

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 756 499**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 207/22</b>	(2006.01)	<b>A61P 17/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 403/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 409/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 413/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 417/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4025</b>	(2006.01)		
<b>A61P 9/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 29/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 27/06</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.10.2010 PCT/US2010/051622**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.04.2011 WO11044229**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.10.2010 E 10765719 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019 EP 2486009**

54 Título: **Derivados de 2H-pirrol-5-amina como moduladores de receptor alfa adrenérgico**

30 Prioridad:

**06.10.2009 US 249101 P**

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

**27.04.2020**

73 Titular/es:

**ALLERGAN, INC. (100.0%)  
2525 Dupont Drive  
Irvine, CA 92612 , US**

72 Inventor/es:

**CHOW, KEN;  
GIL, DANIEL W.;  
DONELLO, JOHN E.;  
WANG, LIMING;  
CORPUZ, EVELYN G.;  
FANG, WENKUI K.;  
SINHA, SANTOSH C. y  
DIBAS, MOHAMMED I.**

74 Agente/Representante:

**MARTÍN BADAJOZ, Irene**

**ES 2 756 499 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de 2H-pirrol-5-amina como moduladores de receptor alfa adrenérgico

5 **Antecedentes de la invención**

Los receptores adrenérgicos humanos son proteínas integrales de membrana que se han clasificado en dos clases amplias, los receptores alfa y beta adrenérgicos. Ambos tipos de receptores median la acción del sistema nervioso simpático periférico tras la unión de catecolaminas, norepinefrina y epinefrina.

10 La norepinefrina se produce por las terminaciones nerviosas adrenérgicas, mientras que la epinefrina se produce por la médula suprarrenal. La afinidad de unión de los receptores adrenérgicos por estos compuestos forma una base de clasificación: los receptores alfa tienden a unirse a la norepinefrina más fuertemente que a la epinefrina. La afinidad de unión preferida de estas hormonas se invierte para los receptores beta. En muchos tejidos, las respuestas funcionales, tales como la contracción del músculo liso, inducida por la activación de receptor alfa, se oponen a las respuestas inducidas por la unión de receptor beta.

15 Posteriormente, la distinción funcional entre receptores alfa y beta se destacó y refinó adicionalmente mediante la caracterización farmacológica de estos receptores a partir de diversas fuentes animales y tisulares. Como resultado, los receptores alfa y beta adrenérgicos se subdividieron adicionalmente en subtipos alfa-1 ( $\alpha_1$ ), alfa-2 ( $\alpha_2$ ), beta-1 ( $\beta_1$ ) y beta-2 ( $\beta_2$ ).

20 En la técnica se conocen agentes alfa adrenérgicos. Mientras que se sabe que los agonistas alfa-1 incluyen compuestos que tienen actividad vasoconstrictora y son, por tanto, útiles para controlar la hemorragia intraocular, se sabe que los agonistas alfa-2 incluyen compuestos útiles para reducir la presión intraocular (efecto anti-glaucoma), para aumentar el flujo renal (diuréticos) y para alterar la velocidad de transporte de líquidos en el tracto gastrointestinal (antidiarreicos).

25 En "Heteroaromatic Analogues of the alfa.sub.2-Adrenorreceptor Partial Agonist Clonidine" J. Med. Chem. 1989, 32, 1627-1630, Chapleo *et al.* describen compuestos de 6-(2-iminoimidazolidin)-3-oxo-3,4-dihidro-(2H)-1,4-benzoxazina y 7-(2-imino-imidazolidin)-3-oxo-3,4-dihidro-(2H)-1,4-benzoxazilo como agonistas alfa-2 parciales.

30 "Analogues of UK 14,304: Structural Characteristics Responsible for  $\alpha_2$  Adrenoceptor Activity", Bioorg. & Med. Chem. Letters, vol. 5, n.º 15, págs. 1745-1750 describe derivados de iminoimidazolina con actividad  $\alpha_2$ .

35 La patente estadounidense n.º 3.890.319 divulga quinoxalinas sustituidas con 2-imidazolin-2-il-amino como reguladores del sistema cardiovascular.

40 La patente estadounidense n.º 4.515.800 describe compuestos de 2-(fenilimino trisustituido)imidazolina [también conocidos como compuestos de 2-(anilino trisustituido)-1,3-diazaciclopenteno-(2)] en composiciones farmacéuticas, preferiblemente en colirio, para el tratamiento de glaucoma.

45 La patente estadounidense n.º 4.587.257 divulga compuestos de 2-(fenilimino trisustituido)imidazolina capaces de controlar la hemorragia ocular.

La patente estadounidense n.º 3.636.219 divulga 2-(fenilamino sustituido)-tiazolinas e imidazolinas que tienen actividad anticolinérgica.

50 La patente estadounidense n.º 5.091.528 divulga 6 ó 7-(2-imino-2-imidazolidin)-1,4-benzoxazinas como agentes alfa adrenérgicos que tienen actividad alfa adrenérgica y útiles para el tratamiento de glaucoma, trastornos renales y gastrointestinales y vasoconstrictores.

55 El compuesto (+/-) 3,4-dihidro-N-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-2H-pirrol-5-amina, CAS 753464-99-2, está disponible de Aurora Screening Library.

60 Se han reconocido diferencias funcionales entre receptores alfa-1 y alfa-2, y se han desarrollado compuestos que muestran unión selectiva entre estos dos subtipos. Por tanto, en el documento WO 9200073, por ejemplo, se notificó la capacidad selectiva del enantiómero R(+) de terazosina para unirse selectivamente a receptores adrenérgicos del subtipo alfa-1. Se divulgó que la selectividad alfa-1/alfa-2 de este compuesto era significativa porque se decía que la estimulación agonista de los receptores alfa-2 inhibía la secreción de epinefrina y norepinefrina, mientras que se decía que el antagonismo del receptor alfa-2 aumentaba la secreción de estas hormonas. Por tanto, se dijo que el uso de bloqueadores alfa-adrenérgicos no selectivos, tales como fenoxibenzamina y fentolamina, estaba limitado por su inducción mediada por receptor alfa-2 adrenérgico de concentración de catecolamina en plasma aumentada y las secuelas fisiológicas asociadas (frecuencia cardíaca aumentada y contracción del músculo liso).

65 La clonación, secuenciación y expresión de subtipos de receptor alfa a partir de tejidos de animales ha conducido a

la subclasificación de los adrenerreceptores alfa-1 en alfa-1A, alfa-1B y alfa-1D. De manera similar, los adrenerreceptores alfa-2 también se han clasificado en receptores alfa-2A, alfa-2B y alfa-2C. Cada subtipo de receptor alfa-2 parece que muestra sus propias especificidades farmacológicas y tisulares. Los compuestos que tienen un grado de especificidad para uno o más de estos subtipos pueden ser agentes terapéuticos más específicos para una indicación dada que un pan-agonista de receptor alfa-2 (tal como el fármaco clonidina) o un pan-antagonista.

Entre otras indicaciones, tales como el tratamiento de glaucoma, hipertensión, disfunción sexual y depresión, determinados compuestos que tienen actividad agonista de receptor alfa adrenérgico son analgésicos conocidos. Sin embargo, muchos compuestos que tienen tal actividad no proporcionan la actividad y especificidad deseables cuando se tratan trastornos modulados por adrenerreceptores alfa. Por ejemplo, muchos compuestos que se encuentra que son agentes eficaces en el tratamiento del dolor se encuentra frecuentemente que tienen efectos secundarios indeseables, tales como provocar hipotensión y sedación a dosis sistémicamente eficaces.

Eur J Pharmacol. 1981, 69, 175-88 divulga la inhibición de la unión de [<sup>3</sup>H]clonidina a receptores alfa-adrenérgicos en cerebro de rata para 43 compuestos que están estructuralmente relacionados con la clonidina. En este estudio, se encontró que la oximetazolina era el compuesto más potente en el desplazamiento de [<sup>3</sup>H]clonidina de sus sitios de unión. Se dice que 2-metilimidazolina, 1,2,3,5-tetrahidroimidazo[2,1-b]quinazolina y compuestos heterocíclicos sustituidos con N-metilo no muestran ninguna afinidad en absoluto por los sitios de receptor de [<sup>3</sup>H]clonidina. También se divulga que se encontró una buena correlación entre la actividad hipotensiva y la afinidad de receptor alfa 2-adrenérgico con algunas 2-(fenilamino)imidazolidinas.

J Med Chem. 2001, 44, 1588-93 detalla la síntesis y la evaluación biológica de isoésteres pirrolínicos de rilmenidina, el descubrimiento de cis-/trans-diciclopropilmetil-(4,5-dimetil-4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)-amina (LNP 509), y un ligando selectivo de receptor de imidazolina I<sub>1</sub> con actividad hipotensiva.

Br J Pharmacol. 2004, 142, 609-617 menciona que el efecto hipotensivo de fármacos de tipo imidazolina, tales como clonidina, se atribuía tanto a receptores α<sub>2</sub>-adrenérgicos como a receptores de imidazolina no adrenérgicos, que se dividen en los subtipos I<sub>1</sub>, I<sub>2</sub> e I<sub>3</sub>. También divulga la síntesis de un derivado de (2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-5-metilpirrolina (LNP 911), el primer ligando de alta afinidad y selectivo para receptores I<sub>1</sub> (I<sub>1</sub>R), con una función fotoactivable (LNP 906). Esta publicación detalla una investigación sobre si este derivado conservaba las propiedades de unión de LNP 911 y se unía de manera irreversible a I<sub>1</sub>R. El estudio concluye que LNP 906 es un ligando de alta afinidad y fotoafinidad selectiva para I<sub>1</sub>R y que se comporta como antagonista de I<sub>1</sub>R.

