	H	H	H	C ₁₅ H ₂₁ NOS	264,13	264,0
6	R	S	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₁₇ Cl ₂ NO	286,07	286,0
7	S	R	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₁₇ Cl ₂ NO	286,07	286,0
8	S	S	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₁₇ Cl ₂ NO	286,07	286,0
9	S	S	Cl	F	H	H	H	C ₁₄ H ₁₇ ClFNO	270,10	270,0
10	S	R	Cl	F	H	H	H	C ₁₄ H ₁₇ ClFNO	270,10	270,0
11	S	S	F	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₁₇ ClFNO	270,10	270,0
12	S	S	Me	Me	H	H	H	C ₁₆ H ₂₃ NO	246,18	246,2
13	R	S	Me	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₂₀ ClNO	266,12	266,0
14	R	R	Me	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₂₀ ClNO	266,12	266,0
15	S	S	Me	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₂₀ ClNO	266,12	266,0
16	S	S	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₁₇ ClF ₃ NO	320,10	320,2
17	S	R	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₁₇ ClF ₃ NO	320,10	320,2
18	S	S	OMe	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₂₀ ClNO ₂	282,12	282,2
19	S	S	Cl	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₇ Cl ₂ NO	286,07	286,0
20	S	R	Cl	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₇ Cl ₂ NO	286,07	286,0
21	R	R	Cl	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₇ Cl ₂ NO	286,07	286,0
22	S	S	Cl	H	F	H	H	C ₁₄ H ₁₇ ClFNO	270,10	270,0
23	S	S	Cl	H	Me	H	H	C ₁₅ H ₂₀ ClNO	266,12	266,0
24	R	R	Cl	H	Me	H	H	C ₁₅ H ₂₀ ClNO	266,12	266,0
25	S	S	Br	H	Me	H	H	C ₁₅ H ₂₀ BrNO	310,07	310,0
26	R	R	Br	H	Me	H	H	C ₁₅ H ₂₀ BrNO	310,07	310,0
27	R	R	Me	H	Me	H	H	C ₁₆ H ₂₃ NO	246,18	246,2
28	S	S	Me	H	Me	H	H	C ₁₆ H ₂₃ NO	246,18	246,2
29	S	S	Me	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₀ ClNO	266,12	266,0
30	S	R	Me	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₀ ClNO	266,12	266,0
31	R	S	Me	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₀ ClNO	266,12	266,0
32	R	R	Me	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₀ ClNO	266,12	266,0
33	S	R	Et	H	F	H	H	C ₁₆ H ₂₂ FNO	264,17	264,2
34	S	S	Et	H	F	H	H	C ₁₆ H ₂₂ FNO	264,17	264,2
35	S	S	-CF ₃	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₁₇ ClF ₃ NO	320,10	320,0
36	R	R	-CF ₃	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₁₇ ClF ₃ NO	320,10	320,0
37	S	S	OMe	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₀ ClNO ₂	282,12	282,0
38	S	R	OMe	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₀ ClNO ₂	282,12	282,0
39	S	R	OMe	H	F	H	H	C ₁₅ H ₂₀ FNO ₂	266,15	266,2
40	S	S	OMe	H	F	H	H	C ₁₅ H ₂₀ FNO ₂	266,15	266,2
41	S	S	OEt	H	Cl	H	H	C ₁₆ H ₂₂ ClNO ₂	296,13	296,2
42	S	R	OEt	H	Cl	H	H	C ₁₆ H ₂₂ ClNO ₂	296,13	296,2
43	S	S	ciclohexilo	H	Cl	H	H	C ₂₀ H ₂₈ ClNO	334,19	334,2
44	S	S	Cl	H	H	H	Cl	C ₁₄ H ₁₇ Cl ₂ NO	286,07	286,0
45	S	S	Cl	H	H	H	Me	C ₁₅ H ₂₀ ClNO	266,12	266,0
46	S	S	F	F	F	H	H	C ₁₄ H ₁₆ F ₃ NO	272,12	272,0
47	S	R	F	F	F	H	H	C ₁₄ H ₁₆ F ₃ NO	272,12	272,2
48	S	S	F	F	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₆ ClF ₂ NO	288,09	288,2
49	S	R	F	F	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₆ ClF ₂ NO	288,09	288,2
50	S	S	F	F	Me	H	H	C ₁₅ H ₁₉ F ₂ NO	268,14	268,2

ES 2 675 791 T3

51	S	R	F	F	Me	H	H	C ₁₅ H ₁₉ F ₂ NO	268,14	268,2
52	S	S	Cl	F	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₆ Cl ₂ FNO	304,06	304,0
53	S	S	F	Cl	F	H	H	C ₁₄ H ₁₆ ClF ₂ NO	288,09	288,2
54	S	S	F	OMe	F	H	H	C ₁₅ H ₁₉ F ₂ NO ₂	284,14	284,2
55	S	S	OMe	Cl	Cl	H	H	C ₁₅ H ₁₉ Cl ₂ NO ₂	316,08	316,0
56	S	R	OMe	Cl	Cl	H	H	C ₁₅ H ₁₉ Cl ₂ NO ₂	316,08	316,0
57	S	S	Cl	F	H	Cl	H	C ₁₄ H ₁₆ Cl ₂ FNO	304,06	304,0
58	S	S	Cl	Cl	H	H	Cl	C ₁₄ H ₁₆ Cl ₃ NO	320,03	320,0
59	S	S	Cl	Cl	H	H	F	C ₁₄ H ₁₆ Cl ₂ FNO	304,06	304,0
60	S	R	Cl	Cl	H	H	F	C ₁₄ H ₁₆ Cl ₂ FNO	304,06	304,0
61	S	S	Cl	F	H	H	F	C ₁₄ H ₁₆ ClF ₂ NO	288,09	288,0
62	S	S	Cl	Me	H	H	F	C ₁₅ H ₁₉ ClFNO	284,11	284,2
63	S	R	Cl	Me	H	H	F	C ₁₅ H ₁₉ ClFNO	284,11	284,2
64	S	S	Cl	OMe	H	H	F	C ₁₅ H ₁₉ ClFNO ₂	300,11	300,2
65	S	R	Cl	OMe	H	H	F	C ₁₅ H ₁₉ ClFNO ₂	300,11	300,2
66	S	S	F	Cl	H	H	F	C ₁₄ H ₁₆ ClF ₂ NO	288,09	288,0
67	S	R	F	Cl	H	H	F	C ₁₄ H ₁₆ ClF ₂ NO	288,09	288,0
68	S	S	F	Me	H	H	Cl	C ₁₅ H ₁₉ ClFNO	284,11	284,2
69	S	R	F	Me	H	H	Cl	C ₁₅ H ₁₉ ClFNO	284,11	284,2
70	S	S	F	OMe	H	H	Cl	C ₁₅ H ₁₉ ClFNO ₂	300,11	300,2
71	S	S	Cl	H	Cl	Cl	H	C ₁₄ H ₁₆ Cl ₃ NO	320,03	320,0
72	S	S	Cl	H	Cl	Me	H	C ₁₅ H ₁₉ Cl ₂ NO	300,08	300,0
73	S	R	Cl	H	Cl	Me	H	C ₁₅ H ₁₉ Cl ₂ NO	300,08	300,0
74	S	S	OMe	H	Cl	F	H	C ₁₅ H ₁₉ ClFNO ₂	300,11	300,2
75	S	S	Cl	H	Cl	H	F	C ₁₄ H ₁₆ Cl ₂ FNO	304,06	304,0
76	S	R	Cl	H	Cl	H	F	C ₁₄ H ₁₆ Cl ₂ FNO	304,06	304,0
77	S	S	Cl	H	Cl	H	Me	C ₁₅ H ₁₉ Cl ₂ NO	300,08	300,0
78	S	R	Cl	H	Cl	H	Me	C ₁₅ H ₁₉ Cl ₂ NO	300,08	300,0
79	S	S	F	H	Cl	H	F	C ₁₄ H ₁₆ ClF ₂ NO	288,09	288,2
80	S	R	F	H	Cl	H	F	C ₁₄ H ₁₆ ClF ₂ NO	288,09	288,0
81	S	S	F	H	F	H	Et	C ₁₆ H ₂₁ F ₂ NO	282,16	282,2
82	S	S	Me	H	Cl	H	Me	C ₁₆ H ₂₂ ClNO	280,14	280,0
83	S	S	Cl	Me	Cl	Me	H	C ₁₆ H ₂₁ Cl ₂ NO	314,10	314,2
84	S	S	H	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₁₈ ClNO	252,11	252,2
85	S	R	H	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₁₈ ClNO	252,11	252,2
86	S	S	H	SMe	H	H	H	C ₁₅ H ₂₁ NOS	264,13	264,2
87	S	S	H	Cl	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₇ Cl ₂ NO	286,07	286,0
88	S	R	H	Cl	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₇ Cl ₂ NO	286,07	286,0
89	S	S	H	Cl	F	H	H	C ₁₄ H ₁₇ ClFNO	270,10	270,0
90	R	R	H	Cl	F	H	H	C ₁₄ H ₁₇ ClFNO	270,10	270,0
91	S	R	H	F	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₇ ClFNO	270,10	270,0
92	R	R	H	F	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₇ ClFNO	270,10	270,0
93	S	S	H	F	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₇ ClFNO	270,10	270,0
94	S	S	H	Me	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₀ ClNO	266,12	266,2
95	S	R	H	Me	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₀ ClNO	266,12	266,2
96	S	S	H	Cl	H	Cl	H	C ₁₄ H ₁₇ Cl ₂ NO	286,07	286,0
97	S	R	H	Cl	H	Cl	H	C ₁₄ H ₁₇ Cl ₂ NO	286,07	286,0
98	S	S	H	Cl	H	F	H	C ₁₄ H ₁₇ ClFNO	270,10	270,0
99	S	R	H	Cl	H	F	H	C ₁₄ H ₁₇ ClFNO	270,10	270,0
100	S	S	H	Cl	H	OMe	H	C ₁₅ H ₂₀ ClNO ₂	282,12	282,2
101	S	S	H	Me	Cl	Me	H	C ₁₆ H ₂₂ ClNO	280,14	280,0
102	S	R	H	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₈ ClNO	252,11	252,0
103	S	S	H	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₈ ClNO	252,11	252,2
104	S	S	H	H	-CF ₃	H	H	C ₁₅ H ₁₈ F ₃ NO	286,13	286,2

1. (S)-3-[(S)-(2-Clorofenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
2. (S)-3-[(R)-(2-Clorofenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
3. (S)-3-((S)ciclopropil-*o*-toliloximetil)pirrolidina
- 5 4. (S)-3-[(R)ciclopropil-(2-metilsulfanilfenoxi)metil]pirrolidina
5. (S)-3-[(S)ciclopropil-(2-metilsulfanilfenoxi)metil]pirrolidina
6. (R)-3-[(S)ciclopropil-(2,3-diclorofenoxi)metil]pirrolidina
7. (S)-3-[(R)ciclopropil-(2,3-diclorofenoxi)metil]pirrolidina
8. (S)-3-[(S)ciclopropil-(2,3-diclorofenoxi)metil]pirrolidina

