

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

P-3201

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIAS
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-004130-00006-0000

Fecha: 2013-02-14 15:53:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 157

Re: Expediente No. **12.004.130** ✓
Solicitud de patente a nombre de **THERAVANCE, INC.**

Yo, DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de **THERAVANCE, INC.**, domiciliada en California, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, me permito informar lo siguiente:

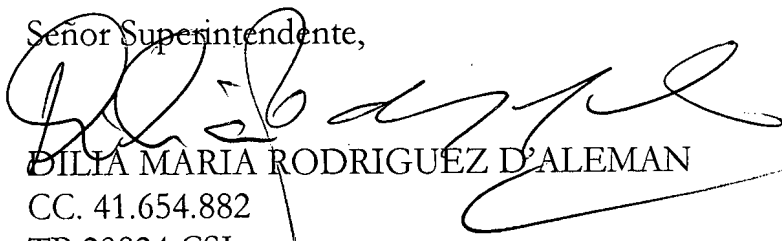
Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial una nueva descripción y un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual no extiende el alcance de la solicitud como se presenta originalmente.

Se han realizado las siguientes modificaciones:

- Se corrige la antigua página 23, nueva página 18, para cambiar la frase "... fórmula VIa y VIb..." por "... fórmula XIa y XIb...", para estar acorde a las figuras;
- Se corrige la antigua página 36, nueva página 28, para cambiar la frase "... compuestos de fórmula VII..." por "...compuestos de fórmula XI..." para estar acorde a la figura;
- Se corrige la antigua página 36, nueva página 28, para cambiar la frase "... compuestos de fórmula V..." por "...compuestos de fórmula XI..." para estar acorde a la figura;
- Se corrige la antigua página 132, nueva página 100, para cambiar la frase "...de fórmula VIa..." por "...de fórmula XIa..." para estar acorde a la figura;
- Se corrige la reivindicación 7 para cambiar "-NO" por "-NO₂".

Para este efecto, me permito acompañar el recibo de pago No. 13-0010200 del 01 de febrero de 2013, con el cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente en relación con su capítulo reivindicatorio.

Señor Superintendente,


DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
CC. 41.654.882
TP 20824 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

000001

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

THERAVANCE, INC.

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	901 Gateway Boulevard, South San Francisco, California 94080	SAN FRANCISCO
Dirección electrónica		No. Fax
		Número telefónico

☐

Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

RODRÍGUEZ D'ALEMAN DILIA MARÍA

C.C. 41.654.882

20824 CSJ

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 11 No. 86-53, Piso 6, Bogotá D.C., Colombia		Bogotá D.C.
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
info@clarkemodet.com.co	6350824	6181088

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

000002

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No. 12-004.130

Aparece _____

Debe ser _____

Modificación:

☒ Modificación al capítulo reivindicatorio.
Se presenta nuevo capítulo reivindicatorio.

☒ Modificación al capítulo descriptivo.
Se presenta nueva descripción.

☐ Modificación al capítulo descriptivo.

☐ Modificación al resumen.

☐ Modificación a los dibujos.

5. Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación.

☐ Poder, si fuere el caso.

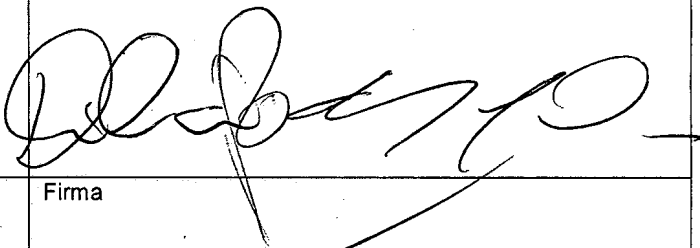
☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma

DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

Nombre y apellidos



Firma

C.C. 41.654.882

Tarjeta Profesional 20824 CSJ

P-3201

notificaciones@clarkemodet.com.co

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
-/-

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0010200
		Bogotá D.C., Febrero 01 de 2013 - 08:58:09

RECIBIDO DE : CLARKE MODET	NI 830.008.643
----------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	545480025	31/01/2013	51.827.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	SOLICITUD MODIFICACIONES CAMBIO SOLICITANTE POR CESION	125.000.00
			\$125.000.00

SON: **CIENTO VEINTICINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-004130- -00006-0000

Fecha: 2013-02-14 15:53:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 157

000003

COMPUESTOS DE 3-FENOXIMETILPIRROLIDINA

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de 3-fenoximetilpirrolidina con actividad como inhibidores de la recaptación de la serotonina (5-HT) y de norepinefrina (NE). La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, con procesos y con intermediarios para la preparación de estos compuestos y con métodos para usar estos compuestos para tratar un trastorno de dolor, tal como el dolor neuropático y otras dolencias.

Estado de la técnica

El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable que se asocia con daño real o potencial en el tejido, o que se describe en términos de dicho daño (International Association for the Study of Pain, Pain Terminology). El dolor crónico persiste más allá del dolor agudo o más allá del tiempo esperado para que sane una herida (American Pain Society. "Pain Control in the Primary Care Setting", 2006:15). El dolor neuropático es el dolor que es iniciado o provocado por una lesión primaria o por una disfunción en el sistema nervioso. El dolor neuropático periférico ocurre cuando la lesión o la disfunción afectan el sistema nervioso periférico, mientras que el dolor neuropático central ocurre cuando la lesión o la disfunción afectan al sistema nervioso central. (IASP).

Actualmente se emplean diversos tipos de agentes terapéuticos para tratar el dolor neuropático, entre los que se incluyen, por ejemplo, los antidepresivos tricíclicos (TCAs), los inhibidores de la recaptación de la serotonina y de la norepinefrina (SNRI), los ligandos de canales de calcio (por ejemplo, gabapentina y pregabalina), la lidocaína tópica y los agonistas opiáceos (por ejemplo, morfina, oxycodona, metadona, levorfanol y tramadol). Sin embargo, el dolor neuropático puede ser muy difícil de tratar, y en el mejor de los casos, no más de entre 40 y 60% de los pacientes presentan un alivio parcial del dolor (R. H. Dworkin *et al.* (2007) *Pain* 132:237-251 en 247). Más aun, todos los agentes terapéuticos que se usan actualmente para tratar el dolor neuropático tienen diversos efectos colaterales (por ejemplo, náuseas, sedación, mareos y somnolencia) que pueden

000004

limitar su efectividad en algunos pacientes (Dworkin *et al. supra* en 241).

Los SNRI, como la duloxetina y la venlafaxina, frecuentemente se usan como terapia de primera línea para tratar el dolor neuropático. Estos agentes inhiben la recaptación de la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) y de la norepinefrina (NE) al unirse a los transportadores de serotonina y de norepinefrina (SERT y NET, respectivamente). Sin embargo, tanto la duloxetina y como la venlafaxina presentan una afinidad mayor por el SERT que por el NET (Vaishnavi *et al.* (2004) *Biol. Psychiatry* 55(3):320-322).

En estudios preclínicos se había postulado que la inhibición del SERT y del NET podría ser necesaria para obtener un tratamiento del dolor neuropático y de otros estados de dolor crónico (Jones *et al.* (2006) *Neuropharmacology* 51(7-8):1172-1180; Vickers *et al.* (2008) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18:3230-3235; Fishbain *et al.* (2000) *Pain Med.* 1(4):310-316; y Mochizucki (2004) *Human Psychopharmacology* 19:S15-S19) con una eficacia máxima. Sin embargo, en estudios clínicos se estableció que la inhibición del SERT está relacionada con náuseas y con otros efectos colaterales (Greist *et al.* (2004) *Clin. Ther.* 26(9):1446-1455). Por consiguiente, se espera que los agentes terapéuticos que tengan una afinidad más balanceada por el SERT y por el NET o una afinidad por el NET ligeramente mayor sean particularmente útiles para tratar el dolor crónico, con la producción simultánea de menos efectos colaterales, tales como las náuseas.

Por ende, existe la necesidad de nuevos compuestos que sean útiles para tratar el dolor crónico, tal como el dolor neuropático. En particular, existe la necesidad de nuevos compuestos que sean útiles para tratar el dolor crónico y que presenten efectos colaterales reducidos, tales como las náuseas. También existe la necesidad de nuevos compuestos de acción dual que inhiban el SERT y el NET con gran afinidad (por ejemplo, con un $pIC_{50} \geq 8,0$ o con una $K_i \leq 10$ nM) y que presenten una inhibición balanceada (por ejemplo, con una relación entre las K_i de unión al SERT/NET de entre 0,1 y 100).

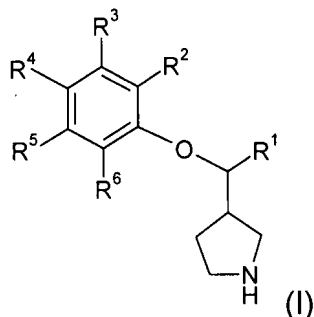
SUMARIO DE LA INVENCION

En la presente invención se proveen nuevos compuestos, de los cuales se ha descubierto que poseen actividad de inhibición de la recaptación de la

000005

serotonina y actividad de inhibición de la recaptación de norepinefrina. Por lo tanto, se espera que los compuestos de la invención sean útiles y ventajosos como agentes terapéuticos para las enfermedades y los trastornos que pueden ser tratados inhibiendo los transportadores de serotonina y/o de norepinefrina, tales como el dolor neuropático.

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



en donde:

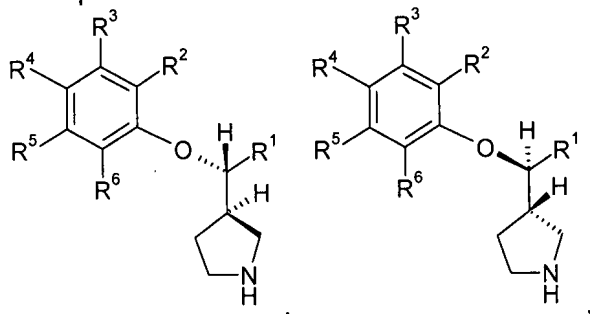
R^1 se selecciona entre $-C_{2-6}$ alquilo, $-C_{3-8}$ cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 átomos de flúor, $-C_{2-6}$ alquenilo, y $-C_{3-6}$ alquinilo;

R^2 a R^6 se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno, halo, $-C_{1-6}$ alquilo, $-CF_3$, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-CN$, $-C(O)-C_{1-6}$ alquilo, $-S-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{3-8}$ cicloalquilo, y $-NO_2$; o R^4 y R^5 se toman juntos para formar $-CH=CH-CH=CH-$; o R^5 y R^6 se toman juntos para formar $-CH-CH=CH-CH-$;

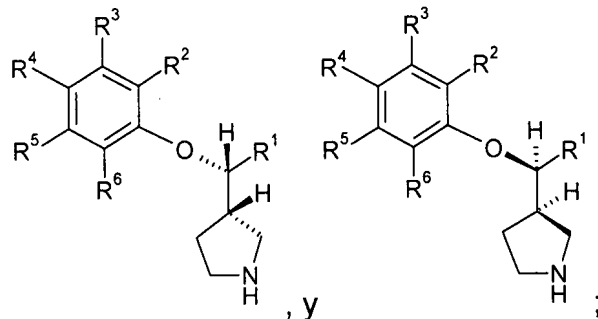
con la salvedad de que cuando R^1 es etilo, R^2 es flúor, R^4 es cloro, R^5 es hidrógeno, y R^6 es hidrógeno, luego R^3 no es flúor o cloro;

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

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



0000006



o que están enriquecidos en una forma estereoisomérica que tiene dicha configuración.