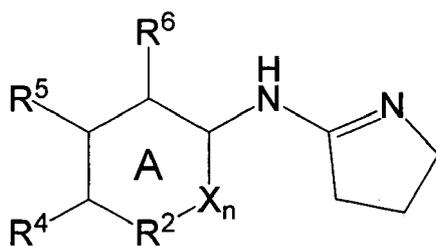
## Sumario

En el presente documento se describen compuestos que son útiles como moduladores de receptor alfa adrenérgico. Estos compuestos son útiles en el tratamiento de una amplia variedad de trastornos asociados con la modulación de receptores alfa adrenérgicos. Estos compuestos son útiles para el tratamiento de humanos con enfermedades y estados que se alivian mediante modulación alfa adrenérgica, y en particular, útiles como antagonistas o agonistas alfa-1 y/o alfa-2. Además, en el presente documento se describen composiciones que comprenden una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto tal como se describe en el presente documento. Además, se describen compuestos para su uso en métodos para tratar estados usando las composiciones descritas en el presente documento, en los que los estados se seleccionan del grupo que consiste en, incluyendo, pero sin limitarse a, tratamiento de glaucoma, presión intraocular elevada, neuropatías isquémicas, neuropatía óptica, dolor, dolor visceral, dolor de córnea, cefalea, migraña, dolor oncológico, dolor de espalda, dolor de síndrome del intestino irritable, dolor muscular y dolor asociado con neuropatía diabética, el tratamiento de retinopatía diabética, otros estados degenerativos de la retina, accidente cerebrovascular, déficits cognitivos, estados neuropsiquiátricos, dependencia y adicción a fármacos, síntomas de abstinencia, trastornos obsesivo-compulsivos, obesidad, resistencia a la insulina, estados relacionados con el estrés, diarrea, diuresis, congestión nasal, espasticidad, trastorno de déficit de atención, psicosis, ansiedad, depresión, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad de Crohn, gastritis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ELA, y otras enfermedades neurodegenerativas, estados dermatológicos, eritema cutáneo (enrojecimiento) e inflamación, rosácea, acné, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino (EII), trastorno de estrés postraumático (TEPT), síndrome de Tourette, esclerosis múltiple, enfermedad de sequedad ocular.

Se pretende que determinados términos tal como se usan en la memoria descriptiva se refieran a las siguientes definiciones, tal como se detalla a continuación. Cuando la definición de los términos se aparta del significado habitualmente usado del término, el solicitante pretende utilizar las definiciones proporcionadas a continuación, a menos que se indique específicamente.

## Descripción detallada

En un aspecto, la invención proporciona, por tanto, un compuesto que tiene la fórmula I, sus enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos



Fórmula I

en la que:

5 n es 0 ó 1;

A es un anillo aromático o no aromático;

X es N, N-R<sup>1</sup>, CH-R<sup>1</sup>, C-R<sup>1</sup>;

10 R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o halógeno;

R<sup>2</sup> es N, N-R<sup>3</sup>, CH-R<sup>3</sup>, C-R<sup>3</sup>, O o S;

15 R<sup>3</sup> es H, halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>4</sup> es halógeno, H, alquilo C<sub>1-6</sub> o parte de un anillo como heteroátomo (O, S, N) o como C;

R<sup>5</sup> es un heteroátomo (S, N) o es un C y forma siempre parte de un anillo;

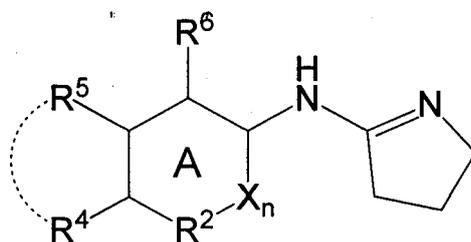
20 R<sup>6</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno o forma parte de un anillo como heteroátomo (O, S, N) o como C;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> pueden formar un anillo carbo o heterocíclico de 5 ó 6 miembros, aromático o no aromático, opcionalmente sustituido con de 1 a 2 alquilos C<sub>1-6</sub> o con de 1 a 2 halógenos y está directamente unido al resto de la molécula; o

25 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden formar un anillo carbo o heterocíclico de 5 ó 6 miembros, aromático o no aromático, opcionalmente sustituido con de 1 a 2 alquilos C<sub>1-6</sub> o de 1 a 2 halógenos y está directamente unido al resto de la molécula;

excepto (+/-) 3,4-dihidro-N-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-2H-pirrol-5-amina.

30 En otro aspecto, la invención proporciona, por tanto, un compuesto que tiene la fórmula II, sus enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos



Fórmula II

en la que:

n es 1;

40 A es un anillo aromático;

X es C-R<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> es H;

45 R<sup>2</sup> es N o C-R<sup>3</sup>;

R<sup>3</sup> es H, halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>4</sup> forma parte de un anillo como heteroátomo (O, S, N) o como C;

5

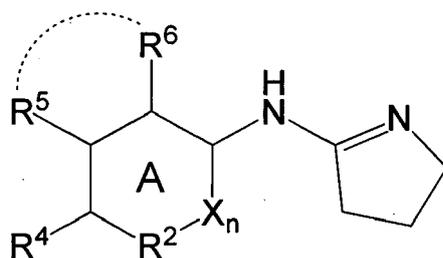
R<sup>5</sup> es un heteroátomo (N) o es un C y forma siempre parte de un anillo;

R<sup>6</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o halógeno; y

10 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> forman un anillo carbo o heterocíclico de 5 ó 6 miembros, aromático o no aromático, opcionalmente sustituido con de 1 a 2 alquilos C<sub>1-6</sub> o de 1 a 2 halógenos y está directamente unido al resto de la molécula.

En otro aspecto, la invención proporciona, por tanto, un compuesto que tiene la fórmula III, sus enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos

15



Fórmula III

en la que:

20 n es 1;

A es un anillo aromático;

X es C-R<sup>1</sup>;

25

R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sup>2</sup> es N o C-R<sup>3</sup>;

30 R<sup>3</sup> es H, halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>4</sup> es halógeno o H;

R<sup>5</sup> es un heteroátomo (N) o C y forma siempre parte de un anillo;

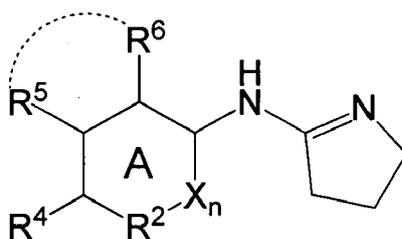
35

R<sup>6</sup> forma parte de un anillo como heteroátomo (N) o como C;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden formar un anillo carbo o heterocíclico de 5 ó 6 miembros, aromático o no aromático, opcionalmente sustituido con de 1 a 2 alquilos C<sub>1-6</sub> o de 1 a 2 halógenos y está directamente unido al resto de la molécula.

40

En otro aspecto, la invención proporciona, por tanto, un compuesto que tiene la fórmula IV, sus enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos



Fórmula IV

45

en la que:

n es 0;

A es un anillo no aromático;

R<sup>2</sup> es CH-R<sup>3</sup>;

R<sup>3</sup> es H;

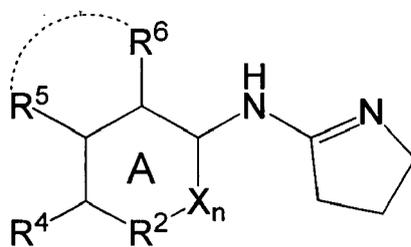
R<sup>4</sup> es H;

R<sup>5</sup> es C y forma siempre parte de un anillo;

R<sup>6</sup> forma parte de un anillo como C; y

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden formar un anillo carbocíclico aromático de 6 miembros directamente unido al resto de la molécula.

En otro aspecto, la invención proporciona, por tanto, un compuesto que tiene la fórmula V, sus enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos



Fórmula V

en la que

n es 1;

A es un anillo no aromático;

X es CH-R<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> es H;

R<sup>2</sup> es CH-R<sup>3</sup>;

R<sup>3</sup> es H;

R<sup>4</sup> es H;

R<sup>5</sup> es C y forma siempre parte de un anillo;

R<sup>6</sup> forma parte de un anillo como C; y

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden formar un anillo carbocíclico aromático de 6 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub> o halógeno y está directamente unido al resto de la molécula;

excepto (+/-) 3,4-dihidro-N-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-2H-pirrol-5-amina.

El experto en la técnica apreciará que cuando "n" es 0, entonces X está ausente y el anillo A es un anillo de 5 miembros.

El experto en la técnica apreciará la formación de anillos hetero o carbocíclicos bicíclicos, cuando R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> forman un anillo carbo o heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros, directamente unido al resto de la molécula.

El experto en la técnica apreciará la formación de anillos hetero o carbocíclicos bicíclicos, cuando R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> forman un anillo carbo o heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros, directamente unido al resto de la molécula.

El experto en la técnica apreciará que cuando "A" es un anillo aromático, X es N o C-R<sup>1</sup>, y cuando "A" es un anillo no aromático, X es N-R<sup>1</sup> o CH-R<sup>1</sup>.

5 El experto en la técnica apreciará que cuando "A" es un anillo aromático, R<sup>2</sup> es N o C-R<sup>3</sup>, y cuando "A" es un anillo no aromático, R<sup>2</sup> es N-R<sup>3</sup>, O, S o CH-R<sup>3</sup>.

Además, pueden utilizarse sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros, tautómeros, diastereómeros y profármacos de los compuestos descritos.

10 El término "alquilo" tal como se usa en el presente documento, se define como que incluye un resto de hidrocarburo monovalente saturado que tiene restos lineales o ramificados o combinaciones de los mismos y que contiene 1-6 átomos de carbono, preferiblemente 1-3 átomos de carbono. Los restos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con grupos cicloalquilo o puede reemplazarse un grupo metileno (-CH<sub>2</sub>-) por un grupo carbonilo o carboxilo. Habitualmente, en el presente caso, el grupo alquilo es metilo.

15 El término "cicloalquilo" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo monovalente o divalente de 3 a 8 átomos de carbono, preferiblemente 3-6 átomos de carbono, derivado de hidrocarburo cíclico saturado. Los grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con grupos alquilo o grupos halógeno. Habitualmente, en el presente caso, los grupos cicloalquilo son ciclohexilo, ciclopentilo.

20 El término "halógeno" tal como se usa en el presente documento incluye un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Habitualmente, en el presente caso, los halógenos son flúor, cloro y bromo.

25 El término anillo "heterocíclico" tal como se usa en el presente documento, se define como que incluye un resto aromático o no aromático que incluye al menos un heteroátomo en el anillo, en el que uno o más carbonos de anillo se reemplazan por un heteroátomo. Los anillos heterocíclicos pueden tener al menos un O o N o S que interrumpe la estructura de anillo cíclico o combinaciones de los mismos. En el presente caso, los anillos heterocíclicos pueden ser aromáticos o no aromáticos y pueden estar formados por 5 ó 6 átomos. Los restos de anillo heterocíclico pueden estar opcionalmente sustituidos con grupos alquilo o halógeno, tal como se definió anteriormente. Habitualmente, en el presente caso, los anillos heterocíclicos son imidazol, triazol, morfolina, pirrol, piridina, pirazina, furano, tiofeno.

30 El término anillos "heterocíclicos bicíclicos" tal como se usa en el presente documento, se refiere a anillos cíclicos condensados aromáticos o no aromáticos en los que al menos uno de los ciclos tiene un heteroátomo en su anillo, tal como se definió anteriormente. Habitualmente, en el presente caso, los anillos heterocíclicos bicíclicos son quinoxalina, quinolina, isoquinolina, bencimidazol, benzotiazol, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina, indol, 1H-pirrol[2,3-b]piridina, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina, 1,5-naftiridina, benzotiofeno, benzofurano.