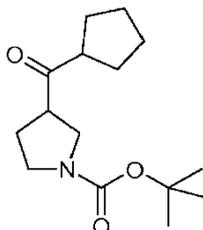
9. (S)-3-[(S)-(2-Cloro-3-fluorofenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 10. (S)-3-[(R)-(2-Cloro-3-fluorofenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 11. (S)-3-[(S)-(3-Cloro-2-fluorofenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 12. (S)-3-[(S)ciclopropil-(2,3-dimetilfenoxi)-metil]pirrolidina
 5 13. (R)-3-[(S)-(3-Cloro-2-metilfenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 14. (R)-3-[(R)-(3-Cloro-2-metilfenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 15. (S)-3-[(S)-(3-Cloro-2-metilfenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 16. (S)-3-[(S)-(3-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 17. (S)-3-[(R)-(3-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 10 18. (S)-3-[(S)-(3-Cloro-2-metoxifenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 19. (S)-3-[(S)ciclopropil-(2,4-diclorofenoxi)metil]pirrolidina
 20. (S)-3-[(R)ciclopropil-(2,4-diclorofenoxi)metil]pirrolidina
 21. (R)-3-[(R)ciclopropil-(2,4-diclorofenoxi)metil]pirrolidina
 22. (S)-3-[(S)-(2-Cloro-4-fluorofenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 15 23. (S)-3-[(S)-(2-Cloro-4-metilfenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 24. (R)-3-[(R)-(2-Cloro-4-metilfenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 25. (S)-3-[(S)-(2-Bromo-4-metilfenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 26. (R)-3-[(R)-(2-Bromo-4-metilfenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 27. (R)-3-[(R)ciclopropil-(2,4-dimetilfenoxi)-metil]pirrolidina
 20 28. (S)-3-[(S)ciclopropil-(2,4-dimetilfenoxi)-metil]pirrolidina
 29. (S)-3-[(S)-(4-Cloro-2-metilfenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 30. (S)-3-[(R)-(4-Cloro-2-metilfenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 31. (R)-3-[(S)-(4-Cloro-2-metilfenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 32. (R)-3-[(R)-(4-Cloro-2-metilfenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 25 33. (S)-3-[(R)ciclopropil-(2-etil-4-fluorofenoxi)-metil]pirrolidina
 34. (S)-3-[(S)ciclopropil-(2-etil-4-fluorofenoxi)-metil]pirrolidina
 35. (S)-3-[(S)-(4-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 36. (R)-3-[(R)-(4-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 37. (S)-3-[(S)-(4-Cloro-2-metoxifenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 30 38. (S)-3-[(R)-(4-Cloro-2-metoxifenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 39. (S)-3-[(R)ciclopropil-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)metil]pirrolidina
 40. (S)-3-[(S)ciclopropil-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)metil]pirrolidina
 41. (S)-3-[(S)-(4-Cloro-2-etoxifenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 42. (S)-3-[(R)-(4-Cloro-2-etoxifenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 35 43. (S)-3-[(S)-(4-Cloro-2-ciclohexilfenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 44. (S)-3-[(S)ciclopropil-(2,6-diClorofenoxi)-metil]pirrolidina
 45. (S)-3-[(S)-(2-Cloro-6-metilfenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 46. (S)-3-[(S)ciclopropil-(2,3,4-trifluorofenoxi)metil]pirrolidina
 47. (S)-3-[(R)ciclopropil-(2,3,4-trifluorofenoxi)metil]pirrolidina
 40 48. (S)-3-[(S)-(4-Cloro-2,3-fluorofenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 49. (S)-3-[(R)-(4-Cloro-2,3-difluorofenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 50. (S)-3-[(S)ciclopropil-(2,3-difluoro-4-metilfenoxi)metil]pirrolidina
 51. (S)-3-[(R)ciclopropil-(2,3-difluoro-4-metilfenoxi)metil]pirrolidina
 52. (S)-3-[(S)ciclopropil-(2,4-diCloro-3-fluorofenoxi)metil]pirrolidina
 45 53. (S)-3-[(S)-(3-Cloro-2,4-difluorofenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 54. (S)-3-[(S)ciclopropil-(2,4-difluoro-3-metoxifenoxi)metil]pirrolidina
 55. (S)-3-[(S)ciclopropil-(3,4-diCloro-2-metoxifenoxi)metil]pirrolidina
 56. (S)-3-[(R)ciclopropil-(3,4-diCloro-2-metoxifenoxi)metil]pirrolidina
 57. (S)-3-[(S)ciclopropil-(2,5-diCloro-3-fluorofenoxi)metil]pirrolidina
 50 58. (S)-3-[(S)ciclopropil-(2,3,6-triclorofenoxi)metil]pirrolidina
 59. (S)-3-[(S)ciclopropil-(2,3-dicloro-6-fluorofenoxi)metil]pirrolidina
 60. (S)-3-[(R)ciclopropil-(2,3-dicloro-6-fluorofenoxi)metil]pirrolidina
 61. (S)-3-[(S)-(2-Cloro-3,6-difluorofenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 62. (S)-3-[(S)-(2-Cloro-6-fluoro-3-metilfenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 55 63. (S)-3-[(R)-(2-Cloro-6-fluoro-3-metilfenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 64. (S)-3-[(S)-(2-Cloro-6-fluoro-3-metoxifenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 65. (S)-3-[(R)-(2-Cloro-6-fluoro-3-metoxifenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 66. (S)-3-[(S)-(3-Cloro-2,6-difluorofenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 67. (S)-3-[(R)-(3-Cloro-2,6-difluorofenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 60 68. (S)-3-[(S)-(6-Cloro-2-fluoro-3-metilfenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 69. (S)-3-[(R)-(6-Cloro-2-fluoro-3-metilfenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 70. (S)-3-[(S)-(6-Cloro-2-fluoro-3-metoxifenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 71. (S)-3-[(S)ciclopropil-(2,4,5-triclorofenoxi)metil]pirrolidina
 72. (S)-3-[(S)ciclopropil-(2,4-dicloro-5-metilfenoxi)metil]pirrolidina
 65 73. (S)-3-[(R)ciclopropil-(2,4-dicloro-5-metilfenoxi)metil]pirrolidina
 74. (S)-3-[(S)-(4-Cloro-5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina

75. (S)-3-[(S)ciclopropil-(2,4-dicloro-6-fluorofenoxi)metil]pirrolidina
 76. (S)-3-[(R)ciclopropil-(2,4-dicloro-6-fluorofenoxi)metil]pirrolidina
 77. (S)-3-[(S)ciclopropil-(2,4-dicloro-6-metilfenoxi)metil]pirrolidina
 78. (S)-3-[(R)ciclopropil-(2,4-dicloro-6-metilfenoxi)metil]pirrolidina
 5 79. (S)-3-[(S)-(4-Cloro-2,6-difluorofenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 80. (S)-3-[(R)-(4-Cloro-2,6-difluorofenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 81. (S)-3-[(S)ciclopropil-(2-etil-4,6-difluorofenoxi)-metil]pirrolidina
 82. (S)-3-[(S)-(4-Cloro-2,6-dimetilfenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 83. (S)-3-[(S)ciclopropil-(2,4-dicloro-3,5-dimetilfenoxi)-metil]pirrolidina
 10 84. (S)-3-[(S)-(3-Clorofenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 85. (S)-3-[(R)-(3-Clorofenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 86. (S)-3-[(S)ciclopropil-(3-metilsulfanilfenoxi)metil]pirrolidina
 87. (S)-3-[(S)ciclopropil-(3,4-diclorofenoxi)metil]pirrolidina
 88. (S)-3-[(R)ciclopropil-(3,4-diClorofenoxi)metil]pirrolidina
 15 89. (S)-3-[(S)-(3-Cloro-4-fluorofenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 90. (R)-3-[(R)-(3-Cloro-4-fluorofenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 91. (S)-3-[(R)-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 92. (R)-3-[(R)-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 93. (S)-3-[(S)-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 20 94. (S)-3-[(S)-(4-Cloro-3-metilfenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 95. (S)-3-[(R)-(4-Cloro-3-metilfenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 96. (S)-3-[(S)ciclopropil-(3,5-diclorofenoxi)metil]pirrolidina
 97. (S)-3-[(R)ciclopropil-(3,5-diclorofenoxi)metil]pirrolidina
 98. (S)-3-[(S)-(3-Cloro-5-fluorofenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 25 99. (S)-3-[(R)-(3-Cloro-5-fluorofenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 100. (S)-3-[(S)-(3-Cloro-5-metoxifenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 101. (S)-3-[(S)-(4-Cloro-3,5-dimetilfenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 102. (S)-3-[(R)-(4-Clorofenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 103. (S)-3-[(S)-(4-Clorofenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
 30 104. (S)-3-[(S)ciclopropil-(4-trifluorometilfenoxi)metil]pirrolidina

Preparación 8

t-Butil éster de ácido 3-(ciclopentilhidroximetil)pirrolidín-1-carboxílico

35



Se disolvió t-butil éster de ácido 2-oxopirrolidín-1-carboxílico (9,3 g, 50,4 mmoles) en THF (60 ml, 800 mmoles) bajo nitrógeno y después se enfrió a -78°C . Se añadió durante 40 minutos diisopropilamida de litio 2 M en heptano/THF/etilbenceno (34 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas a -78°C . Se disolvió cloruro de ciclopentanocarbonilo (6,1 ml, 50 mmoles) en THF (4,0 ml, 49 mmoles) y se añadió gota a gota lentamente mediante una jeringa a la mezcla durante 30 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se desactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (2x75 ml) y después con NaCl acuoso saturado. Se agruparon las capas acuosas y se reextrajeron con EtOAc (75 ml). Las capas orgánicas se agruparon, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. A continuación, el material se sometió a alto vacío durante 10 minutos, rindiendo un aceite bruto. Se disolvió el aceite en AcOH al 50%/H₂O y se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN al 10-70%/H₂O, TFA al 0,05%, durante 80 minutos en una columna de 2" a un caudal de 40 ml/min). Se recolectaron las fracciones y se liofilizaron, rindiendo t-butil éster de ácido 3-ciclopentanocarbonil-2-oxopirrolidín-1-carboxílico (6 g) en forma de un sólido amarillo. EM m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_4$, 281,3; observado: 282,2.

Se disolvió t-butil éster de ácido 3-ciclopentanocarbonil-2-oxopirrolidín-1-carboxílico (1,2 g, 4,4 mmoles) en THF (3,5 ml, 43,7 mmoles) bajo nitrógeno. Se añadió mediante jeringa $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ 2 M en THF (6,6 ml, 13,1 mmoles) durante 15 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después a 65°C durante 24 horas. Tras 48 horas adicionales, la mezcla se introdujo en un baño de hielo y la reacción se desactivó lentamente con MeOH frío (100 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos, después se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (2x50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró mediante

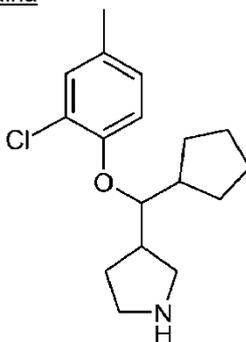
55

evaporación giratoria, rindiendo un aceite amarillo (300 mg). Se purificó el aceite mediante HPLC preparativa (columna de 2", MeCN al 5-50%/H₂O, tampón de TFA al 0,1%, a un caudal de 40 ml/min durante 80 minutos). Se recolectaron las fracciones deseadas, se congelaron y se liofilizaron, rindiendo el compuesto del título (939 mg). EM m/z: [M+H]⁺ calc. para C₁₅H₂₇NO₃, 269,3; observado: 270,4.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,60 - 3,50 (m, 4H), 3,40 (t, 1H), 2,00 - 1,59 (m, 1H), 1,58 - 1,56 (m, 11H), 1,50 (s, 9H).

EJEMPLO 17

10 3-[(2-Cloro-4-metilfenoxi)ciclopentilmetil]pirrolidina

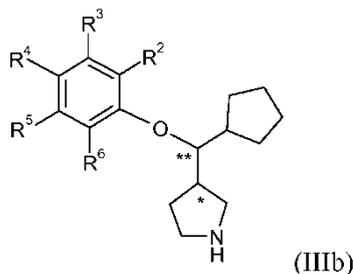


15 Se disolvió t-butil éster de ácido 3-(ciclopentilhidroximetil)pirrolidín-1-carboxílico (94 mg, 35 μmoles) en DMF (1,1 ml, 14 mmoles). Se añadió hidruro sódico al 60% en aceite (hidruro sódico:aceite mineral 60:40, 17 mg, 420 μmoles) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 3-cloro-4-fluorotolueno (130 μl, 1,0 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C durante 24 horas. La reacción se desactivó con MeOH (1 ml) y se eliminó el DMF/MeOH bajo vacío. Se separaron los sólidos mediante filtración y después se desprotegeron utilizando HCl 1,25 M en EtOH (1,0 ml, 1,3 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente.