Aun otro aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención. Dichas composiciones opcionalmente pueden contener otros agentes activos, tales como agentes anti-Alzheimer, anticonvulsivos, antidepresivos, agentes anti-Parkinson, inhibidores duales de la recaptación de la serotonina-norepinefrina, agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la recaptación de norepinefrina, agonistas opiáceos, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, bloqueadores de canales de sodio, simpatolíticos y combinaciones de los anteriores. Por consiguiente, en aún otro aspecto de la invención, una composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención, un segundo agente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Otro aspecto de la invención se refiere a una combinación de agentes activos que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente activo. Los compuestos de la invención pueden formularse junto con el o los agentes adicionales, o separados de ellos. Cuando se los formula por separado, puede incluirse un vehículo farmacéuticamente aceptable con el o los agentes adicionales. De esta manera, aún otro aspecto de la invención se refiere a una combinación de composiciones farmacéuticas que comprende una primera composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de éste y un primer vehículo farmacéuticamente aceptable, y una segunda composición farmacéutica, que comprende un segundo agente activo y un segundo vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención también se refiere a un conjunto de componentes que contiene dichas composiciones farmacéuticas, por ejemplo, donde la primera y la segunda composiciones farmacéuticas son composiciones farmacéuticas separadas.

000007

Los compuestos de la invención poseen actividad de inhibición de la recaptación de la serotonina y actividad de inhibición de la recaptación de norepinefrina, por lo que se espera que sean útiles como agentes terapéuticos para tratar pacientes que sufran una enfermedad o un trastorno que pueda tratarse mediante la inhibición de los transportadores de serotonina y/o de norepinefrina. De esta manera, un aspecto de la invención se refiere a un método para tratar un trastorno de dolor, tal como el dolor neuropático; un trastorno depresivo, tal como la depresión; un trastorno afectivo, tal como un trastorno de ansiedad; el trastorno de hiperactividad con déficit de atención; un trastorno cognitivo, tal como la demencia; la incontinencia urinaria provocada por el estrés; la obesidad; o los síntomas vasomotores asociados con la menopausia, que comprende administrarle al paciente una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de la invención.

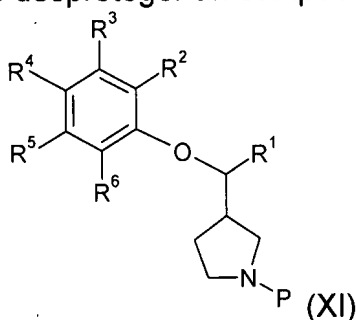
Aun otro aspecto de la invención se refiere a un método para inhibir la recaptación de la serotonina en un mamífero, que comprende administrarle al mamífero una cantidad de un compuesto de la invención que sea capaz de inhibir el transportador de serotonina. aún otro aspecto de la invención se refiere a un método para inhibir la recaptación de norepinefrina en un mamífero, que comprende administrarle al mamífero una cantidad de un compuesto de la invención que sea capaz de inhibir el transportador de norepinefrina. Un aspecto adicional de la invención se refiere a un método para inhibir la recaptación de la serotonina y la recaptación de norepinefrina en un mamífero, que comprende administrarle al mamífero una cantidad de un compuesto de la invención que sea capaz de inhibir el transportador de norepinefrina y una cantidad capaz de inhibir el transportador de serotonina.

Como los compuestos de la invención poseen actividad de inhibición de la recaptación de la serotonina y actividad de inhibición de la recaptación de norepinefrina, estos compuestos también son útiles como herramientas de investigación. Por consiguiente, un aspecto de la invención se refiere a un método para usar un compuesto de la invención como herramienta de investigación, que comprende llevar a cabo un ensayo biológico usando un compuesto de la

000000

invención. Los compuestos de la invención también pueden usarse para evaluar nuevos compuestos químicos. Por lo tanto, otro aspecto de la invención se refiere a un método para evaluar un compuesto de prueba en un ensayo biológico, que comprende (a) llevar a cabo un ensayo biológico con un compuesto de prueba para proveer un primer valor de ensayo; (b) llevar a cabo el ensayo biológico con un compuesto de la invención para proveer un segundo valor de ensayo, donde el paso (a) se pone en práctica antes del paso (b), después de dicho paso o de manera concurrente con él; y (c) comparar el primer valor de ensayo del paso (a) con el segundo valor de ensayo del paso (b). Los ejemplos de ensayos biológicos incluyen un ensayo de recaptación de la serotonina y un ensayo de recaptación de norepinefrina. aún otro aspecto de la invención se refiere a un método para estudiar un sistema biológico o una muestra que comprende transportadores de serotonina, transportadores de norepinefrina o ambos, donde el método comprende (a) poner en contacto el sistema biológico o la muestra con un compuesto de la invención; y (b) determinar los efectos causados por el compuesto sobre el sistema biológico o sobre la muestra.

La invención también se refiere a procesos e intermediarios útiles para preparar los compuestos de la invención. Por consiguiente, un aspecto de la invención se refiere a un proceso para preparar compuestos de fórmula I, en donde el proceso comprende desproteger un compuesto de la fórmula XI



o una sal de éste, en donde P es un grupo protector de amino, para proveer los compuestos de fórmula I, en donde R¹ y R²⁻⁶ son como se los definió para la fórmula I. En otros aspectos, la invención se refiere a nuevos intermediarios que pueden usarse en dichos procesos.

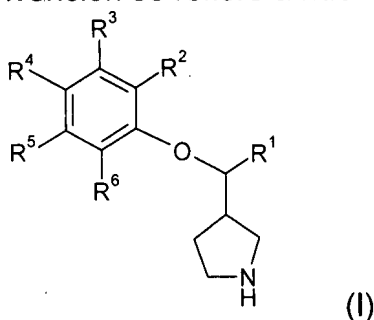
Aun otro aspecto de la invención se refiere a el uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento, especialmente para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento de trastornos de dolor, de

000079

trastornos depresivos, de trastornos afectivos, del trastorno de hiperactividad con déficit de atención, de trastornos cognitivos, de la incontinencia urinaria provocada por el estrés, para inhibir la recaptación de la serotonina en un mamífero o para inhibir la recaptación de norepinefrina en un mamífero. aún otro aspecto de la invención se refiere a el uso de un compuesto de la invención como herramienta de investigación. En la presente se describen otros aspectos y realizaciones de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

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



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

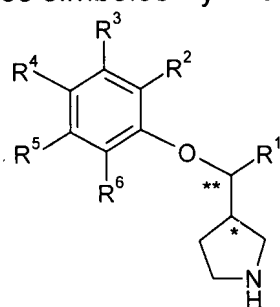
Como se lo usa en la presente, el término "compuesto de la invención" incluye a todos los compuestos que están abarcados por la fórmula I tales como las especies contenidas en la fórmula Ia-Id, II-IV y todas las otras subespecies de dichas fórmulas. Además, cuando el compuesto de la invención contiene un grupo ácido o básico (por ejemplo, grupos aminos o carboxilos), el compuesto puede existir como una base libre, ácido libre, o en diferentes formas de sal. Todas dichas formas de sal están incluidas dentro del alcance de la invención. Por lo tanto, las personas con experiencia en el arte reconocerán que una referencia a un compuesto de la presente, por ejemplo, una referencia a un "compuesto de la invención" o a un "compuesto de la fórmula I" incluye a un compuesto de la fórmula I como así también a sales farmacéuticamente aceptables de ese compuesto a menos que se indique de otro modo. Más aun, los solvatos de los compuestos de fórmula I están incluidos dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de fórmula I contienen al menos dos centros quirales y por lo tanto, estos compuestos se pueden preparar y usar en diferentes formas estereoisoméricas. Por consiguiente, la invención también se refiere a mezclas racémicas, estereoisómeros puros (por ejemplo, enantiómeros o

000010

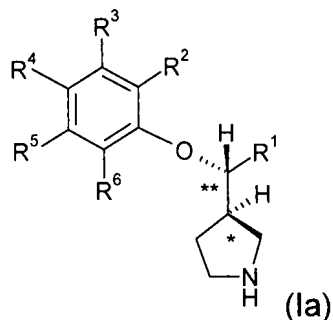
diastereoisómeros), mezclas enriquecidas en un estereoisómero, y similares a menos que se indique de otra manera. Cuando en la presente se representa una estructura química sin ninguna estereoquímica, se entiende que dicha estructura abarca a todos los estereoisómeros posibles. Por lo tanto, por ejemplo, los términos "compuesto de la fórmula I," "compuestos de fórmula II," y subsiguientes, tienen la intención de incluir todos los estereoisómeros posibles del compuesto. De forma similar, cuando en la presente se muestra o se nombra un estereoisómero particular, las persona con experiencia en el arte comprenderán que puede haber presentes en las composiciones de la invención cantidades minoritarias de otros estereoisómeros, a menos que se indique de otra manera, con la salvedad de que no se elimine la utilidad de la composición como un todo por la presencia de dichos otros isómeros. Los enantiómeros individuales se pueden obtener mediante numerosos métodos que son bien conocidos en el arte, incluyendo cromatografía quiral usando una fase o soporte estacionario quiral apropiado, o mediante conversión química de los mismos en diastereoisómeros, separando los diastereoisómeros por medio convencionales tales como cromatografía o recristalización, regenerando luego los enantiómeros originales. Además, en los casos aplicables, se incluyen todos los isómeros *cis-trans* o *E/Z* (isómeros geométricos), formas tautoméricas y formas topoisoméricas de los compuestos de la invención dentro del alcance de la invención a menos que se especifique de otro modo.

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



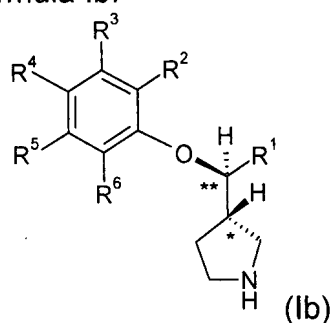
En un estereoisómero, ambos átomos de carbono identificados por los símbolos * y ** tienen la configuración (*R*). Esta forma de realización de la invención se muestra en la fórmula la:

000011



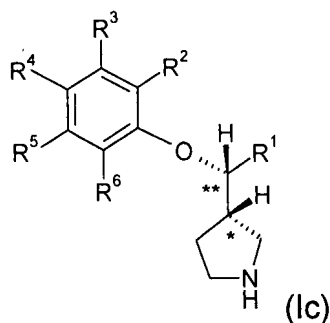
En esta forma de realización, los compuestos tienen la configuración (*R,R*) en los átomos de carbono * y ** o están enriquecidos en una forma estereoisomérica que tiene la configuración (*R,R*) en estos átomos de carbono.