35 El término anillo "carbocíclico" tal como se usa en el presente documento se refiere a un anillo formado sólo por átomos de carbono. En el presente caso, los anillos carbocíclicos pueden ser aromáticos o no aromáticos y pueden estar formados por 5 ó 6 átomos de carbono. Los anillos carbocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con alquilo o halógeno, tal como se definió anteriormente. Habitualmente, en el presente caso, los anillos carbocíclicos son fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo.

40 El término anillos "carbocíclicos bicíclicos" tal como se usa en el presente documento, se refiere a anillos carbocíclicos condensados aromáticos o no aromáticos formados sólo por átomos de carbono. Habitualmente, en el presente caso, los anillos carbocíclicos bicíclicos son naftaleno, tetrahidronaftaleno, dihidroindeno.

El término "N" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de nitrógeno.

50 El término "O" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de oxígeno.

El término "S" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de azufre.

55 El término "H" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de hidrógeno.

El término "C" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de carbono.

60 Tal como se usa en el presente documento, "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal que conserva la actividad del compuesto original y no confiere ningún efecto perjudicial o adverso adicional sobre el sujeto al que se le administra, y en el contexto en el que se administra en comparación con el compuesto original. Una sal farmacéuticamente aceptable también se refiere a cualquier sal que pueda formarse *in vivo* como resultado de la administración de un ácido, otra sal, o un profármaco que se convierte en un ácido o una sal. Además, sal farmacéuticamente aceptable se refiere a las sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres y que se obtienen mediante reacción con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido fumárico, ácido salicílico y similares.

65

Las sales farmacéuticamente aceptables de grupos funcionales ácidos pueden derivarse de bases orgánicas o inorgánicas. La sal puede comprender un ion mono o polivalente. Son de particular interés los iones inorgánicos, litio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Pueden prepararse sales orgánicas con aminas, particularmente sales de amonio tales como mono, di y trialquil-aminas o etanolaminas. También pueden formarse sales con cafeína, trometamina y moléculas similares. El ácido clorhídrico o algún otro ácido farmacéuticamente aceptable pueden formar una sal con un compuesto que incluye un grupo básico, tal como una amina o un anillo de piridina.

Tal como se usa en el presente documento, "profármaco" se refiere a un compuesto que se convierte en un compuesto terapéuticamente activo después de su administración, y el término debe interpretarse de manera amplia en el presente documento tal como se entiende generalmente en la técnica. Aunque no se pretende limitar el alcance de la presente descripción, puede producirse la conversión mediante hidrólisis de un grupo éster o algún otro grupo biológicamente lábil. Generalmente, pero no necesariamente, un profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto terapéuticamente activo en el que se convierte.

Tal como se usa en el presente documento, "tautómero" se refiere a la migración de protones entre enlaces sencillos y dobles adyacentes. El proceso de tautomerización es reversible. Los compuestos descritos en el presente documento pueden experimentar cualquier tautomerización posible que esté dentro de las características físicas del compuesto.

El siguiente es un ejemplo de tautomerización que puede producirse en compuestos descritos en el presente documento:



Tal como se usa en el presente documento, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de la composición farmacéutica que producirá la respuesta biológica o médica de un sujeto que lo necesita que esté buscando el investigador, veterinario, médico u otro clínico. En algunas realizaciones, el sujeto que lo necesita es un mamífero. En algunas realizaciones, el mamífero es humano.

Compuestos de la invención son:

N-1-naftil-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina;

N-(2-metil-1-naftil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina;

N-(4-bromo-1-naftil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina;

N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-bencimidazol-5-amina;

N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-3-amina;

4-cloro-N-[(2E)-pirrolidin-2-iliden]-1,5-naftiridin-3-amina;

fumarato de N-(4-cloro-1-naftil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina;

N-(4-cloro-1-naftil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina;

fumarato de 5-bromo-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)quinoxalin-6-amina;

5-bromo-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)quinoxalin-6-amina;

8-cloro-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)quinolin-7-amina;

4-bromo-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-bencimidazol-5-amina;

4-cloro-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-bencimidazol-5-amina;

N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-4-metil-1H-bencimidazol-5-amina;

7-cloro-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-bencimidazol-5-amina;

- N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)quinoxalin-6-amina;  
 N-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina;
- 5 N-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina;  
 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-indol-5-amina;  
 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-4-metil-1H-indol-5-amina;
- 10 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-7-metil-1H-indol-5-amina;  
 7-bromo-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-indol-5-amina;
- 15 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-indol-6-amina;  
 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-indol-7-amina;
- 20 N-1-benzotien-5-il-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina;  
 N-1-benzofuran-5-il-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina;  
 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-indol-4-amina;
- 25 N-[(2E)-pirrolidin-2-iliden]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina;  
 fumarato de N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-5-metilquinoxalin-6-amina;  
 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-5-metilquinoxalin-6-amina;
- 30 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)quinolin-7-amina;  
 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-8-metilquinolin-7-amina;
- 35 fumarato de N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-8-metilquinolin-7-amina;  
 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)quinolin-8-amina;
- 40 fumarato de 4-bromo-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1,3-benzotiazol-5-amina;  
 4-bromo-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1,3-benzotiazol-5-amina;  
 fumarato de N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)isoquinolin-8-amina;
- 45 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)isoquinolin-8-amina;  
 N-[(1S)-2,3-dihidro-1 H-inden-1-il]-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina;
- 50 N-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina;  
 N-(7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina;  
 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-5-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-amina;
- 55 N-[(1S)-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina;  
 4-metil-N-[(2E)-pirrolidin-2-iliden]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina.
- Compuestos preferidos de la invención son:
- 60 N-1-naftil-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina;  
 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-bencimidazol-5-amina;
- 65 4-bromo-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-bencimidazol-5-amina;

- N-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina;  
 N-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina;  
 5 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-indol-5-amina;  
 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-4-metil-1H-indol-5-amina;  
 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-7-metil-1H-indol-5-amina;  
 10 7-bromo-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-indol-5-amina;  
 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-indol-6-amina;  
 15 N-1-benzotien-5-il-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina;  
 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-indol-4-amina;  
 N-[(2E)-pirrolidin-2-iliden]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-amina;  
 20 fumarato de N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-5-metilquinoxalin-6-amina;  
 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-5-metilquinoxalin-6-amina;  
 25 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)quinolin-7-amina;  
 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-8-metilquinolin-7-amina;  
 fumarato de N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-8-metilquinolin-7-amina;  
 30 fumarato de 4-bromo-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1,3-benzotiazol-5-amina;  
 4-bromo-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1,3-benzotiazol-5-amina;  
 35 N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina;  
 N-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina.  
 Los compuestos más preferidos de la invención son:  
 40 4-bromo-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-bencimidazol-5-amina;  
 N-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina;  
 45 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-indol-5-amina;  
 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-4-metil-1H-indol-5-amina;  
 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-7-metil-1H-indol-5-amina;  
 50 7-bromo-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-indol-5-amina;  
 N-1-benzotien-5-il-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina;  
 55 fumarato de N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-8-metilquinolin-7-amina;  
 fumarato de 4-bromo-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1,3-benzotiazol-5-amina;  
 4-bromo-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1,3-benzotiazol-5-amina;  
 60 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-8-metilquinolin-7-amina.

Los compuestos descritos en el presente documento son útiles como medicamentos, o en composiciones o formulaciones en mamíferos, incluyendo humanos, para el tratamiento de enfermedades y/o alivios de estados que responden al tratamiento mediante la modulación de receptores alfa adrenérgicos. Por tanto, en ejemplos de realización adicionales, se proporcionan compuestos para su uso en métodos para tratar un trastorno asociado con

la modulación de receptores alfa adrenérgicos. Tales métodos pueden realizarse, por ejemplo, administrando a un sujeto que lo necesita una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto descrito en el presente documento.

5 Los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse a dosificaciones farmacéuticamente eficaces. Tales dosificaciones son normalmente la dosis mínima necesaria para lograr el efecto terapéutico deseado. Generalmente, tales dosis estarán en el intervalo de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día; más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 500 mg/día. En otro ejemplo de realización, el compuesto o los compuestos pueden estar presentes en una composición o formulación  
10 en un intervalo de aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día o de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día. Sin embargo, la cantidad real del compuesto que va a administrarse en cualquier caso dado se determinará por un médico teniendo en cuenta las circunstancias relevantes, tales como la gravedad del dolor, la edad y el peso del paciente, el estado físico general del paciente, la causa del dolor y la vía de administración.

15 En otro aspecto de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto en un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas pueden usarse en forma de un sólido, una disolución, una emulsión, una dispersión, una micela, un liposoma y similares, en las que la composición resultante contiene uno o más compuestos descritos en el presente documento, como principio activo, en mezcla con un portador o excipiente orgánico o inorgánico adecuado para aplicaciones entéricas o parenterales. Pueden combinarse uno o más compuestos, por ejemplo, con los portadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos habituales, para comprimidos, grageas, cápsulas, supositorios, disoluciones, emulsiones, suspensiones y cualquier otra forma adecuada para su uso. Los portadores que pueden usarse incluyen glucosa, lactosa, goma arábiga, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato de magnesio, talco, almidón de maíz, queratina, sílice coloidal, almidón  
20 de patata, urea, triglicéridos de longitud de cadena media, dextranos, y otros portadores adecuados para su uso en la fabricación de preparaciones, en forma sólida, semisólida o líquida. Además, pueden usarse agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes y colorantes y perfumes. Los compuestos descritos en el presente documento se incluyen en las composiciones farmacéuticas en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o estado patológico.

30 En otro aspecto de la invención, los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse por vía oral en cualquier forma aceptable, tal como un comprimido, un líquido, una cápsula, un polvo y similares. Sin embargo, pueden ser deseables o necesarias otras vías, particularmente si el paciente padece náuseas. Tales otras vías pueden incluir, sin excepción, modos de administración transdérmicos, parenterales, subcutáneos, intranasales, intratecales, intramusculares, intravenosos e intrarrectales. Adicionalmente, pueden diseñarse formulaciones para retardar la liberación del compuesto activo a lo largo de un periodo de tiempo dado, o para controlar cuidadosamente la cantidad de fármaco liberada en un momento dado durante el transcurso de la terapia.