20 El producto en bruto se disolvió en AcOH:H₂O 1:1 (1,4 ml), se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa, rindiendo el compuesto del título en forma de una mezcla de los 4 estereoisómeros (R,R, R,S, S,S y S,R) como sales mono-TFA (4,2 mg, pureza de 100%). EM m/z: [M+H]⁺ calc. para C₁₇H₂₄ClNO, 294,15; observado: 294,2.

EJEMPLO 18

25 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos, anteriormente, y sustituyendo las materias primas y reactivos apropiados, se prepararon compuestos 18-1 a 18-12, de fórmula IIIb, en forma de sales mono-TFA:



30

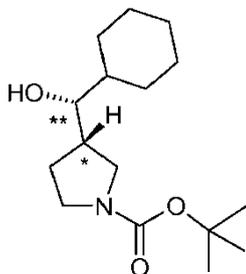
nº	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	EM m/z: [M+H] ⁺	
									calc.	observado
1	mezcla		Cl	Cl	H	H	H	C ₁₆ H ₂₁ Cl ₂ NO	314,10	314,0
2	SR/RS		-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₇ H ₂₁ ClF ₃ NO	348,13	348,2
3	SS/RR		-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₇ H ₂₁ ClF ₃ NO	348,13	348,2
4	SR/RS		Cl	H	Cl	H	H	C ₁₆ H ₂₁ Cl ₂ NO	314,10	314,0
5	SS/RR		Cl	H	Cl	H	H	C ₁₆ H ₂₁ Cl ₂ NO	314,10	314,0
6	SR/RS		Cl	H	Me	H	H	C ₁₇ H ₂₄ ClNO	294,15	294,2
7	mezcla		Me	H	Cl	H	H	C ₁₇ H ₂₄ ClNO	294,15	294,2
8	mezcla		Cl	H	H	H	Cl	C ₁₆ H ₂₁ Cl ₂ NO	314,10	314,0
9	SR/RS		H	Cl	H	Cl	H	C ₁₆ H ₂₁ Cl ₂ NO	314,10	314,0
10	SS/RR		H	Cl	H	Cl	H	C ₁₆ H ₂₁ Cl ₂ NO	314,10	314,0
11	mezcla		H	H	Cl	H	H	C ₁₆ H ₂₂ ClNO	280,14	280,2
12	mezcla		H	H	F	H	H	C ₁₆ H ₂₂ FNO	264,17	264,2

Algunos productos se obtuvieron en forma de "mezclas" de la totalidad de los cuatro estereoisómeros: *R,R*, *R,S*, *S,S* y *S,R*. Algunos productos se purificaron separadamente mediante HPCL preparativa, designando el segundo pico como la mezcla *SS/RR* de enantiómeros.

- 5 1. 3-[Ciclopentil-(2,3-diclorofenoxi)metil]pirrolidina
2. 3-[(3-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)ciclopentilmetil]pirrolidina
3. 3-[(3-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)ciclopentilmetil]pirrolidina
4. 3-[Ciclopentil-(2,4-diclorofenoxi)metil]pirrolidina
5. 3-[Ciclopentil-(2,4-diclorofenoxi)metil]pirrolidina
- 10 6. 3-[(2-Cloro-4-metilfenoxi)ciclopentilmetil]pirrolidina
7. 3-[(4-Cloro-2-metilfenoxi)ciclopentilmetil]pirrolidina
8. 3-[Ciclopentil-(2,6-diclorofenoxi)metil]pirrolidina
9. 3-[Ciclopentil-(3,5-diclorofenoxi)metil]pirrolidina
10. 3-[Ciclopentil-(3,5-diclorofenoxi)metil]pirrolidina
- 15 11. 3-[(4-Clorofenoxi)ciclopentilmetil]pirrolidina
12. 3-[Ciclopentil-(4-fluorofenoxi)metil]pirrolidina

Preparación 9

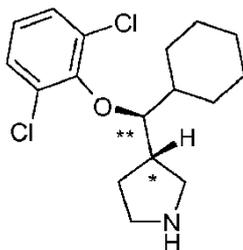
- 20 t-Butil éster de ácido (S)-3-((R)-1-ciclohexilhidroximetil)pirrolidín-1-carboxílico



- 25 Se disolvió t-butil éster de ácido (S)-3-formilpirrolidín-1-carboxílico (2,8 g, 13,8 mmoles) en THF (50 ml) bajo nitrógeno y se enfrió a -78°C . Se añadió mediante una jeringa cloruro de ciclohexilmagnesio (2,0 M en éter, 10,0 ml, 20,0 mmoles, 1,4 eq.) durante aproximadamente 10 minutos. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 20 minutos y después se introdujo en un baño de hielo durante 30 minutos. La reacción se desactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (15 ml). Se eliminó el THF bajo presión reducida y el material remanente se extrajo con EtOAc (3x30 ml). Se lavaron las capas orgánicas con agua (25 ml) y solución acuosa saturada de NaCl (25 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, rindiendo el producto en bruto. Dicho material se purificó en MeCN (10 ml), agua (8 ml) y MeOH (11 ml). El material se purificó mediante HPLC preparativa en 3 porciones (columna C18 de 2", MeCN al 20%-50% durante 1 hora; se recuperó el compuesto deseado en una proporción de ~46%). Las fracciones se recolectaron del primer y segundo picos de elución, separadamente, y se eliminó el MeCN. Se extrajo cada fracción con DCM (3x125 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, rindiendo t-butil éster de ácido (S)-3-((S)-ciclohexilhidroximetil)pirrolidín-1-carboxílico (1,1 g, primer pico de elución) y t-butil éster de ácido (S)-3-((R)-ciclohexilhidroximetil)pirrolidín-1-carboxílico (1,7 g, segundo pico de elución).

EJEMPLO 19

- 40 (S)-3-[(S)-Ciclohexil-(2,6-diclorofenoxi)metil]pirrolidina

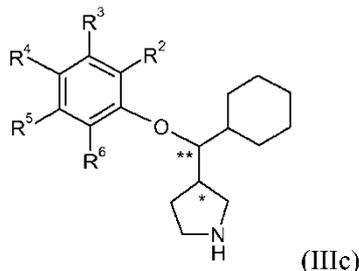


- 45 Se agrupó t-butil éster de ácido (S)-3-((R)-ciclohexilhidroximetil)pirrolidín-1-carboxílico (190 mg, 670 μmoles) con PPh_3 (79 mg, 0,3 mmoles), THF (0,2 ml) y 2,6-diclorofenol (73 mg, 0,5 mmoles). Se añadió DIAD (59 μl , 0,3 mmoles) y la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió EtOH (1,0 ml) y HCl 4,0 N en dioxano (0,5 ml, 2,0 mmoles) y la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y el material remanente se disolvió en AcOH al 50% (6 ml) y se purificó mediante

HPLC preparativa (columna C18 de 1", MeCN al 10-50% durante 1 hora). Se agruparon las fracciones lavadas y se liofilizaron, rindiendo el compuesto del título en forma de una sal mono-TFA (37 mg, pureza de 95%). EM (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{17}H_{23}Cl_2NO$, 328,12; observado: 328,4.

5 EJEMPLO 20

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos, anteriormente, y sustituyendo las materias primas y reactivos apropiados, se prepararon compuestos 20-1 a 20-7, de fórmula IIIc, en forma de sales mono-TFA:



10

n°	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	EM (m/z): $[M+H]^+$	
									calc.	observado
1	S	R	F	H	H	H	H	C ₁₇ H ₂₄ FNO	278,18	278,2
2	RR/SS		OMe	H	H	H	H	C ₁₈ H ₂₇ NO ₂	290,20	290,2
3	S	R	-NO ₂	H	H	H	H	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₃	305,18	305,2
4	S	R	-C(O)CH ₃	H	H	H	H	C ₁₉ H ₂₇ NO ₂	302,20	302,2
5	S	R	Cl	F	H	H	H	C ₁₇ H ₂₃ ClFNO	312,15	321,2
6	RS/SR		H	Cl	H	Cl	H	C ₁₇ H ₂₃ Cl ₂ NO	328,12	328,0
7	S	R	H	F	H	H	H	C ₁₇ H ₂₄ FNO	278,18	278,2

Se prepararon los compuestos (S,R) utilizando el alcohol (S,R). Se prepararon los compuestos RR/SS y RS/SR utilizando el alcohol (R,R) y el alcohol (R,S), respectivamente.

15

1. (S)-3-[(R)-Ciclohexil-(2-fluorofenoxi)metil]pirrolidina
2. 3-[Ciclohexil-(2-metoxifenoxi)metil]pirrolidina
3. (S)-3-[(R)-Ciclohexil-(2-nitrofenoxi)metil]pirrolidina
4. 1-[2-((R)-Ciclohexil-(S)-pirrolidín-3-il-metoxi)fenil]etanona
5. (S)-3-[(R)-(2-Cloro-3-fluorofenoxi)ciclohexilmetil]pirrolidina
6. 3-[Ciclohexil-(3,5-diClorofenoxi)metil]pirrolidina
7. (S)-3-[(R)-Ciclohexil-(3-fluorofenoxi)metil]pirrolidina

20

Preparación 10

25

t-Butil éster de ácido 3-[(4,4-difluorociclohexil)hidroximetil]pirrolidín-1-carboxílico



30

Se preparó el compuesto del título de una manera similar a la descrita en la Preparación 9 para la síntesis de t-butil éster de ácido (S)-3-((R)-ciclohexilhidroximetil)pirrolidín-1-carboxílico. Se disolvió t-butil éster de ácido (S)-3-formilpirrolidín-1-carboxílico y LiHMDS en THF bajo nitrógeno y se enfrió a -78°C. A continuación, se añadió cloruro de 4,4-difluoro-ciclohexanocarbonilo (preparado mediante tratamiento con ácido 4,4-difluorociclohexano-carboxílico con cloruro de tionilo en THF a 50°C durante 2 horas) y la mezcla resultante se agitó a -78°C y después se dejó que alcanzase la temperatura ambiente durante la noche. Se añadió BH₃·Me₂S en THF y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se sometió a reflujo durante 1 hora. Se separaron los sólidos (1,03 g) y se disolvieron en AcOH:H₂O 1:1 (20 ml) y se purificaron mediante HPLC preparativa (BDS, 40-60%). Lo anterior se repitió dos veces, rindiendo:

35

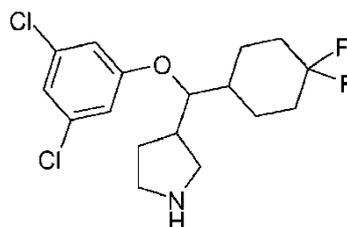
estereoisómeros *SS/RR* (220 mg, primero pico de elución). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 3,37 - 3,26 (m, 2H), 3,20 - 3,15 (m, 1H), 3,13 - 3,06 (m, 1H), 2,94 - 2,85 (m, 1H), 2,30 - 2,16 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,90 - 1,56 (m, 6H), 1,42 - 1,40 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,34 - 1,26 (m, 2H).

5 Estereoisómeros *SR/RS* (360 mg, segundo pico de elución). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 3,40 - 3,32 (m, 2H), 3,20 - 3,08 (m, 2H), 3,03 - 2,94 (m, 1H), 2,29 - 2,18 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,84 - 1,68 (m, 4H), 1,60 - 1,55 (m, 2H), 1,52 - 1,44 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,33 - 1,29 (m, 2H).

EJEMPLO 21

10

3-[(3,5-Diclorofenoxi)-(4,4-difluorociclohexil)metil]pirrolidina



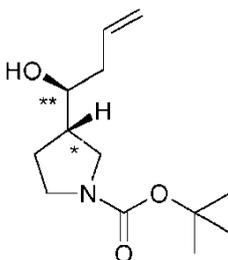
15

Se agrupó t-butil éster de ácido (R)-3-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)hidroximetil]pirrolidín-1-carboxílico (44,0 mg, 138 μmoles), yoduro de cobre (I) (7,9 mg, 41 μmoles) u o-fenantrolina (15 mg, 83 μmoles) y carbonato de cesio (89,8 mg, 276 μmoles). Se añadió 1,3-dicloro-5-yodobenceno (75,2 mg, 276 μmoles), seguido de la adición de tolueno (220 μl, 2,1 mmoles). Se burbujeó aire por la mezcla, se selló el recipiente y la mezcla se calentó a 105°C durante 48 horas. Se filtró la mezcla, se enjuagó con DCM y se concentró. El material en bruto se trató con HCl 1,25 M en EtOH (5,8 ml, 7,2 mmoles) y se agitó durante la noche. Se concentró la mezcla, se redisolvió en AcOH:H₂O 1:1 y se purificó mediante HPLC preparativa, rindiendo el compuesto del título en forma de una sal mono-TFA (1,5 mg, pureza de 96%). EM (m/z): [M+H]⁺ calc. para C₁₇H₂₁Cl₂F₂NO, 364,10; observado: 364,0.