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



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

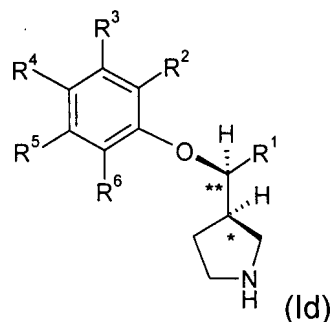
En aún otro estereoisómero, el átomo de carbono identificado por el símbolo * tiene la configuración (*S*) y el átomo de carbono identificado por el símbolo ** tiene la configuración (*R*). Esta forma de realización de la invención se muestra en la fórmula Ic:



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

En aún otro estereoisómero, el átomo de carbono identificado por el

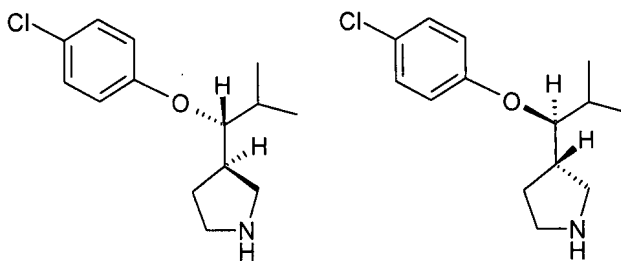
símbolo * tiene la configuración (*R*) y el átomo de carbono identificado por el símbolo ** tiene la configuración (*S*). Esta forma de realización de la invención se muestra en la fórmula Id:

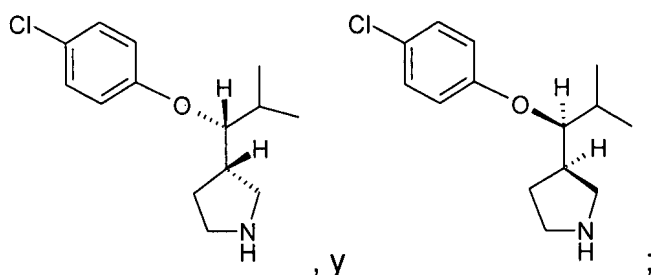


En esta forma de realización, los compuestos tienen la configuración (*R,S*) en los átomos de carbono * y ** o están enriquecidos en una forma estereoisomérica que tiene la configuración (*R,S*) en estos átomos de carbono.

Los compuestos de fórmula Ia y Ib con enantiómeros y por lo tanto, en aspectos separados, esta invención se refiere a cada enantiómero individual (o sea, Ia o Ib), una mezcla racémica de Ia y Ib, o una mezcla enriquecida en un enantiómero de Ia y Ib que comprende predominantemente Ia o predominantemente Ib. De forma similar, los compuestos de fórmula Ic y Id son enantiómeros y por lo tanto, en aspectos separados, esta invención se refiere a cada enantiómero individual (o sea, Ic o Id), una mezcla racémica de Ic y Id, o una mezcla enriquecida en un enantiómero de Ic y Id que comprende predominantemente Ic o predominantemente Id.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I es 3-[1-(4-cloro-fenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina o un estereoisómero del mismo. En otra forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I es 3-[1-(4-cloro-fenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina que tiene una configuración que se selecciona entre :





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

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

Esta invención también incluye compuestos de fórmula I marcados

isotópicamente, o sea, compuestos de fórmula I en donde uno o más átomos se han reemplazado o enriquecido con átomos que tienen el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que predomina en la naturaleza. Entre los ejemplos de isotopos que se pueden incorporar en un compuesto de la fórmula I se incluye a, pero no como limitación, ^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 . Tienen un interés particular los compuestos de fórmula I que están enriquecidos en tritio o carbono-14 que se pueden usar, por ejemplo, en estudios de distribución tisular; los compuestos de fórmula I enriquecidos en deuterio especialmente en algún lugar del metabolismo que resulte, por ejemplo, en compuestos que tienen mayor estabilidad metabólica; y los compuestos de fórmula I enriquecido en algún isótopo que emita positrones, tal como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , los que se pueden usar, por ejemplo, en estudios de Topografía por Emisión de Positrones (PET).

Se ha encontrado que los compuestos de la invención poseen actividad inhibitoria de la recaptación de la serotonina y actividad inhibitoria de la recaptación de norepinefrina. Entre otras propiedades, dichos compuestos se espera que sean útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento del dolor crónico, tal como el dolor neuropático. Mediante la combinación de la actividad dual en un compuesto simple, se puede conseguir una terapia doble, o sea, actividad inhibitoria de la recaptación de la serotonina y actividad inhibitoria de la recaptación de norepinefrina, usando un único componente activo. Debido a que las composiciones farmacéuticas que contienen un componente activo típicamente son más fáciles para formular que las composiciones que contienen dos componentes activos, dichas composiciones de un solo componentes proveen una ventaja significativa sobre las composiciones que contienen dos componentes activos.

Muchos inhibidores de la recaptación combinada de serotonina y norepinefrina (SNRIs) son más selectivos para SERT que para NET. Por ejemplo, milnacipran, duloxetine, y venlafaxina exhiben 2,5; 10 y 100 veces más selectividad (medidas como pK_i) para SERT sobre NET, respectivamente. Algunos, sin embargo, son menos selectivos, tales como bicipadina, que tiene un

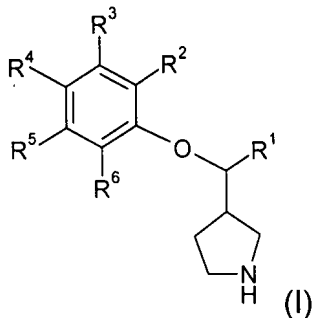
pK_i para SERT de 7,0 y un pK_i para NET de 6,7. Debido a que puede ser deseable evitar compuestos selectivos, en una forma de realización de la invención los compuestos tienen una actividad más balanceada para SERT y NET.

La nomenclatura que se usa en la presente para nombrar los compuestos de la invención se ilustra en los Ejemplos de la presente. Esta nomenclatura se ha derivado usando el programa AutoNom disponible comercialmente (MDL, San Leandro, California). Los compuestos de fórmula I tienen un núcleo de 3-fenoximetilpirrolidina. Por lo tanto, los compuestos de fórmula I en donde R^1 es $-C_{2-6}$ alquilo se han denominado como 3-(1-fenoxialquil)pirrolidinas, y subsiguiente.

FORMAS DE REALIZACIÓN REPRESENTATIVAS

Los siguientes sustituyentes y valores tienen la intención de proveer ejemplos representativos de diferentes aspectos y formas de realización de la invención. Estos valores representativos tienen la intención de definir e ilustrar adicionalmente dichos aspectos y formas de realización y no tienen la intención de excluir otras formas de realización o de limitar el alcance de la invención. Con respecto a esto, la representación de que un valor o sustituyente particular es preferido no tiene la intención, de ningún modo, de excluir otros valores o sustituyentes de la invención a menos que se indique específicamente.

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



R^1 es $-C_{2-6}$ alquilo, $-C_{3-8}$ cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 átomos de flúor, $-C_{2-6}$ alquenilo, o $-C_{3-6}$ alquinilo. En una forma de realización, R^1 es $-C_{2-6}$ alquilo, ejemplos del cual incluyen etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, y 3-pentilo. En otra forma de realización, R^1 es $-C_{3-8}$ cicloalquilo, ejemplos del cual incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. En otra forma de realización, el $-C_{3-8}$ cicloalquilo está sustituido con 1 o 2 átomos de flúor, ejemplos del cual incluyen, 4,4-difluorociclohexilo. En otra forma de realización, R^1 es $-C_{2-6}$ alquenilo, ejemplos del cual incluyen but-3-enilo. En otra forma de realización, R^1 es

-C₃₋₆alquinilo, ejemplos del cual incluyen prop-2-inilo.

R² a R⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, -C₁₋₆alquilo, -CF₃, -O-C₁₋₆alquilo, -CN, -C(O)-C₁₋₆alquilo, -S-C₁₋₆alquilo, -C₃₋₈cicloalquilo, y -NO₂; o R⁴ y R⁵ se toman juntos para formar -CH=CH-CH=CH-; o R⁵ y R⁶ se toman juntos para formar -CH-CH=CH-CH-.

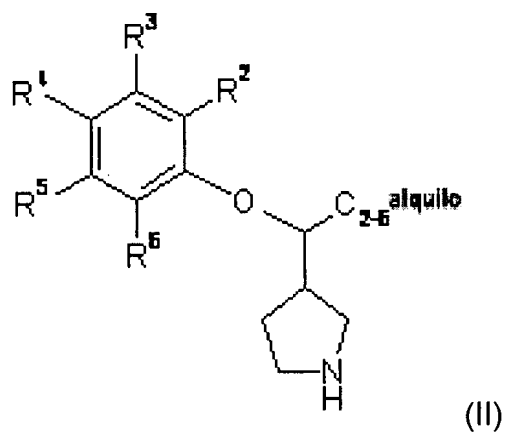
Debe notarse sin embargo, que cuando R¹ es etilo, R² es fluoro, R⁴ es cloro, R⁵ es hidrógeno, y R⁶ es hidrógeno, luego R³ no es fluoro o cloro.

En una forma de realización, cuando R¹ es etilo, R² es cloro, R⁴ es cloro, R⁵ es hidrógeno, y R⁶ es hidrógeno, luego R³ no es hidrógeno.

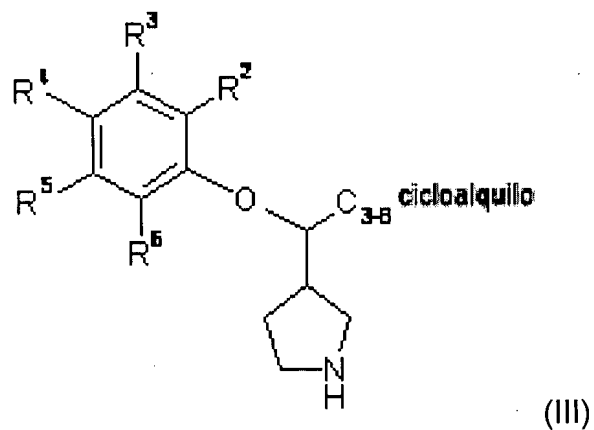
En algunas realizaciones de la invención, una o más posiciones sobre el anillo arilo están sustituidas con una porción no hidrógeno. Por ejemplo, una de tales realizaciones puede describirse diciendo que "R⁵ es una porción no hidrógeno". Debe entenderse que esto significa que R⁵ puede ser cualquiera de las unidades no hidrógeno definidas en la fórmula I, por ejemplo, halo, -C₁₋₆alquilo, -CF₃, -O-C₁₋₆alquilo, -CN, -C(O)-C₁₋₆alquilo, -S-C₁₋₆alquilo, -CF₃, -C₃₋₈cicloalquilo, y -NO₂; o se toma junto con R⁴ para formar -CH=CH-CH=CH- o se toma junto con R⁶ para formar -CH-CH=CH-CH-. En una forma de realización, al menos uno de los grupos R² a R⁶ es una porción no hidrógeno. En otra forma de realización, al menos dos de los grupos R² a R⁶ son unidades no hidrógeno. En aún otra forma de realización, al menos tres de los grupos R² a R⁶ son unidades no hidrógeno. En una forma de realización, al menos cuatro de los grupos R² a R⁶ son unidades no hidrógeno, y en aún otra forma de realización, todos los grupos R² a R⁶ son unidades no hidrógeno.

Grupos halo ejemplificativos incluyen fluoro, cloro, bromo, y yodo. Grupos -C₁₋₆alquilo ejemplificativos incluyen -CH₃ ("Me"), -CH₂CH₃ ("Et"), y -CH(CH₃)₂. Grupos -O-C₁₋₆alquilo ejemplificativos incluyen -OCH₃ ("OMe"), -O-CH₂CH₃, y -OCH(CH₃)₂. Grupos -C(O)-C₁₋₆alquilo ejemplificativos incluyen -C(O)CH₃ y -C(O)CH₂CH₃. Grupos -S-C₁₋₆alquilo ejemplificativos incluyen -SCH₃. Grupos -C₃₋₈cicloalquilo ejemplificativos incluyen ciclohexilo.