40 Las composiciones farmacéuticas en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, se administran como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Pueden prepararse composiciones destinadas para uso oral según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina, agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria o cereza, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. También pueden fabricarse comprimidos que contienen compuestos descritos en el presente documento en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos mediante métodos conocidos.

50 Los excipientes usados pueden ser, por ejemplo, (1) diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; (2) agentes de granulación y disgregantes tales como almidón de maíz, almidón de patata o ácido algínico; (3) agentes aglutinantes tales como goma tragacanto, almidón de maíz, gelatina o goma arábiga, y (4) agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no recubrirse o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retardar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y, de ese modo, proporcionar una acción sostenida a lo largo de un periodo más prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo en el tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

60 En algunos casos, las formulaciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina dura en las que los compuestos se mezclan con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín. También pueden estar en forma de cápsulas de gelatina blanda en las que los compuestos se mezclan con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

65 Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de una suspensión inyectable estéril. Pueden formularse suspensiones según métodos conocidos usando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Las preparaciones inyectables estériles también pueden ser disoluciones o suspensiones inyectables estériles en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una

5 disolución en 1,3-butanodiol. Convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Con este propósito, puede emplearse cualquier aceite fijo suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos, ácidos grasos (incluyendo ácido oleico), aceites vegetales que se producen de manera natural como aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón, etc., o vehículos grasos sintéticos como oleato de etilo o similares. Pueden incorporarse tampones, conservantes, antioxidantes y similares según se requiera.

10 Los compuestos descritos en el presente documento también pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones pueden prepararse mezclando los compuestos con un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos de polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas normales, pero se licúan y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

15 Los compuestos descritos en el presente documento también pueden administrarse como una formulación o composición oftálmicamente aceptable. Un líquido que es oftálmicamente aceptable se formula de tal manera que puede administrarse por vía tópica al ojo. La comodidad debe maximizarse tanto como sea posible, aunque algunas veces consideraciones de formulación (por ejemplo, estabilidad) pueden requerir una comodidad menor que la óptima. En el caso de que no pueda maximizarse la comodidad, el líquido debe formularse de tal manera que el líquido sea tolerable para el paciente para su uso oftálmico tópico. Adicionalmente, un líquido oftálmicamente aceptable debe o bien acondicionarse para un solo uso, o bien contener un conservante para evitar la contaminación a lo largo de múltiples usos.

20 Para la aplicación oftálmica, con frecuencia se preparan disoluciones o medicamentos usando una solución salina fisiológica como vehículo principal. Las disoluciones oftálmicas deben mantenerse preferiblemente a un pH cómodo con un sistema de tampón apropiado. Las formulaciones también pueden contener conservantes, estabilizadores y tensioactivos farmacéuticamente aceptables convencionales.

25 Los conservantes que pueden usarse en composiciones oftálmicas descritas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercurio y nitrato fenilmercurio. Un tensioactivo útil es, por ejemplo, Tween 80. Del mismo modo, pueden usarse diversos vehículos útiles en las preparaciones oftálmicas descritas en el presente documento. Estos vehículos incluyen, pero no se limitan a, poli(alcohol vinílico), povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, poloxámeros, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y agua purificada.

30 Pueden añadirse agentes de ajuste de la tonicidad según sea necesario o conveniente. Estos incluyen, pero no se limitan a, sales, particularmente cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol y glicerina, o cualquier otro agente de ajuste de la tonicidad oftálmicamente aceptable adecuado.

35 Pueden usarse diversos tampones y medios para ajustar el pH siempre que la preparación resultante sea oftálmicamente aceptable. Por consiguiente, los tampones incluyen tampones de acetato, tampones de citrato, tampones de fosfato y tampones de borato. Pueden usarse ácidos o bases para ajustar el pH de estas formulaciones según sea necesario.

40 En otro aspecto de la invención, una composición oftálmica tal como se describe en el presente documento puede tener componentes usados en las siguientes cantidades indicadas en la tabla 1.

45

Tabla 1

Componente	Cantidad (% en p/v)
principio activo	aproximadamente 0,001-5
conservante	0-0,10
vehículo	0-40
agente de ajuste de la tonicidad	1-10
tampón	0,01-10
agente de ajuste del pH	c.s. pH 4,5-7,5
antioxidante	según sea necesario
tensioactivo	según sea necesario
agua purificada	según sea necesario para llegar al 100%

50 En otras realizaciones, el líquido oftálmicamente aceptable puede formularse para inyección intraocular. Los compuestos descritos en el presente documento pueden formularse como un líquido, una pasta de gel o similares para inyección intraocular. Además, los compuestos pueden formularse en implantes intraoculares de liberación sostenida o liberación controlada que comprenden polímeros biodegradables tales como poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), combinaciones de los mismos y similares.

55 Dado que sujetos individuales pueden presentar una amplia variación en cuanto a gravedad de síntomas y cada

composición tiene sus características terapéuticas únicas, el modo de administración y dosificación precisos empleados para cada sujeto se deja a criterio del médico.

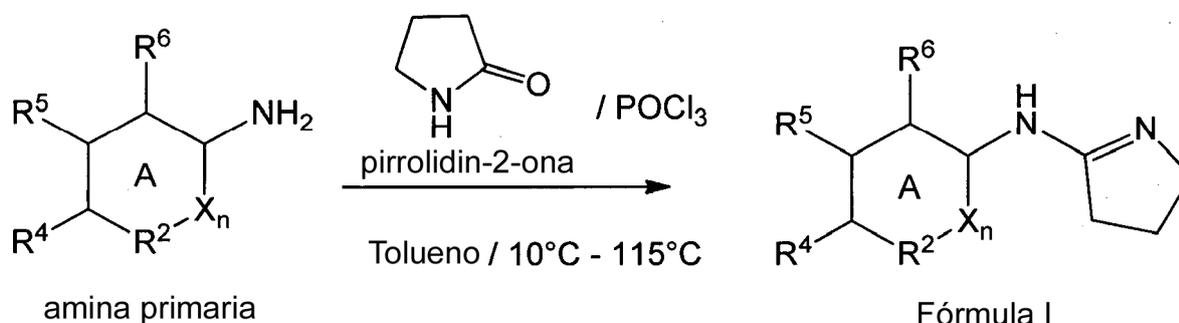
**Detalles experimentales**

5 La presente invención también se refiere a un procedimiento para preparar los compuestos que tienen las fórmulas I, II, III, IV o V.

10 Los esquemas sintéticos expuestos a continuación ilustran cómo pueden prepararse compuestos según la invención. Los expertos en la técnica serán capaces de modificar y/o adaptar de manera rutinaria los siguientes esquemas para sintetizar cualquier compuesto de la invención cubierto por las fórmulas I, II, III, IV o V.

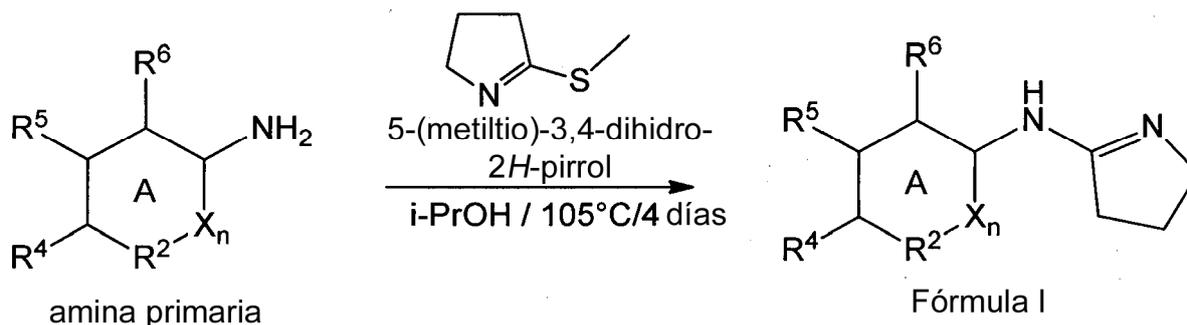
15 Pueden obtenerse pirrol-aminas según los siguientes esquemas generales. La mayoría de las aminas primarias están comercialmente disponibles. En el esquema 1, la amina primaria reacciona con pirrolidin-2-ona en presencia de cloruro de fosforilo para formar la pirrol-amina deseada. El disolvente para esta reacción es tolueno.

**Esquema 1**



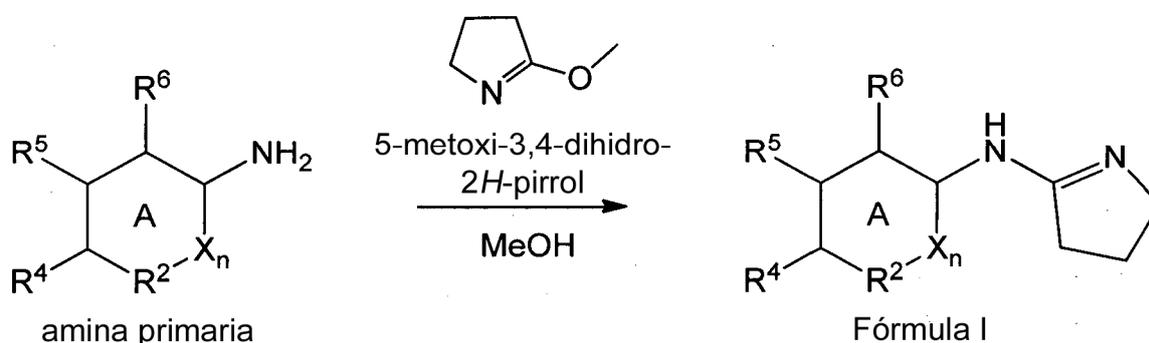
20 En el esquema 2, la amina primaria reacciona con 5-(metiltio)-3,4-dihidro-2H-pirrol en isopropanol para formar la pirrol-amina deseada.

**Esquema 2**



25 En el esquema 3, la amina primaria reacciona con 5-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirrol en metanol para formar la pirrol-amina deseada.

## Esquema 3



Los siguientes ejemplos son solo con propósitos ilustrativos, y no se pretende que sean, ni deben interpretarse como, limitativos de la invención de ninguna manera.

5

Los nombres IUPAC de los compuestos mencionados en los ejemplos se generaron con ACD versión 8.

A menos que se especifique lo contrario en los ejemplos, la caracterización de los compuestos se realiza según los siguientes métodos:

10

Se registran espectros de RMN en un instrumento Varian de 300 MHz y se adquieren a temperatura ambiente. Se facilitan desplazamientos químicos en p.p.m., referenciados o bien con respecto a TMS interno o bien con respecto a la señal de disolvente residual.