20

25 Preparación 11

t-Butil éster de ácido (S)-3-((S)-1-hidroxi-but-3-enil)pirrolidín-1-carboxílico



30

Se disolvió t-butil éster de ácido (S)-3-formilpirrolidín-1-carboxílico (1,5 g, 7,5 mmoles) en THF (15,0 ml, 186 mmoles). La mezcla de reacción se enfrió a -78°C antes de añadir bromuro de alilmagnesio (1,0 M en éter, 11,3 ml, 11,3 mmoles) gota a gota. La mezcla resultante se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente lentamente durante la noche. La reacción se desactivó mediante la adición gota a gota de solución acuosa saturada de NH₄Cl (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2x30 ml); después las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1x30 ml) y solución acuosa saturada de NaCl (1x30 ml), después se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío, rindiendo el producto en bruto, que seguidamente se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN al 10-50%:H₂O, TFA al 0,05%, durante 80 minutos). Cada diastereómero se disolvió en EtOAc y se basificó mediante la adición de solución acuosa saturada de NH₄CO₃. Se separaron las capas orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄ y se eliminó el solvente, rindiendo t-butil éster de ácido (S)-3-((S)-1-hidroxi-but-3-enil)pirrolidín-1-carboxílico (105 mg, primer pico de elución) y t-butil éster de ácido (S)-3-((R)-1-hidroxi-but-3-enil)pirrolidín-1-carboxílico (90 mg, segundo pico de elución).

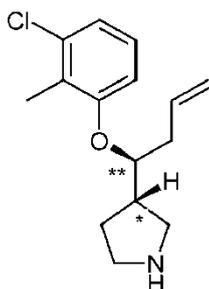
35

40

EJEMPLO 24

45

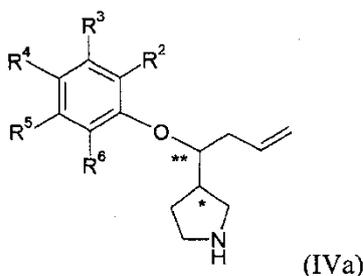
(S)-3-[(S)-1-(3-Cloro-2-metilfenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina



Se disolvió t-butil éster de ácido (S)-3-((S)-1-hidroxi-but-3-enil)pirrolidín-1-carboxílico (31 mg, 130 μ moles) en DMF (470 μ l, 6,1 mmoles). Se añadió cuidadosamente hidruro sódico al 60% en aceite (hidruro sodico:aceite mineral 0,4:0,6, 10,1 mg, 169 μ moles) y la mezcla se dejó reposar durante 15 minutos. Se añadió 2-cloro-6-fluorotolueno (47,0 μ l, 390 μ moles). La mezcla se agitó a 70°C durante 3 horas. La reacción se desactivó con MeOH y se eliminó el solvente. Se añadió HCl 1,2 M en EtOH (630 μ l, 760 μ moles) y la mezcla se agitó durante la noche. El producto se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa, rindiendo el compuesto del título en forma de una sal mono-TFA (1 mg, pureza de 100%). EM (m/z): $[M+H]^+$ calc. para $C_{15}H_{20}ClNO$, 266,12; observado: 266,0.

EJEMPLO 25

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos, anteriormente, y sustituyendo las materias primas y reactivos apropiados, se prepararon compuestos 25-1 a 25-2, de fórmula IVa, en forma de sales mono-TFA:

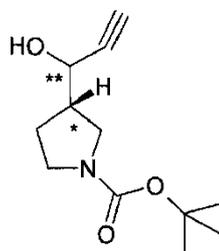


nº	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	EM (m/z): $[M+H]^+$	
									calc.	observado
1	S	S	H	H	Cl	H	H	$C_{14}H_{18}ClNO$	252,11	252,0
2	S	R	Me	H	Cl	H	H	$C_{15}H_{20}ClNO$	266,12	266,0

1. (S)-3-[(S)-1-(4-Clorofenoxi)but-3-enil]pirrolidina
 2. (S)-3-[(R)-1-(4-Cloro-2-metilfenoxi)but-3-enil]pirrolidina

Preparación 12

t-Butil éster de ácido (S)-3-(1-hidroxi-prop-2-enil)pirrolidín-1-carboxílico



Se añadió gota a gota bromuro de etilmagnesio 0,5 M en THF (6,3 ml, 3.140 μ moles) durante 5 minutos a una solución bajo agitación de t-butil éster de ácido (S)-3-formilpirrolidín-1-carboxílico (0,5 g, 2 mmoles) en THF (5 ml, 60 mmoles) a 0°C. Se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente. Tras 4 horas, la reacción se desactivó con la adición de solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2x10 ml). Se agruparon las capas orgánicas, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío.

A continuación, se disolvió dicho material en una mezcla de MeCN (2,0 ml), agua (3,0 ml) y AcOH (3,0 ml), se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. Se agruparon las fracciones mezcladas y se secaron mediante congelación. Tras la liofilización, se dividieron los sólidos entre EtOAc (40,0 ml) y $NaHCO_3$ saturado (20,0

ml). Se lavó la capa orgánica con NaCl acuoso saturado (20,0 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillento (168,2 mg).

ENSAYO 1

5

Ensayos de unión de TSERh, TNEh y TDAh

Se utilizaron ensayos de unión de radioligando membranaral para medir la inhibición de ligando marcado (³H-citalopram o ³H-nisoxetina o ³H-WIN35428) de unión a membranas preparadas a partir de células que expresan el transportador recombinante humano respectivo (TSERh, TNEh o TDAh) con el fin de determinar los valores de pK_i de los compuestos de ensayo en los transportadores.

10

Preparación de membranas a partir de células que expresan TSERh, TNEh o TDAh

Se cultivaron líneas celulares derivadas de riñón embrionario humano (HEK-293) recombinantes transfectadas establemente con TSERh o TNEh, respectivamente, en medio DMEM complementado con FBS dializado al 10% (para TSERh) o FBS (para TNEh), 100 µg/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomycin, L-glutamina 2 mM y 250 µg/ml del antibiótico aminoglucósido G418, en un incubador humidificado con 5% de CO₂ a 37°C. Tras alcanzar los cultivos una confluencia de 80%, las células se lavaron intensivamente en PBS (sin Ca²⁺ ni Mg²⁺) y se levantaron con EDTA 5 mM en PBS. Las células se peletizaron mediante centrifugación, se resuspendieron en tampón de lisis (Tris-HCl 10 mM, pH 7,5, que contenía EDTA 1 mM), se homogeneizó, se peletizó mediante centrifugación y después se resuspendió en Tris-HCl 50 mM, pH 7,5, y sacarosa al 10% a 4°C. Se determinó la concentración de proteína de la suspensión de membranas utilizando un kit de ensayo de proteínas de Bradford de Bio-Rad. Las membranas se congelaron instantáneamente y se almacenaron a -80°C. Las membranas de ovario de hámster chino que expresaban TDAh (CHO-TDA) se obtuvieron de PerkinElmer y se almacenaron a -80°C.

15

20

25

Ensayos de unión

Se llevaron a cabo ensayos de unión en una placa de ensayo de 96 pocillos en un volumen total de 200 µl de tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, pH 7,4) con 0,5, 1 y 3 µg de proteínas membranales, para TSER, TNE y TDA, respectivamente. Se llevaron a cabo estudios de unión de saturación para determinar los valores de K_d de radioligando para ³H-citalopram, ³H-nisoxetina o ³H-WIN35428, respectivamente, utilizando 12 concentraciones diferentes de radioligando comprendidas entre 0,005 y 10 nM (³H-citalopram); entre 0,01 y 20 nM (³H-nisoxetina) y entre 0,2 y 50 nM (³H-WIN35428). Los ensayos de inhibición para la determinación de los valores de pK_{i2} de los compuestos de ensayo se llevaron a cabo con ³H-citalopram 1,0 nM, ³H-nisoxetina 1,0 nM o ³H-WIN35428 3,0 nM, a 11 concentraciones diferentes de compuesto de ensayo comprendidas entre 10 pM y 100 µM.

30

35

Se prepararon soluciones madre (10 mM en DMSO) de compuesto de ensayo y las diluciones en serie se realizaron utilizando tampón de dilución (Tris-HCl 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, pH 7,4, BSA al 0,1%, ácido ascórbico 400 µM). Se determinó la unión no específica de radioligando en presencia de duloxetina 1 µM, desipramina 1 µM o GBR12909 10 µM (cada uno en tampón de dilución) para los ensayos de TSERh, TNEh o TDAh, respectivamente.

40

Tras una incubación de 60 minutos a 22°C (o durante un periodo suficiente para alcanzar el equilibrio), se recolectaron las membranas mediante filtración rápida por una placa GF/B UniFilter de 96 pocillos, pretratado con polietilimina al 0,3% y se lavaron 6 veces con 300 µl de tampón de lavado (Tris-HCl 50 mM, NaCl al 0,9%, pH 7,5 a 4°C). Las placas se secaron durante la noche a temperatura ambiente, se añadieron aproximadamente 45 µl de MicroScintTM-20 (Perkin Elmer) y se cuantificó la radioactividad unida mediante espectroscopía de centelleo líquido. Se analizaron las curvas de inhibición y las isotermas de saturación utilizando el paquete de software GraphPad Prism (GraphPad Software Inc., San Diego, CA). Se generaron valores de IC₅₀ a partir de las curvas de respuesta de concentración utilizando el algoritmo de respuesta a dosis sigmoidal (pendiente variable) en Prism GraphPad. Se generaron los valores de K_d y B_{max} para el radioligando a partir de las isotermas de saturación utilizando el algoritmo Saturation Binding Global Fit en Prism (GraphPad). Valores de pK_i (logaritmo decádico negativo de K_i) para los compuestos de ensayo se calcularon a partir de los valores de IC₅₀ de ajuste óptimo y el valor de K_d del radioligando utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng & Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22(23):3099-3108, 1973). K_i = IC₅₀/(1+[L]/K_d), en el que [L] = concentración de radioligando.

45

50

55

Los compuestos de la invención que se sometieron a ensayo en el presente ensayo se encontró que mostraban valores de pK_i tal como se indica a continuación:

ES 2 675 791 T3

Ej.	TSER pK _i	TNE pK _i
1	≥8.0	≥8.0
2-1	≥7.0	≥8.0
2-2	≥8.0	≥8.0
2-3	≥8.0	≥7.0
2-4	n.d.	n.d.
2-5	≥8.0	≥8.0
2-6	n.d.	n.d.
2-7	≥8.0	≥8.0
2-8	n.d.	n.d.
2-9	≥7.0	≥8.0
2-10	n.d.	n.d.