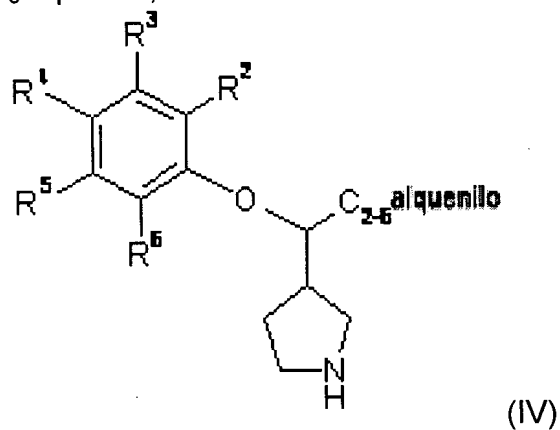
En una forma de realización, R¹ es -C₂₋₆alquilo, el cual se ilustra como la fórmula II:



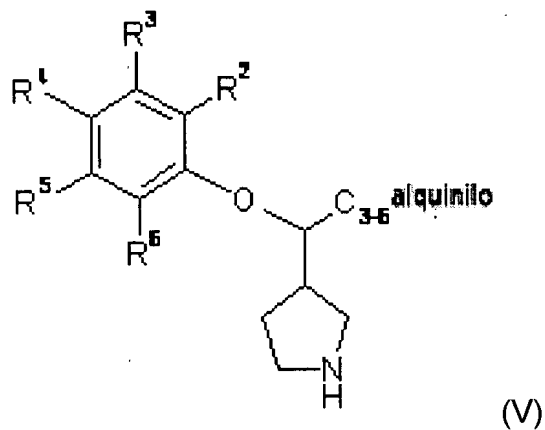
donde R^2 - R^6 son como se definen para la fórmula I. En otra forma de realización particular, R^1 es $-C_{3-6}$ alquilo. En otra forma de realización, R^1 es $-C_{3-8}$ cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 átomos de flúor, el cual se ilustra como la fórmula III:



donde R^2 - R^6 son como se definen para la fórmula I. En aún otra forma de realización, R^1 es $-C_{2-6}$ alquenilo, el cual se ilustra como la fórmula IV:

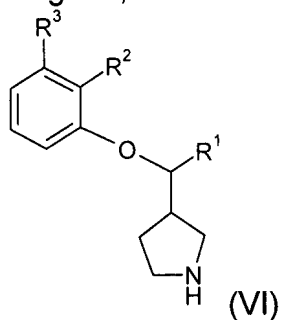


donde R^2 - R^6 son como se definen para la fórmula I. En aún otra forma de realización, R^1 es $-C_{3-6}$ alquino, el cual se ilustra como la fórmula V:



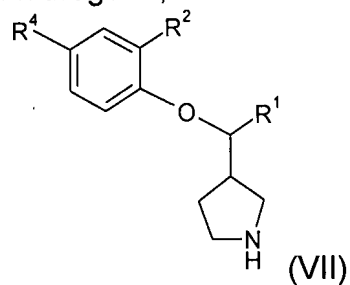
donde R^2 - R^6 son como se definen para la fórmula I.

En una forma de realización particular, R^2 y R^3 son unidades no hidrógeno, mientras que R^4 , R^5 , y R^6 son hidrógeno, el cual se ilustra como la fórmula VI:



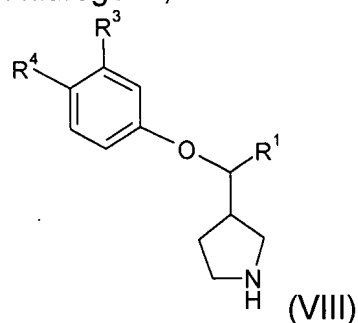
donde R^1 es como se define para la fórmula I.

En una forma de realización particular, R^2 y R^4 son unidades no hidrógeno, mientras que R^3 , R^5 , y R^6 son hidrógeno, el cual se ilustra como la fórmula VII:



donde R^1 es como se define para la fórmula I.

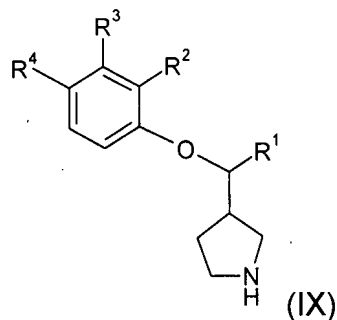
En una forma de realización particular, R^3 y R^4 son unidades no hidrógeno, mientras que R^2 , R^5 , y R^6 son hidrógeno, el cual se ilustra como la fórmula VIII:



donde R^1 es como se define para la fórmula I.

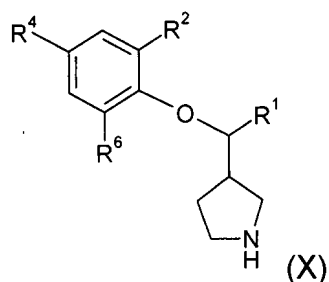
En una forma de realización particular, R^2 , R^3 , y R^4 son unidades no

hidrógeno, mientras que R^5 y R^6 son hidrógeno, el cual se ilustra como la fórmula IX:



donde R^1 es como se define para la fórmula I.

En una forma de realización particular, R^2 , R^4 , y R^6 son unidades no hidrógeno, mientras que R^3 y R^5 son hidrógeno, el cual se ilustra como la fórmula X:



donde R^1 es como se define para la fórmula I.

En una forma de realización, R^2 es hidrógeno, halo, $-C_{1-6}$ alquilo, $-CF_3$, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-C(O)-C_{1-6}$ alquilo, $-S-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{3-8}$ cicloalquilo, o $-NO_2$; En otro aspecto, esta forma de realización se representa con las fórmulas II-X. En otra forma de realización, R^2 es hidrógeno, fluoro, 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, esta forma de realización se representa con las fórmulas II-X.

En una forma de realización, R^3 es hidrógeno, halo, $-C_{1-6}$ alquilo, $-CF_3$, $-O-C_{1-6}$ alquilo, o $-S-C_{1-6}$ alquilo; En otro aspecto, esta forma de realización se representa con las fórmulas II-X. En otra forma de realización, R^3 es hidrógeno, fluoro, cloro, $-CH_3$, $-CF_3$, $-O-CH_3$, o $-S-CH_3$; En otro aspecto, esta forma de realización se representa con las fórmulas II-X.

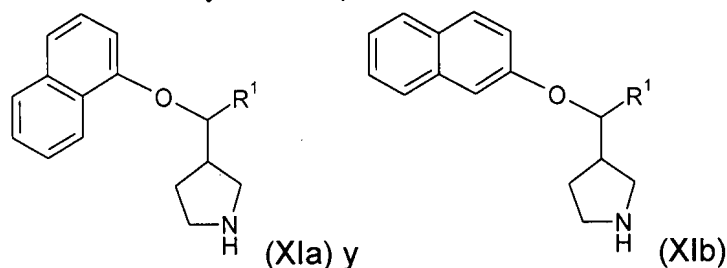
En una forma de realización, R^4 es hidrógeno, halo, $-C_{1-6}$ alquilo, $-CF_3$, o $-O-C_{1-6}$ alquilo; En otro aspecto, esta forma de realización se representa con las fórmulas II-X. En otra forma de realización, R^4 es hidrógeno, fluoro, cloro, $-CH_3$, $-CF_3$, o $-O-CH_3$; En otro aspecto, esta forma de realización se representa con las

fórmulas II-X.

En una forma de realización, R^5 es hidrógeno, halo, $-C_{1-6}$ alquilo, o $-O-C_{1-6}$ alquilo; En otro aspecto, esta forma de realización se representa con las fórmulas II-X. En otra forma de realización, R^5 es hidrógeno, fluoro, cloro, $-CH_3$, o $-O-CH_3$; En otro aspecto, esta forma de realización se representa con las fórmulas II-X.

En una forma de realización, R^6 es hidrógeno, halo, o $-C_{1-6}$ alquilo; En otro aspecto, esta forma de realización se representa con las fórmulas II-X. En otra forma de realización, R^6 es hidrógeno, fluoro, cloro, o $-CH_3$; En otro aspecto, esta forma de realización se representa con las fórmulas II-X.

En aún otra forma de realización, R^4 y R^5 se toman juntos para formar $-CH=CH-CH=CH-$ o R^5 y R^6 se toman juntos para formar $-CH-CH=CH-CH-$, lo cual se ilustra como la fórmula XIa y XIb, respectivamente:



donde R^1 es como se define para la fórmula I.

Además, los compuestos específicos de la fórmula I que son de interés incluyen aquellos que se muestran en los Ejemplos a continuación, así como también una de sus sales aceptables farmacéuticamente.

Definiciones

Cuando se describen los compuestos, las composiciones, los métodos y los procesos de la presente invención, los siguientes términos tienen los significados que se indican a continuación, a menos que se indique lo contrario. Además, tal como se las usa en la presente, las formas en singular “un” “una”, “la” y “el” incluyen las formas en plural correspondientes, a menos que en el contexto del uso se indique claramente lo contrario. Los términos “que comprende/n”, “que incluye/n” y “que tiene/n” han de interpretarse como inclusivos, y denotan que puede haber elementos adicionales que no sean los elementos enumerados.

El término “farmacéuticamente aceptable” hace referencia a un material que

000021

no es inaceptable desde el punto de vista biológico o en cualquier otro sentido cuando se lo usa en la invención. Por ejemplo, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" hace referencia a un material que puede incorporarse en una composición y que puede administrársele a un paciente sin provocar efectos inaceptables desde el punto de vista biológico o sin interactuar de una manera inaceptable con otros componentes de la composición. Estos materiales farmacéuticamente aceptables típicamente cumplen los requerimientos convencionales de las evaluaciones toxicológicas y de fabricación, e incluyen aquellos materiales identificados como ingredientes inactivos apropiados por la Administración de Drogas y Alimentos de los EEUU.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" hace referencia a una sal preparada a partir de una base o un ácido que puede administrársele a un paciente, tal como un mamífero (por ejemplo, las sales que presentan una seguridad aceptable para los mamíferos bajo un régimen de dosificación dado). Sin embargo, ha de comprenderse que no es necesario que las sales abarcadas por la invención sean sales farmacéuticamente aceptables, como es el caso de las sales de los compuestos intermediarios que no están concebidas para serle administradas a un paciente. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden derivar de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Además, cuando un compuesto de la fórmula I contiene una porción básica, tal como una amina, y una porción ácida, tal como un ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones, los cuales se incluyen dentro del término "sal", tal como se lo usa en la presente. Las sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, de calcio, de cobre, férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, de sodio, de cinc, y semejantes. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas de ocurrencia natural y semejantes, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina,

glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperadina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y semejantes. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos bóricos, carbónicos, halhídricos (bromhídrico, clorhídrico, fluorhídrico o iodhídrico), nítrico, fosfórico, sulfámico y sulfúrico. Las sales derivadas de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de hidroxiaácidos alifáticos (por ejemplo, ácido cítrico, glucónico, glicólico, láctico, lactobiónico, málico y tartárico), de ácidos monocarboxílicos alifáticos (por ejemplo, ácido acético, butírico, fórmico, propiónico y trifluoroacético), de aminoácidos (por ejemplo, ácido aspártico y glutámico), de ácidos carboxílicos aromáticos (por ejemplo, ácido benzoico, p-clorobenzoico, difenilacético, gentísico, hipúrico y trifenilacético), de hidroxiaácidos aromáticos (por ejemplo, ácido o-hidroxibenzoico, p-hidroxibenzoico, 1-hidroxinaftalin-2-carboxílico y 3-hidroxinaftalin-2-carboxílico), de ácido ascórbico, de ácidos dicarboxílicos (por ejemplo, ácido fumárico, maléico, oxálico y succínico), de ácidos glucorónicos, mandélicos, múcicos, nicotínicos, oróticos, pamóicos, pantoténicos, sulfónicos (por ejemplo, ácido bencenosulfónico, canforsulfónico, edisílico, etanosulfónico, isetiónico, metanosulfónico, naftalensulfónico, naftalen-1,5-disulfónico, naftalen-2,6-disulfónico y p-toluensulfónico), ácido xinafóico, y semejantes.¹

El término "solvato" hace referencia a un complejo o un agregado formado por una o más moléculas de un soluto, por ejemplo, un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, y una o más moléculas de un solvente. Dichos solvatos típicamente son sólidos cristalinos con una relación molar entre el soluto y el solvente sustancialmente fija. Algunos solventes representativos son, a modo de ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol, ácido acético y semejantes. Cuando el solvente es agua, el solvato formado es un hidrato.