15 Todos los reactivos, disolventes, catalizadores para los que no se describe la síntesis se adquieren de proveedores de productos químicos tales como Sigma Aldrich, Fluka, Lancaster, sin embargo algunos productos intermedios de reacción conocidos, para los que se menciona el número de registro CAS (CAS), se prepararon internamente siguiendo procedimientos conocidos.

20 Normalmente, los compuestos de la invención se purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando como sistema de disolventes:  $\text{NH}_3$  7 N en MeOH/DCM.

En los ejemplos se usan las siguientes abreviaturas:

25  $\text{POCl}_3$  cloruro de fosforilo

DCM diclorometano

30 NaOH hidróxido de sodio

MeOH metanol

$\text{CD}_3\text{OD}$  metanol deuterado

35  $\text{NH}_3$  amoníaco

EtOAc acetato de etilo

40 Pd/C paladio sobre carbono

$\text{H}_2\text{SO}_4$  ácido sulfúrico

$\text{Na}_2\text{SO}_4$  sulfato de sodio

45  $\text{Bu}_4\text{NNO}_2$  nitrato de tetrabutilamonio

$\text{Ac}_2\text{O}$  anhídrido trifluoroacético

DMF dimetilformamida

50  $\text{MgSO}_4$  sulfato de magnesio

	EtOAc	acetato de etilo
5	i-PrOH	isopropanol
	Nal	yoduro de sodio
	CDCl <sub>3</sub>	cloroformo deuterado
10	AcOH	ácido acético
	MPLC	cromatografía de líquidos a presión media

## Ejemplo 1

15 N-1-Naftil-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina  
(Compuesto 1)

20 Se añadió lentamente una disolución de POCl<sub>3</sub> (765 mg) en 8 ml de tolueno a una disolución de 2-pirrolidinona (85 g) en 8 ml de tolueno a 10°C. Después, se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una disolución de 1-naftilamina (858 mg) (CAS 134-32-7) en 8 ml de tolueno y se calentó la mezcla a reflujo durante la noche. Se enfrió la mezcla sometida a reflujo hasta temperatura ambiente y se decantó la fase de tolueno. Se disolvió el residuo en agua y DCM acuosos. Se usó NaOH acuoso 5 N para ajustar el pH a alcalino. Se separaron  
25 dos fases y se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a vacío reducido. La cromatografía en columna ultrarrápida (NH<sub>3</sub> 7 N al 2-4% en MeOH/DCM) proporcionó el compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 2,09 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,87 (m, 2H), 7,99 (m, 1H).

30 Los compuestos 2, 3, 4, 5 y 6 se prepararon de una manera similar al método descrito en el ejemplo 1 para el compuesto 1. Los reactivos usados y los resultados obtenidos se presentan a continuación en la tabla 2.

Tabla 2

Número de compuesto	Nombre IUPAC	Material de partida	<sup>1</sup> H-RMN (disolvente) δ ppm
2	N-(2-Metil-1-naftil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina	1-Amino-2-metilnaftaleno (CAS 2246-44-8)	(CD <sub>3</sub> OD) 2,12 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,55 (d, J = 8,21 Hz, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,85 (m, 1H).
3	N-(4-Bromo-1-naftil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina	1-Amino-4-bromonaftaleno (CAS 2298-07-9)	(CD <sub>3</sub> OD) 2,08 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 3,36 (t, J = 6,74 Hz, 2H), 6,90 (d J = 7,91 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 1,17 y 7,30 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 1,17 y 8,20 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,91 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 0,80 y 8,50 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 0,80 y 8,20 Hz, 1H).
4	N-(3,4-Dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-bencimidazol-5-amina	6-Amino-1H-bencimidazol (CAS 934-22-5)	(CD <sub>3</sub> OD) 2,05 (m, 2H), 2,57 (t, J = 7,92 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 6,77 Hz, 2H), 6,90 (dd, J = 8,50 Hz y 1,76 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H).
5	N-(3,4-Dihidro-2H-pirrol-5-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-3-amina	6,7-Dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-3-amina (CAS 178209-29-5)	(CD <sub>3</sub> OD) 7,91 (s a., 1H), 7,34 (s a., 1H), 3,46 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,92 (q, J = 7,4 Hz, 4H), 2,56 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 1,97-2,24 (m, 2H).
6	4-Cloro-N-[(2E)-pirrolidin-2-iliden]-1,5-naftiridin-3-amina	4-Cloro-1,5-naftiridin-3-amina (CAS 930276-73-6)	(CD <sub>3</sub> OD) 8,88-8,99 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 3,46 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,68 (s a., 2H), 2,15 (quin., 2H).

35

## Ejemplo 2

N-(4-Cloro-1-naftil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina

5 (Compuesto 7)

Se añadió lentamente una disolución de  $\text{POCl}_3$  (382 mg) en 8 ml de tolueno a una disolución de 2-pirrolidinona (430 mg) en 8 ml de tolueno a  $10^\circ\text{C}$ . Después, se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una disolución de 4-cloro-1-naftalenamina (CAS 4684-12-2) (533 mg) en 8 ml de tolueno y se calentó la mezcla a reflujo durante la noche. Después se enfrió la mezcla sometida a reflujo hasta temperatura ambiente y se decantó la fase de tolueno. Se disolvió el residuo en agua y DCM acuosos. Se usó NaOH acuoso 5 N para ajustar el pH a alcalino. Se separaron las dos fases resultantes y se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a vacío reducido. La cromatografía en columna ultrarrápida ( $\text{NH}_3$  7 N al 24% en MeOH/DCM) proporcionó el compuesto del título.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2,11 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 3,36 (t, J = 6,74 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 7,91 Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 1,13 y 7,11 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,50 Hz, 1H). Se obtuvo adicionalmente la sal de fumarato del compuesto del título mediante cristalización con ácido fumárico en etanol.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,34 (dd, J = 7,2, 1,9 Hz, 1H), 8,01-8,08 (m, 1H), 7,65-7,79 (m, 3H), 7,41 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,51-3,66 (m, 3H), 3,07 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,28 (dq, 2H). Razón: Base libre:Ácido fumárico = 1:0,5.

20 El compuesto 8 y su sal de fumarato se prepararon de una manera similar al método descrito en el ejemplo 2 para el compuesto 7. El reactivo usado y los resultados obtenidos se presentan a continuación en la tabla 3.

Tabla 3

25

Número de compuesto	Nombre IUPAC	Material de partida	$^1\text{H-RMN}$ (Disolvente) $\delta$ ppm
8	5-Bromo-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)quinoxalin-6-amina	6-Amino-5-bromoquinoxalina (CAS 50358-63-9)	Base libre: ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,54-7,63 (m, 1H), 7,44-7,54 (m, 1H), 6,90 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,36 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,08 (qd, 2H).  Sal de fumarato: ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8,29 (d, J = 7,91 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,91 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 7,67-7,33 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,59 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,29-2,24 (m, 2H).  Base libre:Ácido fumárico = 1:1

## Ejemplo 3

8-Cloro-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)quinolin-7-amina

30 (Compuesto 9)

35 A una mezcla de 2-clorobenceno-1,3-diamina (24 mmol) (CAS 6400-14-2) y NaI (150 mg) en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  al 80% (20 g) se le añadió glicerol (45 g). Se agitó la mezcla a de  $150^\circ\text{C}$  a  $170^\circ\text{C}$  durante 5 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente. Se usó NaOH acuoso 5 N para ajustar el pH a alcalino, que después se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a vacío reducido. La cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc:hexano) proporcionó 7-amino-8-cloroquinolina (800 mg), como un sólido de color amarillo pálido.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,69 (dd, J = 4,4, 1,8 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,14-7,29 (m, 2H).

40 Se añadió lentamente una disolución de  $\text{POCl}_3$  (551 mg) en 8 ml de tolueno a una disolución de 2-pirrolidinona (612 mg) en 8 ml de tolueno a  $10^\circ\text{C}$ . Después, se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una disolución de 7-amino-8-cloroquinolina (760 mg) en 8 ml de tolueno y se calentó la mezcla a reflujo durante dos horas. Después se enfrió la mezcla sometida a reflujo hasta temperatura ambiente y se decantó la fase de tolueno. Se disolvió el residuo en agua y DCM. Se usó NaOH acuoso 5 N para ajustar el pH a alcalino. Se separaron las dos fases y se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a

45

vacio reducido. La cromatografía en columna ultrarrápida (NH<sub>3</sub> 7 N al 2-4% en MeOH/DCM) proporcionó el compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 2,11 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 3,43 (t, J = 6,74 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 4,60 Hz y 8,20 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,70 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 1,76 Hz y 8,20 Hz, 1H), 8,84 (dd, J = 1,47 Hz y 4,40 Hz, 2H).

5

## Ejemplo 4

4-Bromo-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-bencimidazol-5-amina

10 (Compuesto 10)

Se combinó 5-(metiltio)-3,4-dihidro-2H-pirrol (238 mg) con de 1H-bencimidazol-6-amina, 7-bromo (430 mg) (CAS 177843-26-4) en 10 ml de alcohol isopropílico. Se agitó la reacción a reflujo durante 4 días. Después se enfrió la mezcla sometida a reflujo hasta temperatura ambiente y se concentró. La cromatografía en columna ultrarrápida (NH<sub>3</sub> 7 N al 4-6% en MeOH/DCM) proporcionó el compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 2,08 (m, 2H), 2,55 (t, J = 7,92 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 6,74 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H).

Los compuestos 11 a 26 se prepararon de una manera similar al método descrito en el ejemplo 4 para el compuesto 10. Los reactivos usados y los resultados obtenidos se presentan a continuación en la tabla 4.