Ej.	TSER pK _i	TNE pK _i
8-11	≥8.0	≥8.0
8-12	≥8.0	≥8.0
8-13	≥8.0	≥8.0
9	≥8.0	≥8.0
10-1	≥8.0	≥8.0
10-2	≥7.0	≥8.0
10-3	≥8.0	≥8.0
10-4	≥8.0	≥8.0
10-5	≥8.0	≥8.0
10-6	≥7.0	≥8.0
10-7	≥8.0	≥7.0

ES 2 675 791 T3

Ej.	TSER pK _i	TNE pK _i
2-11	n.d.	n.d.
2-12	≥7.0	≥7.0
2-13	≥8.0	≥8.0
2-14	n.d.	n.d.
2-15	n.d.	n.d.
2-16	≥8.0	≥7.0
2-17	≥8.0	≥7.0
2-18	≥8.0	≥7.0
2-19	≥8.0	≥8.0
2-20	n.d.	n.d.
2-21	≥8.0	≥8.0
2-22	≥8.0	≥8.0
2-23	≥8.0	≥8.0
2-24	n.d.	n.d.
2-25	≥8.0	≥8.0
2-26	≥7.0	≥8.0
2-27	≥8.0	≥8.0
2-28	≥8.0	≥8.0
2-29	≥8.0	≥8.0
2-30	≥8.0	≥7.0
2-31	n.d.	n.d.
2-32	≥8.0	≥8.0
2-33	≥8.0	≥7.0
2-34	n.d.	n.d.
2-35	n.d.	n.d.
2-36	≥7.0	≥7.0
2-37	≥8.0	≥8.0
2-38	≥8.0	≥8.0
2-39	≥8.0	≥8.0
2-40	≥8.0	≥8.0
2-41	≥8.0	≥8.0
2-42	≥8.0	≥8.0
2-43	≥8.0	≥8.0
2-44	≥8.0	≥8.0
2-45	n.d.	n.d.
2-46	≥7.0	≥8.0
2-47	≥8.0	≥8.0
2-48	≥8.0	≥8.0
2-49	≥7.0	≥8.0
2-50	≥8.0	≥7.0
2-51	n.d.	n.d.
2-52	≥8.0	≥8.0
2-53	≥7.0	≥8.0
2-54	≥7.0	≥8.0
2-55	≥8.0	≥8.0

Ej.	TSER pK _i	TNE pK _i
10-8	≥8.0	≥8.0
10-9	≥8.0	≥8.0
10-10	≥8.0	≥8.0
10-11	≥8.0	≥8.0
10-12	≥8.0	≥7.0
10-13	≥8.0	≥8.0
10-14	≥8.0	≥7.0
10-15	≥8.0	≥8.0
10-16	≥8.0	≥8.0
10-17	≥8.0	≥7.0
10-18	≥8.0	≥8.0
10-19	≥8.0	≥8.0
10-20	≥8.0	≥8.0
10-21	n.d.	n.d.
10-22	≥8.0	≥8.0
10-23	≥8.0	≥8.0
10-24	≥8.0	≥8.0
10-25	≥8.0	≥8.0
10-26	≥8.0	≥8.0
10-27	≥8.0	≥8.0
10-28	≥8.0	≥8.0
10-29	≥8.0	≥8.0
10-30	≥8.0	≥8.0
10-31	≥8.0	≥8.0
10-32	≥8.0	≥8.0
10-33	≥8.0	≥8.0
10-34	n.d.	n.d.
10-35	≥8.0	≥8.0
10-36	≥8.0	≥8.0
10-37	≥8.0	≥7.0
10-38	≥7.0	≥8.0
10-39	≥8.0	≥8.0
10-40	n.d.	n.d.
10-41	≥8.0	≥8.0
10-42	≥8.0	≥8.0
10-43	≥8.0	≥7.0
10-44	≥8.0	≥7.0
10-45	≥8.0	≥8.0
10-46	≥8.0	≥7.0
10-47	≥8.0	≥8.0
10-48	≥8.0	≥8.0
10-49	≥8.0	≥8.0
10-50	≥8.0	≥8.0
10-51	n.d.	n.d.
10-52	≥8.0	≥8.0

ES 2 675 791 T3

Ej.	TSER pK _i	TNE pK _i
4-25	≥8.0	≥8.0
4-26	n.d.	n.d.
4-27	≥8.0	≥8.0
4-28	≥8.0	≥8.0
4-29	≥8.0	≥7.0
4-30	≥8.0	≥7.0
4-31	≥8.0	≥7.0
4-32	≥8.0	≥8.0
4-33	≥8.0	≥8.0
4-34	≥7.0	≥8.0
4-35	≥7.0	≥7.0
4-36	≥7.0	≥7.0
4-37	≥8.0	≥8.0
4-38	≥8.0	≥7.0
4-39	n.d.	n.d.
4-40	n.d.	n.d.
4-41	n.d.	n.d.
4-42	n.d.	n.d.
4-43	≥8.0	≥8.0
4-44	n.d.	n.d.
4-45	n.d.	n.d.
4-46	n.d.	n.d.
4-47	n.d.	n.d.
4-48	n.d.	n.d.
4-49	n.d.	n.d.
4-50	≥8.0	≥8.0
4-51	n.d.	n.d.
4-52	n.d.	n.d.
4-53	n.d.	n.d.
4-54	≥8.0	≥8.0
4-55	≥8.0	≥8.0
4-56	≥8.0	≥7.0
4-57	≥8.0	≥8.0
4-58	≥8.0	≥8.0
4-59	≥8.0	≥8.0
4-60	≥8.0	≥7.0
4-61	n.d.	n.d.
4-62	n.d.	n.d.
4-63	≥8.0	≥8.0
4-64	≥8.0	≥8.0
4-65	≥7.0	≥7.0
4-66	≥8.0	≥7.0
4-67	≥8.0	≥7.0
4-68	≥8.0	≥8.0
4-69	≥8.0	≥7.0

Ej.	TSER pK _i	TNE pK _i
15	≥8.0	≥8.0
16-1	≥8.0	≥8.0
16-2	≥8.0	≥8.0
16-3	≥7.0	≥8.0
16-4	≥7.0	≥8.0
16-5	≥7.0	≥8.0
16-6	≥8.0	≥7.0
16-7	≥8.0	≥8.0
16-8	≥8.0	≥8.0
16-9	≥8.0	≥8.0
16-10	≥8.0	≥8.0
16-11	≥8.0	≥8.0
16-12	≥8.0	≥8.0
16-13	≥8.0	≥7.0
16-14	≥8.0	≥8.0
16-15	≥8.0	≥8.0
16-16	≥8.0	≥8.0
16-17	≥8.0	≥7.0
16-18	≥7.0	≥8.0
16-19	≥8.0	≥8.0
16-20	≥8.0	≥7.0
16-21	≥8.0	≥7.0
16-22	≥8.0	≥8.0
16-23	≥8.0	≥8.0
16-24	≥8.0	≥7.0
16-25	≥8.0	≥8.0
16-26	≥8.0	≥7.0
16-27	≥8.0	≥7.0
16-28	≥8.0	≥8.0
16-29	≥8.0	≥8.0
16-30	≥8.0	≥7.0
16-31	≥8.0	≥7.0
16-32	≥8.0	≥7.0
16-33	≥7.0	≥8.0
16-34	≥8.0	≥8.0
16-35	≥8.0	≥8.0
16-36	≥7.0	≥7.0
16-37	≥8.0	≥8.0
16-38	≥8.0	≥8.0
16-39	≥8.0	≥7.0
16-40	≥7.0	≥8.0
16-41	≥8.0	≥8.0
16-42	≥8.0	≥7.0
16-43	≥7.0	≥8.0

ES 2 675 791 T3

Ej.	TSER pK _i	TNE pK _i
4-70	≥8.0	≥7.0
4-71	≥8.0	≥8.0
4-72	n.d.	n.d.
5	≥8.0	≥8.0
6-1	≥7.0	≥8.0
6-2	≥7.0	≥7.0
6-3	n.d.	n.d.
6-4	n.d.	n.d.
6-5	n.d.	n.d.
6-6	n.d.	n.d.
6-7	≥8.0	≥8.0
6-8	n.d.	n.d.
6-9	n.d.	n.d.
6-10	≥8.0	≥8.0
6-11	≥8.0	≥8.0
6-12	≥8.0	≥8.0
6-13	≥8.0	≥8.0
6-14	≥8.0	≥8.0
6-15	≥8.0	≥8.0
6-16	n.d.	n.d.
6-17	≥8.0	≥8.0
6-18	≥8.0	≥8.0
6-19	≥8.0	≥7.0
6-20	n.d.	n.d.
6-21	≥8.0	≥8.0
6-22	≥8.0	≥7.0
6-23	n.d.	n.d.
6-24	≥8.0	≥8.0
6-25	n.d.	n.d.
6-26	n.d.	n.d.
6-27	≥7.0	≥8.0
6-28	≥8.0	≥8.0
6-29	≥7.0	≥7.0
6-30	≥8.0	≥8.0
6-31	n.d.	n.d.
6-32	n.d.	n.d.
6-33	n.d.	n.d.
6-34	≥8.0	≥8.0
6-35	≥8.0	≥8.0
6-36	≥8.0	≥8.0
6-37	n.d.	n.d.
6-38	≥8.0	≥8.0
6-39	≥8.0	≥8.0
6-40	≥8.0	≥8.0
6-41	n.d.	n.d.

Ej.	TSER pK _i	TNE pK _i
16-44	≥7.0	≥8.0
16-45	≥7.0	≥8.0
16-46	≥8.0	≥8.0
16-47	≥8.0	≥7.0
16-48	n.d.	n.d.
16-49	n.d.	n.d.
16-50	≥8.0	≥8.0
16-51	≥8.0	≥8.0
16-52	≥8.0	≥8.0
16-53	≥8.0	≥8.0
16-54	≥8.0	≥8.0
16-55	≥8.0	≥8.0
16-56	≥8.0	≥6.5
16-57	n.d.	n.d.
16-58	≥8.0	≥8.0
16-59	≥8.0	≥8.0
16-60	≥8.0	≥8.0
16-61	≥8.0	≥8.0
16-62	≥8.0	≥8.0
16-63	≥8.0	≥8.0
16-64	≥8.0	≥8.0
16-65	≥8.0	≥8.0
16-66	≥8.0	≥8.0
16-67	≥8.0	≥8.0
16-68	≥7.0	≥8.0
16-69	≥7.0	≥8.0
16-70	≥7.0	≥8.0
16-71	≥8.0	≥7.0
16-72	≥8.0	≥7.0
16-73	≥8.0	≥5.5
16-74	≥8.0	≥8.0
16-75	≥8.0	≥8.0
16-76	≥8.0	≥8.0
16-77	≥8.0	≥8.0
16-78	n.d.	n.d.
16-79	≥8.0	≥8.0
16-80	≥8.0	≥8.0
16-81	≥8.0	≥8.0
16-82	≥8.0	≥7.0
16-83	≥8.0	≥7.0
16-84	≥8.0	≥8.0
16-85	≥8.0	≥8.0
16-86	≥8.0	≥8.0
16-87	≥8.0	≥8.0
16-88	≥8.0	≥8.0

ES 2 675 791 T3

Ej.	TSER pK _i	TNE pK _i
6-42	n.d.	n.d.
6-43	≥8.0	≥8.0
6-44	≥8.0	≥7.0
6-45	≥8.0	≥8.0
6-46	n.d.	n.d.
6-47	≥8.0	≥8.0
6-48	n.d.	n.d.
6-49	≥8.0	≥8.0
6-50	≥8.0	≥8.0
6-51	≥8.0	≥8.0
6-52	≥7.0	≥7.0
6-53	≥7.0	≥8.0
6-54	≥7.0	≥8.0
6-55	≥7.0	≥7.0
6-56	≥8.0	≥8.0
6-57	n.d.	n.d.
6-58	n.d.	n.d.
6-59	n.d.	n.d.
6-60	n.d.	n.d.
6-61	n.d.	n.d.
6-62	≥8.0	≥8.0
6-63	n.d.	n.d.
6-64	n.d.	n.d.
6-65	n.d.	n.d.
6-66	≥8.0	≥7.0
6-67	≥8.0	≥7.0
6-68	≥8.0	≥8.0
6-69	n.d.	n.d.
6-70	≥8.0	≥8.0
6-71	n.d.	n.d.
6-72	≥8.0	≥7.0
6-73	≥7.0	≥7.0
6-74	≥8.0	≥8.0
6-75	≥8.0	≥7.0
6-76	≥8.0	≥7.0
6-77	≥8.0	≥7.0
7	≥8.0	≥8.0
8-1	≥8.0	≥8.0
8-2	≥8.0	≥8.0
8-3	≥8.0	≥8.0
8-4	≥8.0	≥8.0
8-5	≥8.0	≥7.0
8-6	≥8.0	≥8.0
8-7	≥8.0	≥8.0
8-8	≥8.0	≥8.0