El término "cantidad eficaz para el uso terapéutico" hace referencia a una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se le administra a un paciente que la necesita, es decir, la cantidad de droga necesaria para obtener el

efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, la cantidad eficaz para el uso terapéutico para tratar el dolor neuropático es una cantidad de compuesto necesaria, por ejemplo, para reducir, suprimir, eliminar o prevenir los síntomas del dolor neuropático, o para tratar las causas subyacentes del dolor neuropático. Por otro lado, el término "cantidad eficaz" hace referencia a una cantidad suficiente para obtener un resultado deseado, el cual puede no ser necesariamente un resultado terapéutico. Por ejemplo, cuando se estudia un sistema que comprende un transportador de norepinefrina, una "cantidad eficaz" puede ser la cantidad necesaria para inhibir la recaptación de norepinefrina.

El término "tratar" o "tratamiento", como se lo usa en la presente, hace referencia a tratar una enfermedad o una condición médica o al tratamiento de una enfermedad o de una condición médica (tal como el dolor neuropático) en un paciente, tal como un mamífero (particularmente un ser humano), que incluye una o más de las siguientes acciones: (a) prevenir la aparición de la enfermedad o de la condición médica, es decir, el tratamiento profiláctico de un paciente; (b) mejorar la enfermedad o la condición médica, es decir, eliminar o provocar la regresión de la enfermedad o de la condición médica en un paciente; (c) suprimir la enfermedad o la condición médica, es decir, demorar o detener el desarrollo de la enfermedad o de la condición médica en un paciente; o (d) aliviar los síntomas de la enfermedad o de la condición médica en un paciente. Por ejemplo, el término "tratar el dolor neuropático" incluiría prevenir la aparición del dolor neuropático, mejorar el dolor neuropático, suprimir el dolor neuropático y aliviar los síntomas de dolor neuropático. El término "paciente" ha de incluir aquellos mamíferos, tales como los seres humanos, que necesiten el tratamiento o la prevención de la enfermedad, que estén siendo tratados en tiempo presente para prevenir una enfermedad o para tratar una enfermedad o una condición médica específica, así como los sujetos de prueba en los que se evalúen los compuestos de la invención o que sean usados en un ensayo, por ejemplo, un animal modelo.

El término "alquilo" designa a un grupo hidrocarbonado saturado monovalente que puede ser lineal o ramificado. A menos que se defina de otro modo, dichos grupos alquilo típicamente contienen entre 1 y 10 átomos de

000024

carbono e incluyen a, por ejemplo, $-C_{1-2}$ alquilo, $-C_{1-3}$ alquilo, $-C_{1-4}$ alquilo, $-C_{1-6}$ alquilo, y $-C_{2-6}$ alquilo. Los grupos alquilo representativos incluye a, a modo de ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo y similares.

El término "alquenilo" designa a un grupo hidrocarbonado no saturado monovalente que puede ser lineal o ramificado y que tiene al menos uno, y típicamente 1, 2 o 3, enlaces dobles carbono-carbono. A menos que se defina de otro modo, dichos grupos alquenilo típicamente contienen entre 2 y 10 átomos de carbono e incluyen a, por ejemplo, $-C_{2-4}$ alquenilo, $-C_{2-6}$ alquenilo, y $-C_{2-10}$ alquenilo. Los grupos alquenilo representativos incluyen a, a modo de ejemplo, etenilo, *n*-propenilo, isopropenilo, *n*-but-2-enilo, but-3-enilo, *n*-hex-3-enilo y similares.

El término "alquinilo" designa a un grupo hidrocarbonado no saturado monovalente que puede ser lineal o ramificado y que tiene al menos uno, y típicamente 1, 2 o 3, enlaces triples carbono-carbono. A menos que se defina de otro modo, dichos grupos alquinilo típicamente contienen entre 2 y 10 átomos de carbono e incluyen a, por ejemplo, $-C_{2-4}$ alquinilo, $-C_{3-6}$ alquinilo y $-C_{3-10}$ alquinilo. Los grupos alquinilo representativos incluyen a, a modo de ejemplo, etinilo, prop-2-inilo (*n*-propinilo), *n*-but-2-inilo, *n*-hex-3-inilo y similares.

El término "cicloalquilo" designa a un grupo hidrocarbonado carbocíclico saturado monovalente. A menos que se defina de otro modo, dichos grupos cicloalquilo típicamente contienen entre 3 y 10 átomos de carbono e incluyen a, por ejemplo, $-C_{3-5}$ cicloalquilo, $-C_{3-6}$ cicloalquilo y $-C_{3-8}$ cicloalquilo. Los grupos cicloalquilo representativos incluyen a, a modo de ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

Cuando se utiliza un número específico de átomos de carbono para un término particular que se usa en la presente, el número de átomos de carbono se muestra precediendo el término como subíndice. Por ejemplo, el término " $-C_{1-6}$ alquilo" designa a un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, y el término " $-C_{3-8}$ cicloalquilo" designa a un grupo cicloalquilo que tiene entre 3 y 8 átomos de carbono, en donde los átomos de carbono están en cualquier configuración aceptable.

000025

El término "halo" designa a flúor, cloro, bromo e iodo.

Todos los otros términos que se usan en la presente han de tener el significado que comúnmente le dan aquellas personas con experiencia en el arte a los que les concierne.

Procedimientos generales de síntesis

Los compuestos de la invención pueden prepararse a partir de materiales de partida disponibles comercialmente, usando los siguientes métodos generales, los procedimientos que se detallan en los ejemplos o usando métodos, reactivos y materiales de partida diferentes que sean conocidos por aquellas personas con experiencia en el arte. Aunque a través de los siguientes procedimientos puede ilustrarse una forma de realización particular de la invención, ha de comprenderse que otras realizaciones de la invención podrán prepararse de manera similar, usando métodos iguales o similares o usando métodos, reactivos y materiales de partida diferentes que sean conocidos por aquellas personas con experiencia en el arte. También ha de apreciarse que, cuando se proveen condiciones de procesamiento típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etcétera), también pueden usarse otras condiciones de procesamiento, a menos que se indique lo contrario. Aunque las condiciones de reacción óptimas típicamente variarán dependiendo de diversos parámetros de reacción, tales como los reactivos, los solventes y las cantidades particulares que se usen, aquellas personas con experiencia en el arte han de poder determinar fácilmente las condiciones de reacción apropiadas usando procedimientos rutinarios de optimización.

Además, como ha de ser evidente para aquellas personas con experiencia en el arte, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que determinados grupos funcionales sufran reacciones indeseadas. La selección de un grupo protector apropiado para un grupo funcional en particular, así como las condiciones y los reactivos apropiados para la protección y la desprotección de dichos grupos funcionales, son bien conocidos en la técnica. Si se lo desea, pueden usarse grupos protectores diferentes de aquellos que se ilustran en los procedimientos que se describen en la presente. Por ejemplo, se describen

numerosos grupos protectores y su introducción y remoción, en Greene y Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, Wiley, Nueva York, 1999, y en las referencias citadas en dicha publicación.

Más particularmente, en los esquemas más adelante, P representa un "grupo protector de amino", un término que se usa en la presente para hacer referencia a un grupo protector apropiado para evitar que haya reacciones indeseables en un grupo amino. Los grupos protectores de amino representativos incluyen, sin limitaciones, *t*-butoxicarbonilo (BOC), tritilo (Tr), benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), formilo y semejantes. Para eliminar los grupos protectores, cuando éstos están presentes, se usan técnicas de reacción y reactivos convencionales, tales como TFA en DCM o HCl en 1,4-dioxano, metanol o etanol. Por ejemplo, un grupo BOC puede eliminarse usando un reactivo ácido, tal como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético y semejantes; mientras que un grupo Cbz puede eliminarse empleando condiciones de hidrogenación catalítica, tales como H₂ (1 atm), 10% de Pd/C en un solvente alcohólico.

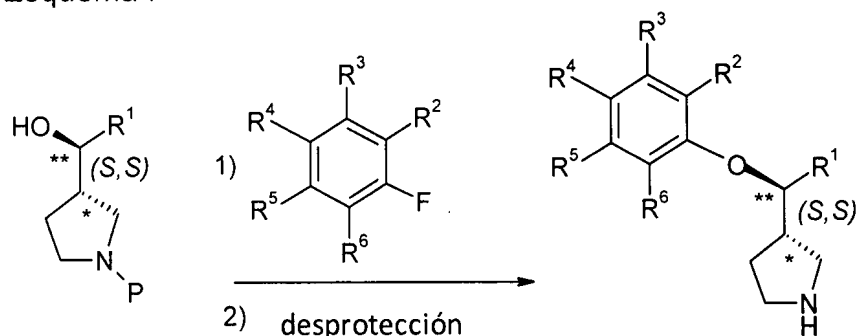
Los diluyentes o los solventes inertes apropiados para usar en estos esquemas incluyen, a modo de ilustración y sin limitaciones, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), tolueno, diclorometano (DCM), cloroformo (CHCl₃), y semejantes.

Todas las reacciones típicamente se llevan a cabo a una temperatura en el rango de entre aproximadamente -78°C y 110°C, por ejemplo, a temperatura ambiente. Las reacciones pueden monitorearse por cromatografía en capa delgada (TLC), cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC) y/o LCMS hasta que se completan. Las reacciones pueden completarse en minutos, pueden demorar horas, típicamente entre 1 y 2 horas y hasta 48 horas, o incluso días, tal como entre 3 y 4 días. Una vez completas, la mezcla o el producto de reacción resultante pueden someterse a un tratamiento adicional para obtener el producto deseado. Por ejemplo, la mezcla o el producto de reacción resultante pueden someterse a uno o más de los siguientes procedimientos: dilución (por ejemplo con NaHCO₃ saturado); extracción (por ejemplo, con acetato de etilo, CHCl₃, DCM, HCl acuoso); lavado (por ejemplo, con DCM, NaCl acuoso saturado o

NaHCO₃ acuoso saturado); secado (por ejemplo, sobre MgSO₄, sobre Na₂SO₄ o al vacío); filtración; concentración (por ejemplo, al vacío); redisolución (por ejemplo, en una solución 1:1 de ácido acético: H₂O); y/o purificación (por ejemplo, por HPLC preparativa, HPLC preparativa de fase inversa o cristalización).