20

Tabla 4

Número de compuesto	Nombre IUPAC	Material de partida	<sup>1</sup> H-RMN (Disolvente) δ ppm
11	4-Cloro-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-bencimidazol-5-amina	7-Cloro-1H-bencimidazol-6-amina (CAS 177843-29-7)	(CD <sub>3</sub> OD) 2,08 (m, 2H), 2,56 (t, J = 7,92 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 6,74 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H).
12	N-(3,4-Dihidro-2H-pirrol-5-il)-4-metil-1H-bencimidazol-5-amina	7-Metil-1H-bencimidazol-6-amina (CAS 177843-30-0)	(CD <sub>3</sub> OD) 2,09 (m, 2H), 2,62 (t, J = 7,92 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 6,74 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H).
13	7-Cloro-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-bencimidazol-5-amina	1H-Bencimidazol-5-amina, 7-cloro- (CAS 10597-54-3)	(CD <sub>3</sub> OD) 2,06 (m, 2H), 2,61 (t, J = 7,92 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 6,74 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H).
14	N-(3,4-Dihidro-2H-pirrol-5-il)quinoxalin-6-amina	6-Aminoquinoxalina (CAS 6298-37-9)	(CDCl <sub>3</sub> ) 2,28 (m, 2H), 3,10 (t, J = 7,92 Hz, 2H), 3,83 (t, J = 7,33 Hz, 2H), 7,76 (dd, J = 2,45 Hz y 8,64 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,64 Hz, 1H), 8,87 (dd, J = 1,72 Hz y 8,55 Hz, 2H).
15	N-(5,6,7,8-Tetrahidronaftalen-2-il)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina	8-Aminoquanonolina (CAS 2217-41-6)	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,40 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,57 (t, J = 6,0 Hz, 4H), 2,04 (s, 4H), 2,01 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 1,69-1,91 (m, 5H).
16	N-(2,3-Dihidro-1H-inden-4-il)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina	1H-Inden-4-amina, 2,3-dihidro- (CAS 32202-61-2)	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,03-7,14 (m, 1H), 6,89 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,47 (m, 2H), 2,92 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,53 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,93-2,14 (m, 4H).
17	N-(3,4-Dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-indol-5-amina	1H-Indol-5-amina (CAS 5192-03-0)	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,24-7,34 (m, 2H), 7,16 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,39-3,51 (m, 2H), 2,57 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,05 (qd, 2H)
18	N-(3,4-Dihidro-2H-pirrol-5-il)-4-metil-1H-indol-5-amina	1H-Indol-5-amina, 4-metil- (CAS 196205-06-8)	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,11-7,18 (m, 2H), 6,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,37 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,53 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).
19	N-(3,4-Dihidro-2H-pirrol-5-il)-7-metil-1H-indol-5-amina	1H-Indol-5-amina, 7-metil	(CD <sub>3</sub> OD) 7,17 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,67 (s,

		(CAS 90868-09-0)	1H), 6,35 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,45 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,57 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,01 (quin., 2H).
20	7-Bromo-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-indol-5-amina	1H-Indol-5-amina, 7-bromo- (CAS 196205-07-9)	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,25 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,44 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,57 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,03 (quin., 2H).
21	N-(3,4-Dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-indol-6-amina	1H-Indol-6-amina (CAS 5318-27-4)	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,18-7,31 (m, 1H), 7,11 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 3,43-3,56 (m, 2H), 2,58 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,10-2,03 (m, 2H).
22	N-(3,4-Dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-indol-7-amina	1H-Indol-7-amina (CAS 5192-04-1)	(CD <sub>3</sub> OD) 7,22-7,30 (m, 1H), 7,17 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,39 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,07 (quin., 2H).
23	N-1-Benzotien-5-il-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina	Benzo[b]tiofen-5-amina (CAS 20532-28-9)	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,47 (s a., 1H), 7,40 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,20-7,30 (m, 1H), 7,01 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 3,38-3,53 (m, 2H), 2,57 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,07 (qd, 2H).
24	N-1-Benzofuran-5-il-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina	5-Benzofuranamina (CAS 58546-89-7)	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,57 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,20-7,30 (m, 1H), 6,92 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,45 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,06 (quin., 2H).
25	N-(3,4-Dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-indol-4-amina	1H-Indol-4-amina (CAS 5192-23-4)	(CD <sub>3</sub> OD) 6,96-7,18 (m, 3H), 6,63-6,75 (m, 1H), 6,37 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,42 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 1,96-2,18 (m, 2H).
26	N-[(2E)-Pirrolidin-2-iliden]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-amina	3H-Pirrol-2,3-b]piridin-5-amina (CAS 1187421-28-8)	(CD <sub>3</sub> OD) 7,90 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 3,43 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,57 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,03 (quin., 2H).

## Ejemplo 5

N-(3,4-Dihidro-2H-pirrol-5-il)-5-metilquinoxalin-6-amina

5

(Compuesto 27)

Se combinó 5-(metiltio)-3,4-dihidro-2H-pirrol (260 mg) con 5-metil-6-quinoxalinamina (360 mg) (CAS 171102-36-6) en 10 ml de alcohol isopropílico. Se agitó la reacción a reflujo durante 2 días. Después se enfrió la mezcla sometida a reflujo hasta temperatura ambiente y se concentró. La cromatografía en columna ultrarrápida (NH<sub>3</sub> 7 N al 4-6% en MeOH/DCM) proporcionó el compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 2,34 (m, 2H), 2,75 (m, 3H), 3,16 (t, J = 7,92 Hz, 2H), 3,71 (t, J = 7,33 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 8,95 (dd, J = 1,76 Hz y 13,49 Hz, 2H). Se obtuvo adicionalmente la sal de fumarato del compuesto del título mediante cristalización con ácido fumárico a partir de etanol. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,95 (dd, J = 13,5, 1,8 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,66 (s, 2H), 3,72 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,21-2,44 (m, 2H). Base libre:Ácido fumárico= 1:1.

Los compuestos 28 a 31 y sus correspondientes sales de fumarato se prepararon de una manera similar al método descrito en el ejemplo 5 para el compuesto 27. Los reactivos usados y los resultados obtenidos se presentan a continuación en la tabla 5.

20

Tabla 5

Número de compuesto	Nombre IUPAC	Material de partida	<sup>1</sup> H-RMN (Disolvente, δ ppm)
28	N-(3,4-Dihidro-2H-pirrol-5-il)quinolin-7-amina	7-Quinolinamina (CAS 580-19-8)	(CDCl <sub>3</sub> ) 2,09 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,59 (d, J = 1,64 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 1,76 Hz y 8,05 Hz, 1H), 8,81 (dd, J = 1,76 Hz y 4,10 Hz, 2H).
29	N-(3,4-Dihidro-2H-pirrol-5-il)-8-metilquinolin-7-amina	7-Amino-8-metilquinolina (CAS 116632-62-3)	Base libre  (CD <sub>3</sub> OD) 2,33 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 3,71 (t, J = 7,33 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 4,60 Hz y 8,32 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 1,47 Hz y 8,31 Hz, 1H), 8,97 (dd, J = 1,47 Hz y 4,16 Hz, 2H).  Sal de fumarato  (CD <sub>3</sub> OD) 8,97 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,2, 4,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,66 (s, 2H), 3,71 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,17 (s a., 3H), 2,74 (s, 3H), 2,34 (quin., 2H).  Base libre:Ácido fumárico = 1:1
30	N-(3,4-Dihidro-2H-pirrol-5-il)quinolin-8-amina	8-Aminoquanonolina (CAS 578-66-5)	Base libre  (CD <sub>3</sub> OD) 2,33 (m, 2H), 3,22 (t, J = 8,20 Hz, 2H), 3,72 (t, J = 7,33 Hz, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,72 (d J = 7,62 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 1,17 Hz y 7,33 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 1,47 Hz y 8,50 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 1,17 Hz y 8,21 Hz, 1H), 8,97 (dd, 1,76 Hz y 4,40 Hz, 1H).  Sal de fumarato  (CD <sub>3</sub> OD) 8,96 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,99-8,10 (m, 1H), 7,79-7,89 (m, 1H), 7,59-7,77 (m, 2H), 6,67 (s, 2H), 3,72 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 2,33 (quin., 2H).  Base libre:Ácido fumárico = 1:1
31	4-Bromo-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1,3-benzotiazol-5-amina	5-Benzotiazolamina, 4-bromo- (CAS 769-19-7)	Base libre  (CD <sub>3</sub> DO) 9,43 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 3,71 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,23-2,43 (m, 2H).  Sal de fumarato

			(CD <sub>3</sub> DO) 9,43 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 3,71 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,23-2,43 (m, 2H).
			Base libre:Ácido fumárico = 1:1

## Ejemplo 6

N-(3,4-Dihidro-2H-pirrol-5-il)isoquinolin-8-amina

5

(Compuesto 32)

Se combinó 5-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirrol (220 mg) con 8-isoquinolinamina (320 mg) (CAS 23687-27-6) en 10 ml de metanol en presencia de cantidad catalítica de AcOH. Se agitó la reacción a 70°C durante 18 horas. Después se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se concentró. La cromatografía en columna ultrarrápida (NH<sub>3</sub> 7 N al 2-4% en MeOH/DCM) proporcionó el compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 2,33 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,70 (t, J = 3,33 Hz, 2H), 7,72 (dd, J = 0,88 Hz y 7,33 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 7,33 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 0,88 Hz y 5,86 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 5,86 Hz, 1H), 9,39 (d, J = 0,88 Hz, 1H).

## Ejemplo 7

N-[(1S)-2,3-Dihidro-1H-inden-1-il]-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina

20

(Compuesto 33)

A una disolución de 5-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirrol (520 mg) en MeOH (8 ml) se le añadió (1S)-1H-inden-1-amina, 2,3-dihidro (538 mg, 4,04 mmol, CAS 61341-86-4) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 40 h. Después se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se concentró. La cromatografía en columna ultrarrápida (NH<sub>3</sub> 7 N al 5% en MeOH/DCM) proporcionó (S)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina, como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,30-7,39 (m, 5H), 7,13-7,28 (m, 3H), 5,25-5,38 (m, 1H), 3,72 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,91-3,04 (m, 1H), 2,77-2,91 (m, 1H), 2,54-2,72 (m, 1H), 2,35-2,54 (m, 2H), 1,93-2,10 (m, 2H), 1,76-1,91 (m, 1H).

Los compuestos 34 a 37 se prepararon de una manera similar al método descrito en el ejemplo 7 para el compuesto 33. Los reactivos usados y los resultados obtenidos se presentan a continuación en la tabla 6.

Tabla 6

Número de compuesto	Nombre IUPAC	Material de partida	<sup>1</sup> H-RMN (Disolvente) δ ppm
34	N-[(1S)-1,2,3,4-Tetrahidronaftalen-1-il]-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina	1-Naftalenamina, 1,2,3,4-tetrahidro-, (1S)- (CAS 23357-52-0)	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,32-7,40 (m, 1H), 7,13-7,20 (m, 2H), 7,05-7,12 (m, 1H), 4,99 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,73 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,65-2,90 (m, 2H), 2,35-2,54 (m, 2H), 1,73-2,13 (m, 6H).
35	N-(7-Fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina	1H-Inden-1-amina, 7-fluoro-2,3-dihidro (CAS 1071449-14-3)	(CD <sub>3</sub> OD) 7,36 (td, J = 7,8, 5,3 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,93-7,02 (m, 1H), 5,28 (dd, J = 7,6, 4,4 Hz, 1H), 3,79 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,08-3,24 (m, 1H), 2,93-3,05 (m, 1H), 2,83-2,91 (m, 2H), 2,51-2,71 (m, 1H), 2,25 (quin., J = 7,6 Hz, 2H), 2,06-2,18 (m, 1H).
36	N-(3,4-Dihidro-2H-pirrol-5-il)-5-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-amina	2H-1,4-Benzoxazin-6-amina, 3,4-dihidro-5-metilo CAS 850560-41-7	(CD <sub>3</sub> OD) 6,51 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,06-4,14 (m, 2H), 3,35-3,40 (m, 4H), 2,52 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 1,95-2,10 (m, 2H), 1,91 (s, 3H).
37	N-[(1S)-4-Metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina	(S)-4-Metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina CAS 1071448-91-3	(CD <sub>3</sub> OD) 6,96-7,15 (m, 3H), 5,15 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,62 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,86-3,00 (m, 1H), 2,66-2,80 (m, 1H), 2,44-2,62 (m, 3H), 1,91-2,05 (m, 2H), 1,72-1,89 (m, 1H).