Ej.	TSER pK _i	TNE pK _i
16-89	≥8.0	≥8.0
16-90	≥8.0	≥7.0
16-91	≥8.0	≥8.0
16-92	≥8.0	≥7.0
16-93	≥8.0	≥8.0
16-94	≥8.0	≥8.0
16-95	≥8.0	≥7.0
16-96	≥8.0	≥8.0
16-97	≥8.0	≥8.0
16-98	≥8.0	≥8.0
16-99	≥8.0	≥8.0
16-100	n.d.	n.d.
16-101	n.d.	n.d.
16-102	≥8.0	≥7.0
16-103	≥8.0	≥8.0
16-104	≥8.0	≥7.0
17	n.d.	n.d.
18-1	n.d.	n.d.
18-2	n.d.	n.d.
18-3	n.d.	n.d.
18-4	n.d.	n.d.
18-5	n.d.	n.d.
18-6	n.d.	n.d.
18-7	n.d.	n.d.
18-8	n.d.	n.d.
18-9	n.d.	n.d.
18-10	n.d.	n.d.
18-11	n.d.	n.d.
18-12	n.d.	n.d.
19	≥8.0	≥8.0
20-1	≥7.0	≥8.0
20-2	≥7.0	≥7.0
20-3	≥7.0	≥8.0
20-4	≥7.0	≥8.0
20-5	≥8.0	≥8.0
20-6	≥8.0	≥8.0
20-7	≥7.0	≥8.0
21	≥8.0	≥8.0
24	≥8.0	≥8.0
25-1	≥8.0	≥8.0
25-2	≥8.0	≥7.0
26	≥8.0	≥8.0

Ej.	TSER pK _i	TNE pK _i
8-9	≥8.0	≥7.0
8-10	≥8.0	≥8.0

Ej.	TSER pK _i	TNE pK _i
27-1	≥8.0	≥8.0
27-2	≥8.0	≥7.0

n.d. = no determinado

ENSAYO 2

5 Ensayos de incorporación de neurotransmisor TSERh, TNEh y TDAh

Se utilizaron ensayos de incorporación de neurotransmisor para medir la inhibición de la captación de ³H-serotonina (³H-5-HT), ³H-norepinefrina (³H-NE) y ³H-dopamina (³H-DA) en células que expresan el transportador respectivo (TSERh, TNEh o TDAh) con el fin de determinar los valores de pIC₅₀ de los compuestos de ensayo en los transportadores.

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

Se cultivaron líneas celulares derivadas de HEK-293 transfectadas establemente con TSERh, TNEh o TDAh, respectivamente, en medio DMEM complementado con FBS dializado al 10% (para TSERh) o FBS (para TNEh y TDAh), 100 µg/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomina, L-glutamina 2 mM y 250 µg/ml del antibiótico aminoglucósido G418 (para TSERh y TNEh) o 800 µg/ml (para TDAh) en un incubador humidificado con 5% de CO₂ a 37°C. Tras alcanzar los cultivos una confluencia de 80%, las células se lavaron intensivamente en PBS (sin Ca²⁺ ni Mg²⁺) y se levantaron con EDTA 5 mM en PBS. Las células se recolectaron mediante centrifugación a 1.100 rpm durante 5 minutos, se lavaron una vez mediante resuspensión en PBS y después se centrifugaron. Se descartó el sobrenadante y el pellet celular se resuspendió, mediante trituración suave, en tampón de bicarbonato de Krebs-Ringer a temperatura ambiente que contenía HEPES (10 mM), CaCl₂ (2,2 mM), ácido ascórbico (200 µM) y pargilina (200 µM), pH 7,4. La densidad final de células en la suspensión celular era de 7,5x10⁴ células/ml, 1,25x10⁵ células/ml y 5,0x10⁴ células/ml para las líneas celulares TSER, TNE y DAT, respectivamente.

Se llevaron a cabo ensayos de captación de neurotransmisor en una placa de ensayo de 96 pocillos en un volumen total de 400 µl de tampón de ensayo (tampón bicarbonato de Krebs-Ringer que contenía HEPES (10 mM), CaCl₂ (2,2 mM), ácido ascórbico (200 µM) y pargilina (200 µM), pH 7,4) con 1,5x10⁴ células y 2,5x10⁴ células para TSER, TNE y TDA, respectivamente. Se llevaron a cabo ensayos de inhibición para la determinación de los valores de pIC₅₀ de los compuestos de ensayo con 11 concentraciones diferentes, comprendidos entre 10 pM y 100 µM. Se prepararon soluciones madre (10 mM en DMSO) de compuesto de ensayo y las diluciones en serie se prepararon utilizando Tris-HCl 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, pH 7,4, BSA al 0,1% y ácido ascórbico 400 µM. Se incubaron los compuestos de ensayo durante 30 minutos a 37°C con las células respectivas, previamente a la adición de neurotransmisor radiomarcado, ³H-5-HT (concentración final: 20 nM), ³H-NE (concentración final: 50 nM) o ³H-DA (concentración final: 100 nM). Se determinó la captación no específica de neurotransmisor en presencia de duloxetina 2,5 µM, desipramina 2,5 µM o GBR-12909 10 µM (cada uno en tampón de dilución) para los ensayos de TSERh, TNEh o TDAh, respectivamente.

Tras una incubación de 10 minutos a 37°C con radioligando, se recolectaron las células mediante filtración rápida por una placa GF/B UniFilter de 96 pocillos pretratada con BSA al 1% y se lavaron 6 veces con 650 µl de tampón de lavado (PBS helado). Las placas se lavaron durante la noche a 37°C, se añadieron ~ 45 µl de MicroScint™-20 (Perkin Elmer) y la actividad incorporada se cuantificó mediante espectroscopía de centelleo líquido. Se analizaron las curvas de inhibición utilizando el paquete de software GraphPad Prism (GraphPad Software Inc., San Diego, CA). Se generaron valores de IC₅₀ a partir de las curvas de respuesta de concentración utilizando el algoritmo de respuesta a dosis sigmoidal (pendiente variable) en Prism GraphPad.

Se sometieron a ensayo los compuestos de la invención en el presente ensayo o en un ensayo basado en fluorescencia tal como se indica en Tsuruda et al., Journal of Pharmacological and Toxicological Methods 61(2):192-204, 2010 (datos indicados mediante un asterisco en la tabla) y se encontró que presentaban los valores de inhibición de la recaptación de serotonina y norepinefrina pIC₅₀ siguientes:

ES 2 675 791 T3

Ej.	TSER pIC ₅₀	TNE pIC ₅₀
1	≥8.0	≥8.0
2-1	≥7.0	≥8.0
2-2	≥8.0	≥8.0
2-3	n.d.	n.d.
2-4	≥8.0*	≥7.0*
2-5	≥8.0	≥8.0
2-6	≥8.0*	≥7.0*
2-7	≥8.0	≥8.0
2-8	≥8.0*	≥7.0*
2-9	n.d.	n.d.
2-10	≥7.0*	≥8.0*
2-11	≥7.0*	≥8.0*
2-12	n.d.	n.d.
2-13	≥8.0	≥8.0
2-14	≥8.0*	≥7.0*
2-15	≥8.0*	≥7.0*
2-16	n.d.	n.d.
2-17	n.d.	n.d.

Ej.	TSER pIC ₅₀	TNE pIC ₅₀
8-11	n.d.	n.d.
8-12	≥7.0	≥8.0
8-13	≥8.0	≥8.0
9	≥8.0*	≥8.0*
10-1	≥7.0	≥8.0
10-2	n.d.	n.d.
10-3	≥7.0	≥8.0
10-4	≥7.0	≥8.0
10-5	≥7.0	≥8.0
10-6	n.d.	n.d.
10-7	≥7.0	≥7.0
10-8	≥7.0	≥8.0
10-9	≥7.0	≥8.0
10-10	≥8.0	≥8.0
10-11	≥8.0	≥8.0
10-12	n.d.	n.d.
10-13	≥8.0	≥8.0
10-14	n.d.	n.d.

ES 2 675 791 T3

Ej.	TSER pIC ₅₀	TNE pIC ₅₀
2-18	≥7.0	≥7.0
2-19	≥7.0	≥7.0
2-20	≥7.0*	≥7.0*
2-21	≥7.0	≥8.0
2-22	≥7.0	≥8.0
2-23	≥7.0	≥8.0
2-24	≥7.0*	≥7.0*
2-25	≥7.0	≥8.0
2-26	n.d.	n.d.
2-27	≥7.0	≥8.0
2-28	≥8.0	≥8.0
2-29	≥8.0	≥8.0
2-30	n.d.	n.d.
2-31	≥8.0*	≥8.0*
2-32	≥8.0	≥8.0
2-33	n.d.	n.d.
2-34	≥8.0*	≥7.0*
2-35	≥8.0*	≥8.0*
2-36	n.d.	n.d.
2-37	≥7.0	≥8.0
2-38	≥7.0	≥8.0
2-39	≥7.0	≥8.0
2-40	≥7.0	≥8.0
2-41	≥7.0	≥8.0
2-42	≥8.0	≥8.0
2-43	≥7.0	≥8.0
2-44	≥8.0	≥8.0
2-45	≥8.0*	≥8.0*
2-46	n.d.	n.d.
2-47	≥7.0	≥8.0
2-48	≥8.0	≥8.0
2-49	n.d.	n.d.
2-50	n.d.	n.d.
2-51	≥8.0*	≥8.0*
2-52	≥7.0	≥8.0
2-53	n.d.	n.d.
2-54	n.d.	n.d.
2-55	≥7.0	≥8.0
2-56	n.d.	n.d.
2-57	≥7.0	≥7.0
2-58	≥8.0	≥8.0
2-59	n.d.	n.d.
2-60	≥7.0	≥7.0
2-61	n.d.	n.d.
2-62	≥7.0	≥8.0

Ej.	TSER pIC ₅₀	TNE pIC ₅₀
10-15	≥8.0	≥7.0
10-16	≥8.0	≥8.0
10-17	n.d.	n.d.
10-18	≥8.0	≥8.0
10-19	≥8.0	≥8.0
10-20	≥7.0	≥7.0
10-21	≥8.0*	≥8.0*
10-22	≥8.0	≥8.0
10-23	≥8.0	≥8.0
10-24	≥8.0*	≥8.0*
10-25	≥8.0	≥8.0
10-26	≥8.0	≥8.0
10-27	≥8.0	≥8.0
10-28	≥8.0*	≥8.0*
10-29	≥8.0	≥8.0
10-30	≥8.0	≥8.0
10-31	≥8.0	≥8.0
10-32	≥8.0*	≥8.0*
10-33	≥8.0*	≥8.0*
10-34	≥8.0*	≥7.0*
10-35	≥8.0	≥8.0
10-36	≥8.0	≥8.0
10-37	n.d.	n.d.
10-38	n.d.	n.d.
10-39	≥8.0	≥8.0
10-40	≥7.0*	≥8.0*
10-41	≥8.0	≥8.0
10-42	≥8.0	≥8.0
10-43	n.d.	n.d.
10-44	≥8.0	≥8.0
10-45	≥8.0	≥8.0
10-46	n.d.	n.d.
10-47	≥8.0	≥8.0
10-48	≥8.0	≥8.0
10-49	≥8.0	≥8.0
10-50	≥7.0	≥8.0
10-51	≥8.0*	≥8.0*
10-52	≥8.0	≥8.0
10-53	≥8.0	≥8.0
10-54	≥8.0	≥8.0
10-55	≥7.0*	≥8.0*
10-56	≥7.0*	≥7.0*
10-57	≥7.0	≥8.0
10-58	≥8.0	≥8.0
10-59	≥8.0	≥8.0