A modo de ilustración, los compuestos de fórmula I, así como también sus sales, se pueden preparar mediante uno o más de los siguientes esquemas, así como también mediante los procedimientos que se establecen en los ejemplos. El centro quiral * que se muestra en los esquemas se sabe que es *S* o *R*, y se representa por consiguiente. Sin embargo, el centro quiral ** no se conoce en forma exacta y se designó como *R* o *S* en base al primer pico de elusión mediante HPLC de fase reversa sobre la mezcla de intermediarios diastereoisoméricos (los alcoholes protegidos). La asignación de la estereoquímica de dichos alcoholes secundarios quirales se puede llevar a cabo utilizando el análisis de ésteres establecido por Mosher (véase, por ejemplo, Dale and Mosher (1969) *J. Org. Chem.* 34(9):2543-2549). Para los compuestos, en donde el centro quiral * demostró ser *S*, entonces el primer pico de elusión se designó como *S* para el centro quiral ** y el segundo pico de elusión se designó como *R* en el centro quiral **. Para los compuestos, en donde el centro quiral * se sabía que era *R*, entonces el primer pico de elusión se designó como *R* en el centro quiral ** y el segundo pico de elusión se designó como *S* en el centro quiral **. Más aun, mientras que los esquemas ilustran la formación de un estereoisómero en particular, se pueden hacer los otros estereoisómeros de forma similar mediante el uso de un material de partida que tenga diferente estereoquímica.

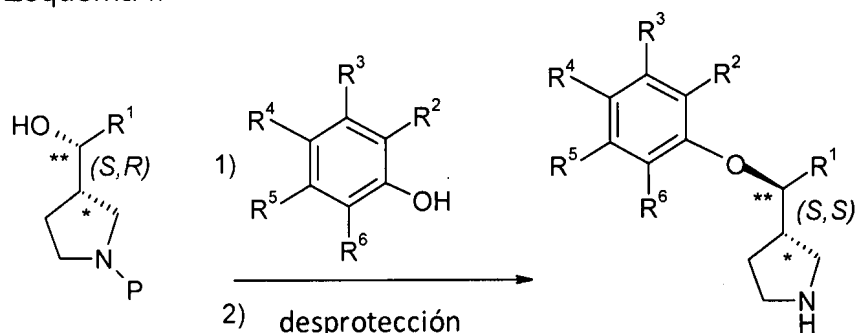
Esquema I



Los compuestos de fórmula I se pueden reparar mediante la reacción del material de partida de alcohol apropiado y el fluorobenceno opcionalmente

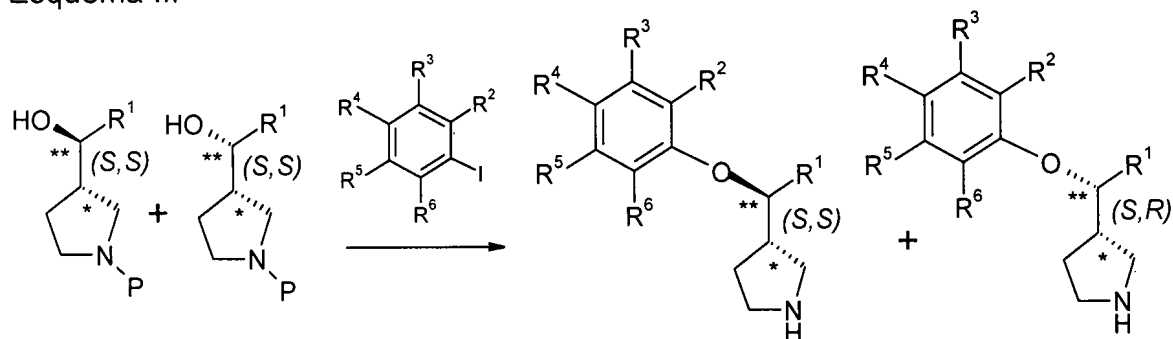
sustituido deseado usando una reacción de sustitución aromática nucleofílica (S_NAr). Esta reacción típicamente se lleva a cabo usando hidruro de sodio (NaH) en un solvente tal como DMF. Luego la desprotección rinde el compuesto de la fórmula I deseado.

Esquema II



Los compuestos de fórmula I también se pueden preparar usando la reacción de acoplamiento de Mitsunobu (Mitsunobu and Yamada (1967) *M. Bull. Chem. Soc. JPN.* 40:2380-2382) del material de partida de alcohol y fenol opcionalmente sustituido. Esta reacción típicamente se lleva a cabo usando condiciones estándar de acoplamiento de Mitsunobu, usando un sistema redox que contiene un azodicarboxilato tal como azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo y un catalizador de fosfina tal como trifenilfosfina. Luego la desprotección rinde el compuesto de la fórmula I deseado.

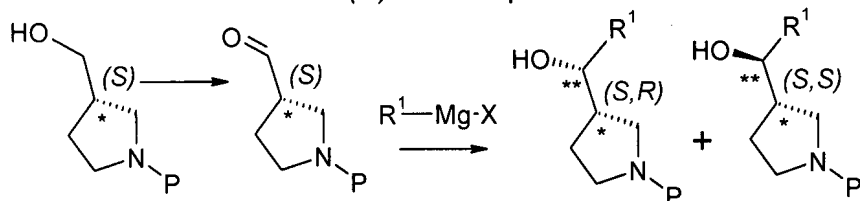
Esquema III



Los compuestos de fórmula I también se pueden preparar mediante el acoplamiento de una mezcla racémica del material de partida de alcohol apropiado y un iodobenceno opcionalmente sustituido bajo condiciones de reacción de Ullmann para proveer una mezcla racémica de compuestos de fórmula I. La reacción de Ullmann típicamente se lleva a cabo en presencia de un catalizador de cobre(I) ioduro/1,10-fenantrolina y una base tal como carbonato de cesio, en un solvente apropiado tal como tolueno o DMF. La separación quiral, seguido por

desprotección rinde entonces el estereoisómero deseado de fórmula I. Alternativamente, el producto racémico se puede desproteger primero, luego separar mediante HPLC quiral de fase normal.

Los materiales de partida de alcohol se pueden preparar mediante la oxidación de éster *t*-butilico de ácido (S)-3-hidroximetilpirrolidin-1-carboxílico, mediada por 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxilo, radical libre (TEMPO) para rendir éster *t*-butilico de ácido (S)-3-formilpirrolidin-1-carboxílico.

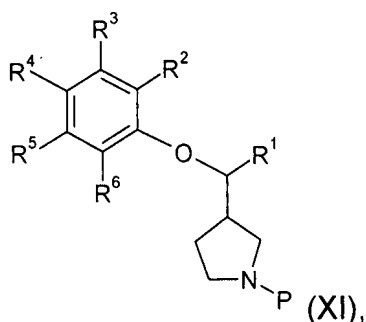


Este método es particularmente útil por la minimización de la cantidad de racemización que puede ocurrir durante la oxidación. El éster *t*-butilico de ácido 3-hidroximetilpirrolidin-1-carboxílico, en donde P es Boc o bencilo, está comercialmente disponible. Alternativamente, el éster *t*-butilico de ácido (S)-3-hidroximetilpirrolidin-1-carboxílico se puede oxidar usando cualquier agente oxidante apropiado para convertir un alcohol primario en un aldehído. Los agentes oxidantes representativos incluyen a, por ejemplo, dimetil sulfóxido, reactivo de Collin, reactivo de Corey, dicromato de piridinio y similares. El siguiente paso involucra una reacción de Grignard entre el compuesto de formilo y el reactivo de Grignard, R^1-MgX , en donde X es cloro o bromo, por ejemplo. El paso se lleva a cabo típicamente usando condiciones estándar de reacción de Grignard. Los ejemplos de reactivos de Grignard incluyen a cloruro de propilmagnesio (R^1 es propilo), bromuro de ciclopropilmagnesio (R^1 es ciclopropilo), bromuro de etinilmagnesio (R^1 es $-C_{3-6}$ alquínilo), y similares. Los materiales de partida de alcohol (*R,R*) y (*R,S*) se pueden preparar en una forma similar usando (*R*)-Boc-3-pirrolidinmetanol, también conocido como éster *t*-butilico de ácido (*R*)-3-hidroximetilpirrolidin-1-carboxílico.

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

000030

Se cree que determinados intermediarios que se describen en la presente son novedosos, por lo que dichos compuestos se proveen como aspectos adicionales de la invención, incluyendo, por ejemplo, los compuestos de la fórmula XI:



o sales de éstos, en donde P representa un grupo protector de amino, particularmente *t*-butoxicarbonilo (BOC), en donde R¹ y R²-⁶ son como se los definió para la fórmula I. En una forma de realización de la invención, los compuestos de la invención pueden prepararse desprotegiendo los compuestos de fórmula XI, para proveer los compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

En los ejemplos de la presente se ilustran detalles adicionales relacionados con condiciones de reacción específicas y con otros procedimientos para preparar compuestos representativos de la invención o intermediarios de éstos.

UTILIDAD

Los compuestos de la invención poseen actividad de inhibición de la recaptación de la serotonina y de la norepinefrina. Por consiguiente, estos compuestos presentan utilidad terapéutica como inhibidores combinados de la recaptación de la serotonina y de la norepinefrina (SNRI). En una forma de realización, los compuestos de la invención poseen una actividad de inhibición de la recaptación de la serotonina y una actividad de inhibición de la recaptación de norepinefrina iguales o aproximadamente iguales.

La constante de inhibición (K_i) de un compuesto es la concentración del ligando en un ensayo de inhibición de unión de radioligandos que ocuparía 50% de los transportadores de no haber radioligando presente. Los valores de K_i pueden determinarse en estudios de unión de radioligandos con ^3H -nisoxetina (para el transportador de norepinefrina, NET) y con ^3H -citalopram (para el transportador de serotonina, SERT), como se describe en el ensayo 1. Estos

valores de K_i derivan de los valores de IC_{50} obtenidos en el ensayo de unión, y se calculan usando la ecuación de Cheng-Prusoff y la K_d del radioligando (Cheng y Prusoff (1973) *Biochem. Pharmacol.* 22(23):3099-3108). Los valores funcionales de IC_{50} pueden determinarse en ensayos de inhibición funcional de la captación como los que se describe en el ensayo 2. Estos valores de IC_{50} pueden convertirse en valores de K_i usando la ecuación de Cheng-Prusoff y la K_m del transmisor para el transportador. Sin embargo, cabe destacar que las condiciones del ensayo de captación que se describe en el ensayo 2 son tales que los valores de IC_{50} son muy cercanos a los valores de K_i , en el caso en el que se deseara una conversión matemática, ya que la concentración del neurotransmisor (5-HT, NE o DA) que se usa en el ensayo es considerablemente inferior a su K_m para el transportador respectivo. En una forma de realización, los compuestos de la invención exhiben un SERT K_i /NET K_i en el rango de entre 0,1 y 100; en otra forma de realización, un SERT K_i /NET K_i en el rango de entre 0,3 y 100; y en aún otra forma de realización, exhiben un SERT K_i /NET K_i en el rango de entre 0,3 y 10.