## Ejemplo 8

## 4-Metil-N-[(2E)-pirrolidin-2-iliden]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina

5 (Compuesto 38)

10 A una disolución de nitrato de tetrabutilamonio (2,48 g, 8,0 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió anhídrido trifluoroacético (1,68 g, 8,0 mmol) a 0°C en argón. Después, se añadió lentamente 4-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,2 g, 4,42 mmol) (CAS 1227270-73-6) en DCM anhidro (20 ml) a la mezcla de reacción anterior a 0°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 1,5 h. Se extinguió la reacción con agua y se extrajo en diclorometano. Se secó la fase de diclorometano (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se purificó mediante MPLC (carga sólida) usando hexano:EtOAc (8:2), proporcionando 4-metil-5-nitro-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,95 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,64-7,74 (m, 1H), 7,53-7,64 (m, 2H), 7,02 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 2,77 (s, 3H).

15 A una mezcla de 4-metil-5-nitro-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (410 mg, 1,29 mmol) en THF (15 ml) y EtOH (10 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (10% en peso de Pd/C; 45 mg) en argón. Se hidrogenó la mezcla usando un globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. Se purgó la mezcla de reacción con nitrógeno y se filtró a través de una capa de Celite® y se concentró a vacío. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexano:EtOAc (4:6) para obtener 4-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina (370 mg). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,96-8,04 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,53-7,64 (m, 2H), 7,42-7,52 (m, 2H), 6,65 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H).

25 Se calentó una disolución de 4-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina (775 mg, 2,7 mmol) y 5-(metiltio)-3,4-dihidro-2H-pirrol (345 mg) en *i*-PrOH (14 ml) a 105°C durante 3 días. Después se enfrió la mezcla sometida a reflujo hasta temperatura ambiente y se concentró. La cromatografía en columna ultrarrápida (NH<sub>3</sub> 7 N al 4-6% en MeOH/DCM) proporcionó N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-4-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina (180 mg). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,10 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,75 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 2,63 (s, 2H), 2,09 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

30 A una mezcla de N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-4-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina (180 mg) en MeOH (10 ml) se le añadió disolución acuosa de NaOH 5 N (2 ml) y se calentó la mezcla a 80°C durante 4 h. Enfriando hasta temperatura ambiente precipitó un sólido blanco, que se separó por filtración. Se añadió gel de sílice al filtrado y se concentró. Se purificó este material usando cromatografía en columna de gel de sílice (NH<sub>3</sub> 7 N al 5% en MeOH/DCM), proporcionando el compuesto del título (43 mg). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,75 (s, 1H), 7,29 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,38 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,08 (quin., J = 7,4 Hz, 2H).

## Ejemplo 9

40 Actividad *in vitro*

Los compuestos descritos en el presente documento se sometieron a prueba para determinar la actividad alfa adrenérgica usando un ensayo de lector de placas de obtención de imágenes fluorométricas (FLIPR) (Princen *et al.*, 45 2003, Cytometry Part A. 51, págs. 35-45). Se cargaron células en un lector de placas con un indicador colorante de Ca<sup>2+</sup> y se incubaron con diversos compuestos. Este ensayo es adecuado para monitorizar la movilización de Ca<sup>2+</sup> intracelular a partir de lecturas fluorescentes para evaluar agonistas de receptores. La actividad de los compuestos se expresa como CE<sub>50</sub> (concentración nanomolar que provoca una respuesta semimáxima) y su eficacia relativa en comparación con un agonista completo convencional (véase la tabla 7 a continuación). Los compuestos descritos en 50 el presente documento activan receptores alfa adrenérgicos.

Tabla 7

Potencia (nM); eficacia (CE<sub>50</sub>); n/a: no disponible.

Número compuesto	Nombre IUPAC	Alfa 2A	Alfa 2B	Alfa 2C
1	N-1-Naftil-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina	61 (0,81)	30 (0,16)	5 (0,88)
2	N-(2-Metil-1-naftil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina	733 (0,61)	145 (0,18)	368 (0,85)
3	N-(4-Bromo-1-naftil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina	n/a	700 (0,15)	833 (0,85)
4	N-(3,4-Dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-bencimidazol-5-amina	n/a	714 (0,19)	142 (1,06)
5	N-(3,4-Dihidro-2H-pirrol-5-il)-6,7-dihidro-5H-	n/a	n/a	1282

ES 2 756 499 T3

	ciclopenta[b]piridin-3-amina			(0,86)
6	4-Cloro-N-[(2E)-pirrolidin-2-iliden]-1,5-naftiridin-3-amina	n/a	n/a	2597 (0,59)
7	N-(4-Cloro-1-naftil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina	n/a	1070 (0,33)	672 (0,84)
8	5-Bromo-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)quinoxalin-6-amina	1069 (0,81)	2203 (0,21)	1051 (0,82)
9	8-Cloro-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)quinolin-7-amina	429 (1)	1049 (0,38)	218 (0,97)
10	4-Bromo-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-bencimidazol-5-amina	3 (1)	90 (0,76)	1,5 (0,94)
11	4-Cloro-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-bencimidazol-5-amina	216 (0,98)	513 (0,69)	35 (1)
12	N-(3,4-Dihidro-2H-pirrol-5-il)-4-metil-1H-bencimidazol-5-amina	203 (1)	510 (0,86)	58 (1)
13	7-Cloro-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-bencimidazol-5-amina	n/a	1838 (0,35)	435 (0,98)
14	N-(3,4-Dihidro-2H-pirrol-5-il)quinoxalin-6-amina	n/a	n/a	2737 (0,66)
15	N-(5,6,7,8-Tetrahidronaftalen-2-il)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina	n/a	293 (0,14)	37 (0,93)
16	N-(2,3-Dihidro-1H-inden-4-il)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina	n/a	n/a	123 (0,85)
17	N-(3,4-Dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-indol-5-amina	n/a	10 (0,15)	9 (0,9)
18	N-(3,4-Dihidro-2H-pirrol-5-il)-4-metil-1H-indol-5-amina	n/a	39 (0,18)	69 (0,9)
19	N-(3,4-Dihidro-2H-pirrol-5-il)-7-metil-1H-indol-5-amina	n/a	142 (0,29)	12 (0,85)
20	7-Bromo-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-indol-5-amina	n/a	79 (0,61)	12 (0,95)
21	N-(3,4-Dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-indol-6-amina	n/a	n/a	280 (0,75)
22	N-(3,4-Dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-indol-7-amina	n/a	n/a	2161 (0,61)
23	N-1-Benzotien-5-il-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina	n/a	n/a	89 (0,66)
24	N-1-Benzofuran-5-il-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina	n/a	n/a	630 (0,51)
25	N-(3,4-Dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-indol-4-amina	115 (0,7)	152 (0,42)	<10 (0,99)
26	N-[(2E)-Pirrolidin-2-iliden]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-amina	118 (0,85)	17 (0,96)	6 (0,97)
27	Fumarato de N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-5-metilquinoxalin-6-amina	121 (0,89)	n/a	16 (0,9)
28	N-(3,4-Dihidro-2H-pirrol-5-il)quinolin-7-amina	n/a	n/a	104 (0,96)
29	N-(3,4-Dihidro-2H-pirrol-5-il)-8-metilquinolin-7-amina	6 (0,98)	80 (0,2)	<1 (1)
30	N-(3,4-Dihidro-2H-pirrol-5-il)quinolin-8-amina	n/a	n/a	2974 (0,71)
31	4-Bromo-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1,3-benzotiazol-5-amina	96 (,98)	117 (,76)	25 (,92)
32	N-(3,4-Dihidro-2H-pirrol-5-il)isoquinolin-8-amina	n/a	n/a	643 (0,95)
33	N-[(1S)-2,3-Dihidro-1H-inden-1-il]-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina	n/a	n/a	281 (0,68)
34	N-[(1S)-1,2,3,4-Tetrahidronaftalen-1-il]-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina	n/a	163 (0,43)	221 (0,8)
35	N-(7-Fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina	n/a	618 (0,44)	560 (0,87)
36	N-(3,4-Dihidro-2H-pirrol-5-il)-5-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-amina	583 (0,68)	579 (0,77)	327 (0,87)
37	N-[(1S)-4-Metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-	272	21	58

	3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina	(0,43)	(0,9)	(0,94)
38	4-Metil-N-[(2E)-pirrolidin-2-ilideno]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina	555 (0,79)	n/a	22 (0,9)

Ejemplo 10

Examen de compuestos de presión intraocular *in vivo*

5

Los animales experimentales usados fueron conejos Dutch-Belted machos normotensos de más de 6 meses de edad (n=4/compuesto/dosis examinada). Se administró por vía tópica una única gota (50 µl) de la formulación de fármaco, que produjo el 0,15% o el 1,0% del metabolito activo, mediante pipeta en el ojo derecho (ojo tratado) aproximadamente a las 0700 horas. Se midió la presión intraocular (PIO) de los conejos (ojos tratados y sin tratar) 0

10

horas antes y a las 0,5, 1, 2, 3, 4, 6 y 8 horas después de la administración tópica del colirio. Se usó la PIO en el momento de la administración del colirio (0 horas) como valor de nivel inicial. Antes de las mediciones tonométricas, se administró proparacaína al 0,05% (50 µl) a cada ojo. Se obtuvieron medidas de PIO tonométricas con un neumómetro Mentor. Además, se enmascararon todos los estudios. Se dejó al menos 1 semana de tiempo de lavado para cada conejo entre dosificaciones. Se examinaron todos los animales para determinar la sedación, la irritación ocular y los cambios en el diámetro de la pupila a lo largo del transcurso de los experimentos. Los