ES 2 675 791 T3

Ej.	TSER pIC ₅₀	TNE pIC ₅₀
4-32	≥8.0	≥8.0
4-33	≥7.0	≥8.0
4-34	n.d.	n.d.
4-35	n.d.	n.d.
4-36	n.d.	n.d.
4-37	≥8.0	≥8.0
4-38	n.d.	n.d.
4-39	≥8.0*	≥8.0*
4-40	≥8.0*	≥8.0*
4-41	≥8.0*	≥8.0*
4-42	≥8.0*	≥8.0*
4-43	≥8.0	≥8.0
4-44	≥7.0*	≥8.0*
4-45	≥7.0*	≥8.0*
4-46	≥7.0*	≥8.0*
4-47	≥7.0*	≥8.0*
4-48	≥7.0*	≥8.0*
4-49	≥8.0*	≥7.0*
4-50	≥7.0	≥8.0
4-51	≥8.0*	≥8.0*
4-52	≥8.0*	≥8.0*
4-53	≥8.0*	≥8.0*
4-54	≥8.0	≥8.0
4-55	≥7.0	≥8.0
4-56	n.d.	n.d.
4-57	≥8.0	≥8.0
4-58	≥8.0	≥8.0
4-59	n.d.	n.d.
4-60	n.d.	n.d.
4-61	≥7.0*	≥7.0*
4-62	≥8.0*	≥8.0*
4-63	≥8.0	≥8.0
4-64	n.d.	n.d.
4-65	n.d.	n.d.
4-66	n.d.	n.d.
4-67	n.d.	n.d.
4-68	n.d.	n.d.
4-69	n.d.	n.d.
4-70	n.d.	n.d.
4-71	≥7.0*	≥7.0*
4-72	≥8.0*	≥8.0*
5	>8.0	>8.0
6-1	n.d.	n.d.
6-2	n.d.	n.d.
6-3	≥7.0*	≥8.0*

Ej.	TSER pIC ₅₀	TNE pIC ₅₀
16-6	n.d.	n.d.
16-7	≥8.0	≥8.0
16-8	≥8.0	≥8.0
16-9	≥7.0	≥8.0
16-10	≥7.0	≥7.0
16-11	≥8.0*	≥8.0*
16-12	≥8.0*	≥8.0*
16-13	n.d.	n.d.
16-14	≥8.0	≥7.0
16-15	≥8.0	≥8.0
16-16	≥8.0	≥8.0
16-17	n.d.	n.d.
16-18	n.d.	n.d.
16-19	≥8.0	≥8.0
16-20	n.d.	n.d.
16-21	n.d.	n.d.
16-22	≥7.0	≥8.0
16-23	≥8.0	≥8.0
16-24	n.d.	n.d.
16-25	≥8.0	≥8.0
16-26	n.d.	n.d.
16-27	n.d.	n.d.
16-28	≥8.0	≥8.0
16-29	≥8.0	≥8.0
16-30	n.d.	n.d.
16-31	n.d.	n.d.
16-32	n.d.	n.d.
16-33	≥7.0	≥8.0
16-34	≥8.0	≥8.0
16-35	n.d.	n.d.
16-36	n.d.	n.d.
16-37	≥8.0	≥8.0
16-38	≥8.0	≥7.0
16-39	n.d.	n.d.
16-40	n.d.	n.d.
16-41	≥7.0*	≥8.0*
16-42	≥7.0*	≥7.0*
16-43	n.d.	n.d.
16-44	≥6.5	≥8.0
16-45	n.d.	n.d.
16-46	≥8.0*	≥8.0*
16-47	≥8.0*	≥8.0*
16-48	≥8.0*	≥8.0*
16-49	≥8.0*	≥8.0*
16-50	≥8.0*	≥8.0*

ES 2 675 791 T3

Ej.	TSER pIC ₅₀	TNE pIC ₅₀
6-4	≥8.0*	≥8.0*
6-5	≥8.0*	≥8.0*
6-6	≥7.0*	≥7.0*
6-7	≥8.0	≥8.0
6-8	≥8.0*	≥7.0*
6-9	≥8.0*	≥7.0*
6-10	≥8.0	≥8.0
6-11	≥7.0	≥8.0
6-12	≥8.0	≥8.0
6-13	≥8.0	≥8.0
6-14	≥8.0	≥8.0
6-15	≥8.0	≥8.0
6-16	≥7.0*	≥7.0*
6-17	≥8.0	≥8.0
6-18	≥7.0	≥8.0
6-19	≥8.0	≥7.0
6-20	≥7.0*	≥7.0*
6-21	≥8.0	≥8.0
6-22	n.d.	n.d.
6-23	≥8.0*	≥7.0*
6-24	≥8.0	≥8.0
6-25	≥8.0*	≥7.0*
6-26	≥7.0*	≥7.0*
6-27	n.d.	n.d.
6-28	≥7.0*	≥8.0*
6-29	n.d.	n.d.
6-30	≥8.0	≥8.0
6-31	≥8.0*	≥7.0*
6-32	≥7.0*	≥6.5*
6-33	≥8.0*	≥8.0*
6-34	≥8.0	≥8.0
6-35	≥8.0	≥8.0
6-36	≥7.0	≥8.0
6-37	≥8.0*	≥8.0*
6-38	≥7.0	≥8.0
6-39	≥8.0	≥8.0
6-40	≥8.0	≥8.0
6-41	≥8.0*	≥7.0*
6-42	≥8.0*	≥7.0*
6-43	≥8.0	≥8.0
6-44	n.d.	n.d.
6-45	≥8.0	≥8.0
6-46	≥7.0*	≥7.0*
6-47	≥8.0	≥8.0
6-48	≥8.0*	≥7.0*

Ej.	TSER pIC ₅₀	TNE pIC ₅₀
16-51	≥8.0	≥8.0
16-52	≥8.0*	≥8.0*
16-53	≥8.0*	≥8.0*
16-54	≥8.0*	≥8.0*
16-55	≥8.0	≥8.0
16-56	≥8.0*	≥6.5*
16-57	≥7.0*	≥7.0*
16-58	≥7.0	≥8.0
16-59	≥8.0*	≥8.0*
16-60	≥8.0*	≥8.0*
16-61	≥7.0	≥8.0
16-62	≥7.0*	≥8.0*
16-63	≥7.0*	≥8.0*
16-64	≥8.0*	≥8.0*
16-65	≥8.0	≥8.0
16-66	≥7.0*	≥8.0*
16-67	≥7.0*	≥8.0*
16-68	n.d.	n.d.
16-69	n.d.	n.d.
16-70	n.d.	n.d.
16-71	n.d.	n.d.
16-72	≥8.0*	≥7.0*
16-73	≥7.0*	n.d.
16-74	≥8.0*	≥8.0*
16-75	n.d.	n.d.
16-76	≥8.0	≥8.0
16-77	≥8.0	≥7.0
16-78	≥7.0*	≥7.0*
16-79	≥8.0	≥8.0
16-80	≥8.0*	≥8.0*
16-81	≥7.0	≥8.0
16-82	n.d.	n.d.
16-83	n.d.	n.d.
16-84	≥7.0*	≥8.0*
16-85	≥7.0*	≥8.0*
16-86	≥7.0	≥8.0
16-87	≥8.0*	≥8.0*
16-88	≥8.0*	≥8.0*
16-89	≥7.0	≥7.0
16-90	n.d.	n.d.
16-91	≥8.0	≥8.0
16-92	n.d.	n.d.
16-93	≥8.0	≥8.0
16-94	≥8.0*	≥8.0*
16-95	≥8.0*	≥7.0*

6-49	≥7.0*	≥8.0*
6-50	≥7.0	≥8.0
6-51	≥7.0*	≥8.0*
6-52	n.d.	n.d.
6-53	n.d.	n.d.
6-54	n.d.	n.d.
6-55	n.d.	n.d.
6-56	≥8.0	≥8.0
6-57	≥8.0*	≥7.0*
6-58	≥8.0*	≥7.0*
6-59	≥7.0*	≥8.0*
6-60	≥8.0*	≥8.0*
6-61	≥7.0*	≥7.0*
6-62	≥8.0	≥8.0
6-63	≥8.0*	≥7.0*
6-64	≥8.0*	≥7.0*
6-65	≥8.0*	≥7.0*
6-66	≥8.0	≥7.0
6-67	n.d.	n.d.
6-68	≥8.0	≥8.0
6-69	≥7.0*	≥7.0*
6-70	≥8.0	≥8.0
6-71	≥8.0*	≥7.0*
6-72	n.d.	n.d.
6-73	n.d.	n.d.
6-74	≥8.0	≥8.0
6-75	≥8.0	≥7.0
6-76	n.d.	n.d.
6-77	n.d.	n.d.
7	≥7.0	≥8.0
8-1	≥7.0	≥8.0
8-2	≥7.0	≥7.0
8-3	≥7.0	≥7.0
8-4	≥8.0	≥8.0
8-5	n.d.	n.d.
8-6	n.d.	n.d.
8-7	n.d.	n.d.
8-8	n.d.	n.d.
8-9	n.d.	n.d.
8-10	n.d.	n.d.
16-96	≥8.0	≥8.0
16-97	≥8.0	≥8.0
16-98	≥7.0	≥8.0
16-99	≥7.0	≥8.0
16-100	≥7.0*	≥8.0*
16-101	≥8.0*	≥7.0*
16-102	n.d.	n.d.
16-103	≥8.0	≥8.0
16-104	n.d.	n.d.
17	≥8.0*	≥8.0*
18-1	≥8.0*	≥8.0*
18-2	≥8.0*	≥7.0*
18-3	≥7.0*	≥8.0*
18-4	≥8.0*	≥7.0*
18-5	≥8.0*	≥8.0*
18-6	≥8.0*	≥7.0*
18-7	≥8.0*	≥7.0*
18-8	≥7.0*	≥8.0*
18-9	≥8.0*	≥8.0*
18-10	≥7.0*	≥8.0*
18-11	≥8.0*	≥7.0*
18-12	≥7.0*	≥7.0*
19	≥7.0	≥8.0
20-1	n.d.	n.d.
20-2	n.d.	n.d.
20-3	n.d.	n.d.
20-4	n.d.	n.d.
20-5	≥8.0	≥8.0
20-6	n.d.	n.d.
20-7	n.d.	n.d.
21	n.d.	n.d.
24	≥8.0	≥8.0
25-1	≥8.0	≥8.0
25-2	n.d.	n.d.
26	≥7.0	≥8.0
27-1	≥7.0	≥8.0
27-2	n.d.	n.d.

n.d. = no determinado

ENSAYO 3

5 Estudios de nivel de ocupación de transportador *ex vivo* de TSER y TNE

Se utilizaron ensayos de unión *ex vivo* de radioligando y de captación de neurotransmisor para determinar el nivel de ocupación *in vivo* de TSER y TNE en regiones cerebrales seleccionadas tras la administración *in vivo* (aguda o crónica) de los compuestos de ensayo. Tras la administración de compuesto de ensayo (por vía intravenosa, intraperitoneal, oral, subcutánea u otra vía) a la dosis apropiada (0,0001 a 100 mg/kg), las ratas (≥ n=4 por grupo) se eutanizaron en puntos temporales específicos (10 minutos a 48 horas) mediante decapitación y los cerebros se diseccionaron sobre hielo. Se diseccionaron las regiones cerebrales relevantes, se congelaron y se almacenaron a -80°C hasta la utilización.