Otra medida de inhibición de la recaptación de la serotonina y norepinefrina es el valor de pIC_{50} . En una forma de realización, los compuestos de la invención tienen valores de pIC_{50} para la inhibición de la recaptación de la serotonina y norepinefrina ≥ 7 ; En otra forma de realización, los compuestos de la invención tienen un pIC_{50} de inhibición de recaptación de la serotonina ≥ 7 y un pIC_{50} de inhibición de recaptación de norepinefrina ≥ 8 ; en aún otra forma de realización, los compuestos de la invención tienen un pIC_{50} de inhibición de recaptación de la serotonina ≥ 8 y un pIC_{50} de inhibición de recaptación de norepinefrina ≥ 7 ; y en otra forma de realización, los compuestos de la invención tienen valores de pIC_{50} para la inhibición de la recaptación de la serotonina y norepinefrina ≥ 8 . En una forma de realización particular, dichos compuestos tienen la fórmula II-IV.

En otra forma de realización, los compuestos de la invención son selectivos para la inhibición del SERT y del NET respecto del transportador de dopamina (DAT). Por ejemplo, en esta realización, los compuestos de interés particular son aquellos que presentan una afinidad de unión por el SERT y por el NET que es al

menos 5 veces mayor que su afinidad de unión por el DAT, o que es al menos 10 veces mayor que su afinidad de unión por el DAT, o que es al menos 20 ó 30 veces mayor que su afinidad de unión por el DAT. En otra forma de realización, los compuestos no presentan una inhibición del DAT significativa. En aún otra forma de realización, los compuestos presentan menos de 50% de la actividad del DAT cuando se realiza la medición con una concentración de 794 nM. Bajo las condiciones usadas para el ensayo, un compuesto que presenta $\leq 50\%$ de inhibición tendría un valor de pK_i estimado sobre el DAT $\leq 6,1$.

En aún otra forma de realización, los compuestos de la invención poseen actividad de inhibición de la recaptación de dopamina así como actividad de inhibición de la recaptación de la serotonina y norepinefrina. Por ejemplo en esta realización, los compuestos de interés particular son aquellos que presenten un pIC_{50} sobre el SERT y sobre el NET mayor o igual que aproximadamente 8,0, y un pIC_{50} sobre el DAT mayor o igual que 7,0.

Vale destacar que, en algunos casos, los compuestos de la invención pueden poseer una actividad de inhibición de la recaptación de la serotonina débil o una actividad de inhibición de la recaptación de norepinefrina débil. En estos casos, aquellas personas con experiencia en el arte han de reconocer que estos compuestos aún serán útiles primariamente como inhibidores del NET o inhibidores del SERT, respectivamente, o serán útiles como herramientas de investigación.

Los ejemplos de ensayos para determinar la actividad de inhibición de la recaptación de la serotonina y/o de norepinefrina de los compuestos de la invención incluyen, a modo de ilustración y sin limitaciones, ensayos donde se mide la unión al SERT y al NET, por ejemplo, como se describe en el ensayo 1 y en Tsuruda et al. (2010) *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 61(2):192-204. Además, resulta útil conocer el nivel de unión al DAT y de captación en un ensayo como el que se describe en el ensayo 1. Los ensayos secundarios útiles incluyen ensayos de captación de neurotransmisores para medir la inhibición de la captación de serotonina y de norepinefrina en las células donde se expresa el transportador recombinante humano o de rata respectivo

(hSERT, hNET o hDAT), como se describe en el ensayo 2, y ensayos *ex vivo* de unión de radioligandos y de captación de neurotransmisores que se usan para determinar la ocupación *in vivo* del SERT, del NET y del DAT en tejidos, como se describe en el ensayo 3. Otros ensayos que son útiles para evaluar las propiedades farmacológicas incluyen los que se detallan en el ensayo 4. Los ejemplos de ensayos *in vivo* incluyen la prueba de la pata en formalina que se describe en el ensayo 5, que es un método confiable, predictivo de la eficacia clínica para el tratamiento del dolor neuropático, y el modelo de ligadura del nervio espinal que se describe en el ensayo 6. Los ensayos mencionados con anterioridad son 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 los compuestos de la invención pueden demostrarse usando diversos ensayos *in vitro* e *in vivo* bien conocidos por aquellas personas con experiencia en el arte.

Se espera que los compuestos de la invención sean útiles para el tratamiento y/o la prevención de condiciones médicas en donde participe la regulación de la función del transportador de monoamina, particularmente de aquellas condiciones mediadas por la inhibición de la serotonina y por la recaptación de norepinefrina, o de aquellas condiciones que respondan a dichos factores. Por ende, se contempla la posibilidad de tratar los pacientes que sufren una enfermedad o un trastorno que puede tratarse inhibiendo el transportador de serotonina y/o de norepinefrina mediante la administración de una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un inhibidor de la recaptación de la serotonina y de la norepinefrina de la invención. Estas condiciones médicas incluyen, a modo de ejemplo, trastornos de dolor, tales como el dolor neuropático, la fibromialgia y el dolor crónico, trastornos depresivos, tales como la depresión mayor, trastornos afectivos, tales como un trastorno de ansiedad, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos cognitivos, tales como la demencia y la incontinencia urinaria provocada por el estrés.

La cantidad del agente activo que se administra por dosis o la cantidad total que se administra por día pueden estar predeterminadas o pueden determinarse

para cada paciente individual, teniendo en cuenta numerosos factores, incluyendo la naturaleza y la severidad de la condición del paciente, la afección que se desee tratar, la edad, el peso y la salud general del paciente, la tolerancia del paciente al agente activo, la ruta de administración, consideraciones farmacológicas como la actividad, la eficacia, la farmacocinética y los perfiles toxicológicos del agente activo y de cualquier agente secundario que se administre, y semejantes. El tratamiento de un paciente que sufre una enfermedad o una condición médica (tal como el dolor neuropático) puede comenzar con una dosificación predeterminada o con una dosificación que ha de ser determinada por el médico a cargo, y puede continuar por el período de tiempo que sea necesario para prevenir, mejorar, suprimir o aliviar los síntomas de la enfermedad o de la condición médica. Los pacientes que sean sometidos a este tratamiento típicamente serán monitoreados rutinariamente para determinar la efectividad de la terapia. Por ejemplo, en el tratamiento del dolor neuropático, una medida de la efectividad del tratamiento puede comprender evaluar la calidad de vida del paciente, por ejemplo, las mejoras en los patrones de sueño del paciente, la presencia en el trabajo, la capacidad de realizar ejercicios y caminar, etcétera. También podrán usarse escalas de dolor que operen sobre una base puntual para ayudar a evaluar el nivel de dolor de un paciente. Los indicadores de las otras enfermedades y afecciones que se describen en la presente son bien conocidos por aquellas personas con experiencia en el arte y se hallan fácilmente accesibles para el médico a cargo. El monitoreo continuo por parte del médico permitirá asegurar la administración de la cantidad óptima del agente activo en un momento dado, y también facilitará la determinación de la duración del tratamiento. Esto será particularmente valioso cuando también se administren agentes secundarios, ya que también podrá ser necesario ajustar su selección, su dosificación y la duración de la terapia. De esta manera, el régimen de tratamiento y el cronograma de dosificación pueden ajustarse en el transcurso de la terapia, de modo que se administre la menor cantidad posible del agente activo que presente la efectividad deseada, y además, que la administración se prolongue solamente durante el tiempo que sea necesario para tratar exitosamente la enfermedad o la condición médica.

Trastornos de dolor

Se ha demostrado que los SNRI tienen un efecto beneficioso sobre el dolor, tal como la neuropatía diabética (duloxetina, Goldstein *et al.* (2005) *Pain* 116:109-118; venlafaxina, Rowbotham *et al.* (2004) *Pain* 110:697-706), la fibromialgia (duloxetina, Russell *et al.* (2008) *Pain* 136(3):432-444; milnacipran, Vitton *et al.* (2004) *Human Psychopharmacology* 19:S27-S35) y la migraña (venlafaxina, Ozyalcin *et al.* (2005) *Headache* 45(2):144-152). Por consiguiente, una forma de realización de la invención se refiere a un método para tratar un trastorno de dolor, que comprende administrarle a un paciente una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de la invención. Típicamente, la cantidad eficaz para el uso terapéutico será una cantidad que sea suficiente para aliviar el dolor. Los ejemplos de trastornos de dolor incluyen, a modo de ilustración, el dolor agudo, el dolor persistente, el dolor crónico, el dolor inflamatorio y el dolor neuropático. Más específicamente, éstos incluyen el dolor asociado con la artritis o causado por ella; el dolor de espalda, incluyendo el dolor crónico de la parte inferior de la espalda; el cáncer, incluyendo el dolor relacionado con los tumores (por ejemplo, el dolor de los huesos, la cefalea, el dolor facial o el dolor visceral) y el dolor asociado con la terapia del cáncer (por ejemplo, el síndrome posterior a la quimioterapia, el síndrome del dolor crónico post-quirúrgico); el síndrome del túnel carpiano; la fibromialgia; las cefaleas, incluyendo las cefaleas crónicas producidas por la tensión; la inflamación asociada con la polimialgia, la artritis reumática y la osteoartritis; la migraña; el dolor neuropático, incluyendo el síndrome del dolor regional complejo; el dolor general; el dolor postoperatorio; el dolor de los hombros; los síndromes de dolor central, incluyendo el dolor posterior a la apoplejía y el dolor asociado con lesiones en la médula espinal y con la esclerosis múltiple; el dolor de los miembros fantasma; el dolor asociado con la enfermedad de Parkinson; y el dolor visceral (por ejemplo, el síndrome del intestino irritable). Es de interés particular el tratamiento del dolor neuropático, que incluye la neuropatía diabética periférica (DPN), la neuropatía relacionada con el VIH, la neuralgia post-herpética (PHN) y la neuropatía periférica inducida por la quimioterapia. Cuando se los usa para tratar trastornos de dolor como el dolor

neuropático, los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo anticonvulsivos, antidepresivos, relajantes musculares, NSAID, agonistas opiáceos, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, bloqueadores de canales de sodio y simpatolíticos. En la presente se describen ejemplos de compuestos dentro de estas clases.

Trastornos depresivos

Otra forma de realización de la invención se refiere a un método para tratar un trastorno depresivo, que comprende administrarle a un paciente una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de la invención. Típicamente, la cantidad eficaz para el uso terapéutico será una cantidad que sea suficiente para aliviar la depresión y proveer una sensación de bienestar general. Los ejemplos de trastornos depresivos incluyen, a modo de ilustración y sin limitaciones, la depresión asociada con 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 hombre de edad gruñona o irritable; la depresión inducida; la depresión mayor; la depresión pediátrica; la depresión posmenopáusica; la depresión posparto; la depresión recurrente; la depresión en episodios individuales; y la depresión sintomática de subsíndrome. Es de interés particular el tratamiento de la depresión mayor. Cuando se los usa para tratar trastornos depresivos, los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo antidepresivos e inhibidores duales de la recaptación de la serotonina-norepinefrina. En la presente se describen ejemplos de compuestos dentro de estas clases.