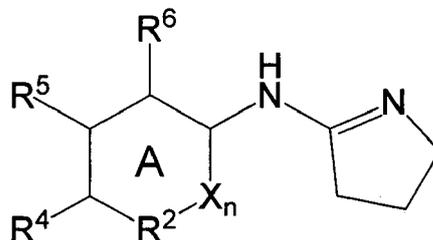
15

compuestos 9, 10, 11, 12, 27, 29 muestran un potencial en la disminución de la PIO. En este ensayo, el compuesto 10 disminuyó la PIO aproximadamente un 35%.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la fórmula I, sus enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos

5



Fórmula I

en la que:

10

n es 0 ó 1;

A es un anillo aromático o no aromático;

15

X es N, N-R<sup>1</sup>, CH-R<sup>1</sup>, C-R<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o halógeno;

20

R<sup>2</sup> es N, N-R<sup>3</sup>, CH-R<sup>3</sup>, C-R<sup>3</sup>, O o S;

R<sup>3</sup> es H, halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>4</sup> es halógeno, H, alquilo C<sub>1-6</sub> o parte de un anillo como heteroátomo (O, S, N) o como C;

25

R<sup>5</sup> es un heteroátomo (S, N) o es un C y forma siempre parte de un anillo;

R<sup>6</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno o forma parte de un anillo como heteroátomo (O, S, N) o como C;

30

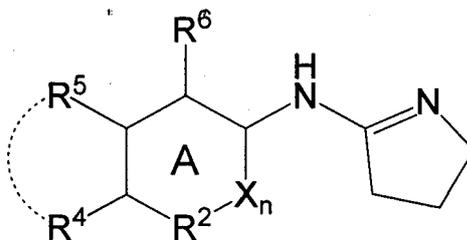
R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> pueden formar un anillo carbo o heterocíclico de 5 ó 6 miembros, aromático o no aromático, opcionalmente sustituido con de 1 a 2 alquilos C<sub>1-6</sub> o con de 1 a 2 halógenos y está directamente unido al resto de la molécula; o

35

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden formar un anillo carbo o heterocíclico de 5 ó 6 miembros, aromático o no aromático, opcionalmente sustituido con de 1 a 2 alquilos C<sub>1-6</sub> o de 1 a 2 halógenos y está directamente unido al resto de la molécula;

excepto (+/-) 3,4-dihidro-N-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-2H-pirrol-5-amina.

2. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula II



Fórmula II

40

en la que:

45

n es 1;

A es un anillo aromático;

X es C-R<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> es H;

R<sup>2</sup> es N o C-R<sup>3</sup>;

R<sup>3</sup> es H, halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

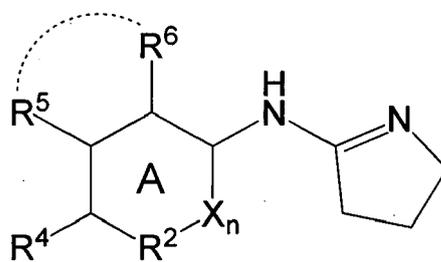
R<sup>4</sup> forma parte de un anillo como heteroátomo (O, S, N) o como C;

R<sup>5</sup> es un heteroátomo (N) o es un C y forma siempre parte de un anillo;

R<sup>6</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o halógeno; y

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> forman un anillo carbo o heterocíclico de 5 ó 6 miembros, aromático o no aromático, opcionalmente sustituido con de 1 a 2 alquilos C<sub>1-6</sub> o de 1 a 2 halógenos y está directamente unido al resto de la molécula.

3. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula III



Fórmula III

en la que:

n es 1;

A es un anillo aromático;

X es C-R<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sup>2</sup> es N o C-R<sup>3</sup>;

R<sup>3</sup> es H, halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

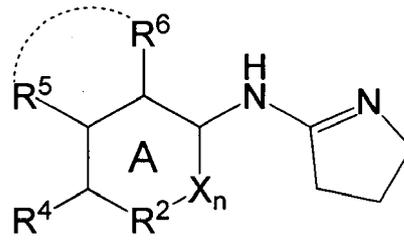
R<sup>4</sup> es halógeno o H;

R<sup>5</sup> es un heteroátomo (N) o C y forma siempre parte de un anillo;

R<sup>6</sup> forma parte de un anillo como heteroátomo (N) o como C;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden formar un anillo carbo o heterocíclico de 5 ó 6 miembros, aromático o no aromático, opcionalmente sustituido con de 1 a 2 alquilos C<sub>1-6</sub> o de 1 a 2 halógenos y está directamente unido al resto de la molécula.

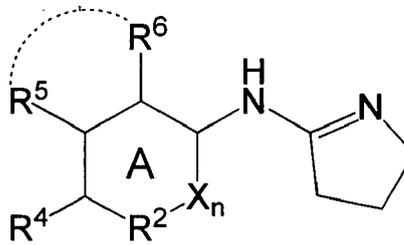
4. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula IV



Fórmula IV

en la que:

- 5 n es 0;
- A es un anillo no aromático;
- 10 R<sup>2</sup> es CH-R<sup>3</sup>;
- R<sup>3</sup> es H;
- R<sup>4</sup> es H;
- 15 R<sup>5</sup> es C y forma siempre parte de un anillo;
- R<sup>6</sup> forma parte de un anillo como C; y
- 20 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden formar un anillo carbocíclico aromático de 6 miembros directamente unido al resto de la molécula.
5. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula V



Fórmula V

- 25 en la que
- n es 1;
- 30 A es un anillo no aromático;
- X es CH-R<sup>1</sup>;
- R<sup>1</sup> es H;
- 35 R<sup>2</sup> es CH-R<sup>3</sup>;
- R<sup>3</sup> es H;
- 40 R<sup>4</sup> es H;
- R<sup>5</sup> es C y forma siempre parte de un anillo;
- 45 R<sup>6</sup> forma parte de un anillo como C; y
- R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden formar un anillo carbocíclico aromático de 6 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub> o halógeno y está directamente unido al resto de la molécula;

excepto (+/-) 3,4-dihidro-N-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-2H-pirrol-5-amina.

6. Compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

N-1-naftil-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina;

N-(2-metil-1-naftil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina;

N-(4-bromo-1-naftil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina;

N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-bencimidazol-5-amina;

N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-3-amina;

4-cloro-N-[(2E)-pirrolidin-2-iliden]-1,5-naftiridin-3-amina;

fumarato de N-(4-cloro-1-naftil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina;

N-(4-cloro-1-naftil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina;

fumarato de 5-bromo-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)quinoxalin-6-amina;

5-bromo-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)quinoxalin-6-amina;

8-cloro-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)quinolin-7-amina;

4-bromo-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-bencimidazol-5-amina;

4-cloro-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-bencimidazol-5-amina;

N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-4-metil-1H-bencimidazol-5-amina;

7-cloro-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-bencimidazol-5-amina;

N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)quinoxalin-6-amina;

N-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina;

N-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina;

N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-indol-5-amina;

N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-4-metil-1H-indol-5-amina;

N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-7-metil-1H-indol-5-amina;

7-bromo-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-indol-5-amina;

N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-indol-6-amina;

N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-indol-7-amina;

N-1-benzotien-5-il-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina;

N-1-benzofuran-5-il-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina;

N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-indol-4-amina;

N-[(2E)-pirrolidin-2-iliden]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-amina;

fumarato de N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-5-metilquinoxalin-6-amina;

N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-5-metilquinoxalin-6-amina;

N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)quinolin-7-amina;

- N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-8-metilquinolin-7-amina;  
 fumarato de N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-8-metilquinolin-7-amina;  
 5 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)quinolin-8-amina;  
 fumarato de 4-bromo-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1,3-benzotiazol-5-amina;  
 10 4-bromo-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1,3-benzotiazol-5-amina;  
 fumarato de N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)isoquinolin-8-amina;  
 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)isoquinolin-8-amina;  
 15 N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina;  
 N-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina;  
 20 N-(7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina;  
 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-5-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-amina;  
 N-[(1S)-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina;  
 25 4-metil-N-[(2E)-pirrolidin-2-iliden]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-amina.
7. Compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:
- 30 N-1-naftil-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina;  
 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-bencimidazol-5-amina;  
 4-bromo-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-bencimidazol-5-amina;  
 35 N-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina;  
 N-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina;  
 40 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-indol-5-amina;  
 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-4-metil-1H-indol-5-amina;  
 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-7-metil-1H-indol-5-amina;  
 45 7-bromo-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-indol-5-amina;  
 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-indol-6-amina;  
 50 N-1-benzotien-5-il-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina;  
 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-indol-4-amina;  
 N-[(2E)-pirrolidin-2-iliden]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-amina;  
 55 fumarato de N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-5-metilquinoxalin-6-amina;  
 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-5-metilquinoxalin-6-amina;  
 60 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)quinolin-7-amina;  
 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-8-metilquinolin-7-amina;  
 fumarato de N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-8-metilquinolin-7-amina;  
 65 fumarato de 4-bromo-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1,3-benzotiazol-5-amina;

- 4-bromo-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1,3-benzotiazol-5-amina;  
 N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina;  
 5 N-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina.
8. Compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:
- 10 4-bromo-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-bencimidazol-5-amina;  
 N-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina;  
 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-indol-5-amina;  
 15 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-4-metil-1H-indol-5-amina;  
 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-7-metil-1H-indol-5-amina;  
 20 7-bromo-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1H-indol-5-amina;  
 N-1-benzotien-5-il-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina;  
 fumarato de N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-8-metilquinolin-7-amina;  
 25 fumarato de 4-bromo-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1,3-benzotiazol-5-amina;  
 4-bromo-N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-1,3-benzotiazol-5-amina;  
 30 N-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-8-metilquinolin-7-amina.
9. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según cualquier reivindicación anterior.
10. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 para su uso en un método para el tratamiento de una  
 35 enfermedad o un estado que responde al tratamiento mediante la modulación de un receptor alfa  
 adrenérgico, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente  
 eficaz del compuesto,  
 40 en el que la enfermedad o el estado se selecciona del grupo que consiste en dolor crónico, dolor visceral,  
 dolor neuropático, alodinia y combinaciones de los mismos, o  
 en el que la enfermedad o el estado se selecciona del grupo que consiste en estados dermatológicos,  
 eritema cutáneo (enrojecimiento) e inflamación, rosácea, acné, psoriasis, o  
 45 en el que la enfermedad o el estado se selecciona del grupo que consiste en glaucoma, presión intraocular  
 elevada, neuropatía óptica, dolor de córnea, retinopatía diabética y enfermedad de sequedad ocular, o  
 en el que la enfermedad o el estado es enfermedad inflamatoria del intestino.