Ensayos de unión *ex vivo* de radioligando de TSER y TNE

Para los ensayos *ex vivo* de unión de radioligando, se monitorizaron las tasas iniciales de asociación de radioligandos selectivos de TSER (³H-citalopram) y TNE (³H-nisoxetina) con homogenados en bruto de cerebros de rata preparados a partir de animales tratados con vehículo y con compuesto de ensayo (ver Hess et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 310(2):488-497, 2004). Se prepararon homogenados de tejido cerebral en bruto mediante homogeneización de trozos de tejido congelados en 0,15 ml (per mg de peso húmedo) de tampón de Tris-HCl 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5mM, pH 7,4. Se llevaron a cabo ensayos de asociación de radioligando en una placa de ensayo de 96 pocillos en un volumen total de 200 µl de tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, BSA al 0,02%, pH 7,4) con 650 µg de peso húmedo de tejido (equivalente a 25 µg de proteína). Se incubaron los homogenados durante un máximo de 5 minutos con ³H-citalopram (3 nM) y ³H-nisoxetina (5 nM), respectivamente, antes de terminar el ensayo mediante filtración rápida por una placa GF/B UniFilter de 96 pocillos pretratada con polietilénimina al 0,3%. A continuación, se lavaron los filtros 6 veces con 300 µl de tampón de lavado (Tris-HCl 50 mM, NaCl al 0,9%, pH 7,4, a 4°C). Se determinó la unión de radioligando no específico en presencia de duloxetina 1 µM o desipramina 1 µM para ³H-citalopram o ³H-nisoxetina, respectivamente. Las placas se secaron durante la noche a temperatura ambiente, se añadieron ~ 45 µl de MicroScint™-20 (Perkin Elmer) y la radioactividad unida se cuantificó mediante espectroscopía de centelleo líquido. Se determinaron las tasas iniciales de asociación de ³H-citalopram o ³H-nisoxetina mediante regresión lineal utilizando el paquete de software GraphPad Prism (GraphPad Software Inc., San Diego, CA). Se determinó la tasa promedio de asociación de radioligandos a homogenados de tejido cerebral de animales tratados con vehículo. A continuación, se determinó el % de ocupación de los compuestos de ensayo utilizando la ecuación siguiente:

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

se determinaron los valores de ED₅₀ mediante la representación de log₁₀ de la dosis del compuesto de ensayo frente al % de ocupación. Se generaron valores de ED₅₀ a partir de las curvas de respuesta a concentración utilizando el algoritmo de respuesta a dosis sigmoideal (pendiente variable) en GraphPad Prism.

Ensayos *ex vivo* de captación de TSER y TNE

Ensayos *ex vivo* de captación de neurotransmisor, en los que se utiliza la captación de ³H-5-HT o ³H-NE en homogenados en bruto de cerebro de rata, preparados a partir de animales tratados con vehículo o con compuesto de ensayo, para medir el nivel de ocupación *in vivo* de transportador de TSER y TNE (ver Wong et al., Neuropsychopharmacology 8(1):23-33, 1993). Se prepararon homogenados de tejido cerebral en bruto mediante la homogeneización de trozos de tejido congelados en 0,5 ml (por mg de peso húmedo) de tampón HEPES 10 mM, pH 7,4, que contenía sacarosa 0,32 M, ácido ascórbico 200 µM y pargilina 200 µM, a 22°C. Se llevaron a cabo ensayos de captación de neurotransmisor en una placa Axygen de 96 pocillos en un volumen total de 350 µl de tampón de ensayo (tampón bicarbonato de Krebs-Ringer con HEPES 10 mM, CaCl₂ 2,2 mM, ácido ascórbico 200 µM y pargilina 200 µM, pH 7,4) con 50 µg de proteína. Se incubaron los homogenados durante 5 minutos a 37°C con ³H-5-HT (20 nM) y ³H-NE (50 nM), respectivamente, antes de terminar el ensayo mediante filtración rápida por una placa GF/B UniFilter de 96 pocillos pretratada con BSA al 1%. Las placas se lavaron 6 veces con 650 µl de tampón de lavado (PBS helado) y se secaron durante la noche a 37°C, previamente a la adición de ~ 45 µl de MicroScint™-20 (Perkin Elmer). Se cuantificó la radioactividad incorporada mediante espectroscopía de centelleo líquido. Se determinó la captación no específica de neurotransmisor en ensayos paralelos en los que se incubaron homogenados de tejido con ³H-5-HT (20 nM) o ³H-NE (50 nM) durante 5 minutos a 4°C.

ENSAYO 4Otros ensayos

Entre otros ensayos que se utilizan para evaluar las propiedades farmacológicas de los compuestos de ensayo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ensayos de cinética de unión de ligandos fríos (Motulsky y Mahan, Molecular Pharmacol. 25(1):1-9, 1984) con membranas preparadas a partir de células que expresan TSERh o TNEh; ensayos convencionales de unión de radioligando membranal utilizando compuesto de ensayo radiomarcado, por ejemplo tritiado; ensayos de unión de radioligando utilizando tejido nativo procedente de, por ejemplo, cerebro de roedor o humano; ensayos de captación de neurotransmisor utilizando plaquetas humanas o de roedor; ensayos de captación de neurotransmisor utilizando preparaciones de sinaptosomas en bruto o puras procedentes de cerebros de roedor.

ENSAYO 5Ensayo de respuesta a formalina de las patas

5 Se evaluaron los compuestos para su capacidad de inhibir la respuesta de comportamiento evocada por una inyección de 50 µl de formalina (al 5%). Se fijó una banda metálica en la pata trasera izquierda de ratas Sprague-Dawley macho (200 a 250 g) y se condicionó cada rata a la banda durante 60 minutos dentro de un cilindro de plástico (15 cm de diámetro). Se prepararon los compuestos en vehículos farmacéuticamente aceptables y se administraron sistémicamente (i.p., p.o.) en los tiempos predesignados antes del reto de formalina. Se realizó un recuento continuo de los comportamientos nociceptivos espontáneos de retirada de la pata trasera inyectada (con banda) durante 60 minutos utilizando un analizador de nocicepción automático (UCSD Anesthesiology Research, San Diego, CA). Se determinaron las propiedades antinociceptivas de los artículos de ensayo mediante la comparación del número de retiradas en las ratas tratadas con vehículo y tratadas con compuesto (Yaksh T.L. et al., "An automated flinch detecting system for use in the formalin nociceptive bioassay", J. Appl. Physiol. 90(6):2386-2402, 2001).

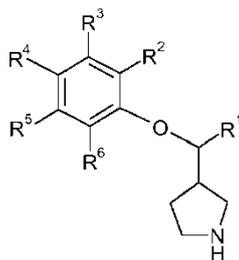
ENSAYO 6

15 Modelo de ligadura del nervio espinal

20 Se evaluaron los compuestos para su capacidad de revertir la alodinia táctil (sensibilidad incrementada a un estímulo mecánico inocuo) inducido por la lesión nerviosa. Se prepararon quirúrgicamente las ratas Sprague-Dawley macho tal como se indica en Kim y Chung, "An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat", Pain 50(3):355-363, 1992. Se determinó la sensibilidad mecánica como el 50% de la respuesta de retirada a los estímulos mecánicos inocuos (Chaplan et al., "Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw", J. Neurosci. Methods 53(1):55-63, 1994) antes y después de la lesión nerviosa. Una a cuatro semanas de la cirugía, se prepararon compuestos en vehículos farmacéuticamente aceptables y se administraron sistémicamente (i.p., p.o.). El grado de sensibilidad mecánica inducida por la lesión nerviosa antes y después del tratamiento sirvió de índice de las propiedades antinociceptivas de los compuestos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



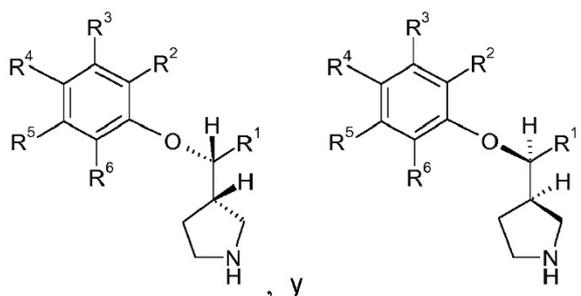
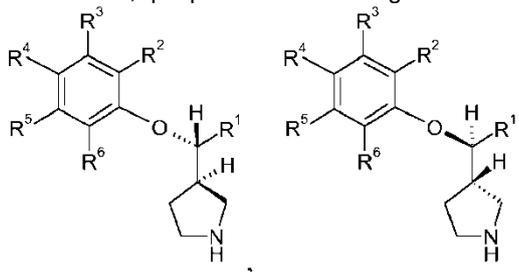
(I)

5

en la que:

- 10 R¹ se selecciona de entre alquilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido opcionalmente con 1 o 2 átomos de flúor, alqueniilo C₂₋₆ y alquiniilo C₃₋₆,
 R² a R⁶ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, -CF₃, -O-alquilo C₁₋₆, -CN, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y -NO₂; o R⁴ y R⁵ juntos forman -CH=CH-CH=CH-, con la condición de que, en el caso de que R¹ sea etilo, R² sea flúor, R⁴ sea cloro, R⁵ sea hidrógeno y R⁶ sea hidrógeno, R³ no es flúor o cloro,
 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es alquilo C₂₋₆ seleccionado de entre etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y 3-pentilo.
- 20 3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es cicloalquilo C₃₋₈ sustituido opcionalmente con 1 o átomos de flúor, seleccionado de entre ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y 4,4-difluorociclohexilo.
4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es but-3-enilo.
- 25 5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es prop-2-inilo.
6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R² es hidrógeno, flúor, cloro, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -O-CH₃, -O-CH₂CH₃, -C(O)-CH₃, -S-CH₃, ciclohexilo o -NO₂.
- 30 7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R³ es hidrógeno, flúor, cloro, -CH₃, -CF₃, -O-CH₃ o -S-CH₃.
8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁴ es hidrógeno, flúor, cloro, -CH₃, -CF₃ o -O-CH₃.
9. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁵ es hidrógeno, flúor, cloro, -CH₃ o -O-CH₃.
- 35 10. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁶ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₆.
11. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁶ es hidrógeno, flúor, cloro o -CH₃.
- 40 12. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R² y R³ son fracciones no hidrógeno y R⁴, R⁵ y R⁶ son hidrógenos.
13. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R² y R⁴ son fracciones no hidrógeno y R³, R⁵ y R⁶ son hidrógenos.
- 45 14. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R³ y R⁴ son fracciones no hidrógeno y R², R⁵ y R⁶ son hidrógenos.
15. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R², R³ y R⁴ son fracciones no hidrógeno y R⁵ y R⁶ son hidrógenos.
- 50 16. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R², R⁴ y R⁶ son fracciones no hidrógeno y R³ y R⁵ son hidrógenos.
- 55 17. Compuesto según la reivindicación 1, que es una 3-[1-(4-clorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina.

18. Compuesto según la reivindicación 1, que presenta una configuración seleccionada de entre:



5

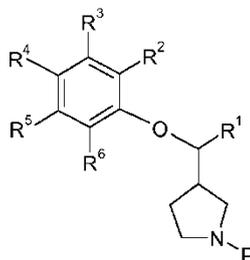
o se encuentra enriquecido en una forma estereoisomérica que presenta dicha configuración.

19. Compuesto según la reivindicación 18, que se selecciona de entre (*R*)-3-[(*R*)-1-(4-Cloro-fenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina, (*S*)-3-[(*S*)-1-(4-Clorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina, (*S*)-3-[(*R*)-1-(4-Clorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina y (*R*)-3-[(*S*)-1-(4-Clorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina.

10

20. Método de preparación de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en el que el procedimiento comprende desproteger un compuesto de fórmula:

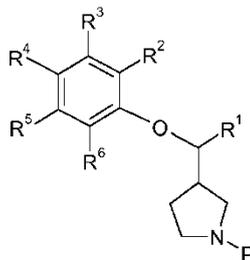
15



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 presentan los significados proporcionados en la reivindicación 1 y P representa un grupo protector de amino, para proporcionar un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo.

20

21. Intermediario útil en la síntesis de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, que presenta la fórmula:



25

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 presentan los significados proporcionados en la reivindicación 1 y P representa un grupo protector de amino.

22. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 y un portador farmacéuticamente aceptable, que además comprende opcionalmente un segundo agente terapéutico seleccionado de entre agentes anti-Alzheimer, anticonvulsivos, antidepresivos, agentes

30

antiparinsonianos, inhibidores duales de recaptación de serotonina-norepinefrina, agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de recaptadores de norepinefrina, agonistas de opioide, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, bloqueantes de los canales de sodio, simpatolíticos y combinaciones de los mismos.

- 5
23. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para la utilización en terapia.
24. Compuesto para la utilización según la reivindicación 23, para el tratamiento de trastornos de dolor, trastornos depresivos, trastornos afectivos, trastornos de déficit de atención e hiperactividad, trastornos cognitivos, incontinencia urinaria por estrés, síndrome de la fatiga crónica, obesidad y síntomas vasomotores asociados a la menopausia.
- 10
25. Compuesto para la utilización según la reivindicación 24, en el que el trastorno de dolor es el dolor neuropático, la fibromialgia o el dolor crónico.
- 15