Trastornos afectivos

Otra forma de realización de la invención se refiere a un método para tratar un trastorno afectivo, que comprende administrarle a un paciente una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de la invención. Los ejemplos de trastornos afectivos incluyen, a modo de ilustración y sin limitaciones, trastornos de ansiedad, tales como el trastorno de ansiedad general; el trastorno de la

personalidad con evitación; trastornos de la alimentación, tales como la anorexia nerviosa, la bulimia nerviosa y la obesidad; el trastorno obsesivo compulsivo; el trastorno de pánico; trastornos de la personalidad, tales como el trastorno de la personalidad con evitación y el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD); el síndrome de estrés post-traumático; fobias, tales como la agorafobia, así como otras fobias simples y específicas, y la fobia social; el síndrome premenstrual; trastornos psicóticos, tales como la esquizofrenia y la manía; el trastorno afectivo estacional; la disfunción sexual, incluyendo la eyaculación prematura, la impotencia masculina y la disfunción sexual femenina, tal como el trastorno de la excitación sexual femenina; trastornos de ansiedad social; y trastornos de abuso de sustancias, incluyendo dependencias de sustancias químicas, tales como la adicción al alcohol, a las benzodiazepinas, a la cocaína, a la heroína, a la nicotina y al fenobarbital, así como los síndromes de abstinencia que puedan surgir de estas dependencias. Cuando se los usa para tratar trastornos afectivos, los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo antidepresivos. En la presente se describen ejemplos de compuestos dentro de estas clases.

La atomoxetina, que presenta una selectividad de 10 veces mayor por el NET, está aprobada para la terapia del trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), y en estudios clínicos se ha demostrado que el SNRI venlafaxina también puede tener un efecto terapéutico en el tratamiento del ADHD (Mukaddes *et al.* (2002) *Eur. Neuropsychopharm.* 12 (Supl. 3):421). Por ende, también se espera que los compuestos de la invención sean útiles en métodos para tratar el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, que comprendan administrarle a un paciente una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de la invención. Cuando se los use para tratar la depresión, los compuestos de la invención podrán administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo antidepresivos. En la presente se describen ejemplos de compuestos dentro de estas clases.

Trastornos cognitivos

Otra forma de realización de la invención se refiere a un método para tratar

un trastorno cognitivo, que comprende administrarle a un paciente una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de la invención. Los ejemplos de trastornos cognitivos incluyen, a modo de ilustración y sin limitaciones, la demencia, que incluye la demencia degenerativa (por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la corea de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Pick y la demencia senil), la demencia vascular (por ejemplo, la demencia por infarto múltiple) y la demencia asociada con lesiones que ocupan el espacio intracraneal, el trauma, las infecciones y las condiciones relacionadas (incluyendo infecciones de VIH), el metabolismo, las toxinas, la anoxia y la deficiencia de vitaminas; y las alteraciones cognitivas leves asociadas con la edad, tales como la alteración de la memoria asociada con la edad, el trastorno amnésico y la declinación cognitiva relacionada con la edad. Cuando se lo usa para tratar trastornos cognitivos, los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo agentes anti-Alzheimer y agentes anti-Parkinson. En la presente se describen ejemplos de compuestos dentro de estas clases.

Otros trastornos

También se ha demostrado que los SNRI son efectivos para el tratamiento de la incontinencia urinaria provocada por el estrés (Dmochowski (2003) *Journal of Urology* 170(4): 1259-1263). Por lo tanto, otra forma de realización de la invención se refiere a un método para tratar la incontinencia urinaria provocada por el estrés, que comprende administrarle a un paciente una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de la invención. Cuando se los usa para tratar la incontinencia urinaria provocada por el estrés, los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo anticonvulsivos. En la presente se describen ejemplos de compuestos dentro de estas clases.

La duloxetina, un SNRI, está siendo sometida a pruebas clínicas para evaluar su eficacia en el tratamiento del síndrome de fatiga crónica, y recientemente se ha demostrado que es efectiva para tratar la fibromialgia (Russell *et al.* (2008) *Pain* 136(3):432-444). También se espera que los

compuestos de la invención presenten esta utilidad, debido a su capacidad esperada de inhibir el SERT y el NET; y otra forma de realización de la invención se refiere a un método para tratar el tratamiento del síndrome de fatiga crónica, que comprende administrarle a un paciente una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de la invención.

Se ha demostrado que la sibutramina, un inhibidor de la recaptación de norepinefrina y de dopamina, es útil para tratar la obesidad (Wirth *et al.* (2001) *JAMA* 286(11):1331-1339). También se espera que los compuestos de la invención presenten esta utilidad, debido a su capacidad esperada de inhibir el NET, y otra forma de realización de la invención se refiere a un método para tratar la obesidad, que comprende administrarle a un paciente una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de la invención.

Se ha demostrado que la desvenlafaxina, un SNRI, alivia los síntomas vasomotores asociados con la menopausia (Deecher *et al.* (2007) *Endocrinology* 148(3):1376-1383). También se espera que los compuestos de la invención presenten esta utilidad, debido a su capacidad esperada de inhibir el SERT y el NET; y otra forma de realización de la invención se refiere a un método para tratar los síntomas vasomotores asociados con la menopausia, que comprende administrarle a un paciente una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de la invención.

Herramientas de investigación

Como se espera que los compuestos de la invención posean actividad de inhibición de la recaptación de la serotonina y actividad de inhibición de la recaptación de norepinefrina, también se espera que estos compuestos sean útiles como herramientas de investigación para investigar o estudiar sistemas biológicos o muestras que contengan transportadores de serotonina o de norepinefrina. Podrá emplearse cualquier sistema biológico o muestra que contenga transportadores de serotonina y/o de norepinefrina en estudios que podrán realizarse *in vitro* o *in vivo*. Los sistemas biológicos o las muestras representativas que son apropiadas para estos estudios incluyen, sin limitaciones, células, extractos celulares, membranas plasmáticas, muestras de tejidos, órganos

aislados, mamíferos (tales como ratones, ratas, cobayos, conejos, perros, cerdos, seres humanos y semejantes), y semejantes, en donde los mamíferos serán de interés particular. En una forma de realización particular de la invención, la recaptación de la serotonina en un mamífero se inhibe administrando una cantidad capaz de inhibir la recaptación de la serotonina de un compuesto de la invención. En otra forma de realización particular, la recaptación de norepinefrina en un mamífero se inhibe administrando una cantidad capaz de inhibir la recaptación de norepinefrina de un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención también pueden usarse como herramientas de investigación para realizar ensayos biológicos donde se usan dichos compuestos.

Cuando se lo usa como una herramienta de dosificación, un sistema biológico o una muestra que comprenden un transportador de serotonina y/o un transportador de norepinefrina típicamente se ponen en contacto con una cantidad capaz de inhibir la recaptación de la serotonina o una cantidad capaz de inhibir la recaptación de norepinefrina de un compuesto de la invención. Una vez expuesto el sistema biológico o la muestra al compuesto, se determinan los efectos de la inhibición de la recaptación de la serotonina y/o de la recaptación de norepinefrina usando procedimientos y equipos convencionales. La exposición abarca poner en contacto las células o el tejido con el compuesto, administrarle el compuesto a un mamífero, por ejemplo, por vía i.p. o i.v., y semejantes. Este paso 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 la respuesta comprende, por ejemplo, determinar los efectos del compuesto sobre el sistema biológico o sobre la muestra usando procedimientos y equipos convencionales, tales como ensayos de la recaptación de la serotonina y de la norepinefrina. Los resultados del ensayo pueden usarse para determinar el nivel de actividad y la cantidad del compuesto necesaria para obtener el resultado deseado, es decir, una cantidad capaz de inhibir la recaptación de la serotonina y cantidad capaz de inhibir la recaptación de norepinefrina.

Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden usarse como herramientas de investigación para evaluar otros compuestos químicos, por lo que

también son útiles en ensayos de búsqueda para descubrir, por ejemplo, nuevos compuestos con actividad de inhibición de la recaptación de la serotonina y actividad de inhibición de la recaptación de norepinefrina. De esta manera, el compuesto de la invención se usa como referencia en un ensayo, para poder comparar los resultados obtenidos con un compuesto de prueba y con los compuestos de la invención, de modo de identificar aquellos compuestos de prueba que tienen una actividad de inhibición de la recaptación aproximadamente igual o superior, de haberlos. Por ejemplo, los datos de la recaptación obtenidos con un compuesto de prueba o con un grupo de compuestos de prueba se comparan con los datos de la recaptación obtenidos con un compuesto de la invención, con el fin de identificar aquellos compuestos de prueba que tienen las mismas propiedades deseadas, por ejemplo, compuestos de prueba que tienen una actividad de inhibición de la recaptación aproximadamente igual o superior a la de un compuesto de la invención, de haberlos. Dicho aspecto de la invención incluye, como realizaciones separadas, tanto la generación de datos de comparación (usando los ensayos apropiados) y el análisis de los datos de prueba, para identificar compuestos de prueba de interés. Por consiguiente, un compuesto de prueba puede ser evaluado en un ensayo biológico, con un método que comprende los siguientes pasos: (a) llevar a cabo un ensayo biológico con un compuesto de prueba para proveer un primer valor de ensayo; (b) llevar a cabo el ensayo biológico con un compuesto de la invención para proveer un segundo valor de ensayo, en donde el paso (a) se pone en práctica antes del paso (b), después de dicho paso o de manera concurrente con él; y (c) comparar el primer valor de ensayo del paso (a) con el segundo valor de ensayo del paso (b). Los ejemplos de ensayos biológicos incluyen los ensayos de recaptación de la serotonina y de la norepinefrina.

Composiciones y formulaciones farmacéuticas

Los compuestos de la invención típicamente se le administran a un paciente bajo la forma de una composición o formulación farmacéutica. Dichas composiciones farmacéuticas pueden administrársele al paciente a través de cualquier ruta de administración aceptable, incluyendo, sin limitaciones, modos de

administración oral, rectal, vaginal, nasal, por inhalación, tópica (incluyendo transdérmica) y parenteral. Además, los compuestos de la invención pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, en varias dosis por día (por ejemplo, dos, tres o cuatro veces al día), en una sola dosis diaria, en dos dosis diarias, en una sola dosis semanal, y semejantes. Ha de comprenderse que en las composiciones farmacéuticas será posible usar cualquier forma de los compuestos de la invención (es decir, la base libre, una sal aceptable para el uso farmacéutico, un solvato, etcétera) que sea apropiada para el modo de administración particular, tal como se describe en la presente.

Por consiguiente, en una forma de realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención. Si se lo desea, las composiciones pueden contener otros agentes terapéuticos y/o de formulación. Cuando se describen las composiciones, el "compuesto de la invención" " también puede conocerse en la presente como el "agente activo", para distinguirlo de los otros componentes de la formulación, tales como el vehículo. Por lo tanto, ha de comprenderse que el término "agente activo" incluye los compuestos de fórmula I y también las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de dichos compuestos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención típicamente contienen una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de la invención. Sin embargo, aquellas personas con experiencia en el arte han de reconocer que una composición farmacéutica puede contener más que una cantidad eficaz para el uso terapéutico, es decir, composiciones en lote, o menos que una cantidad eficaz para el uso terapéutico, es decir, dosis individuales diseñadas para una administración combinada para alcanzar una cantidad eficaz para el uso terapéutico. Típicamente, la composición contendrá aproximadamente entre 0,01 y 95% en peso del agente activo, incluyendo aproximadamente entre 0,01 y 30% en peso, tal como aproximadamente entre 0,01 y 10% en peso, en donde la cantidad empleada dependerá de la formulación propiamente dicha, de la ruta de administración, de la frecuencia de la dosificación, y semejantes. En una forma de

realización, una composición apropiada para una forma de dosificación oral, por ejemplo, puede contener aproximadamente entre 5 y 70% en peso o aproximadamente entre 10 y 60% en peso del agente activo.

Puede usarse cualquier vehículo o excipiente convencional en las composiciones farmacéuticas de la invención. La selección de un vehículo o excipiente particular, o de combinaciones de vehículos o de excipientes, dependerá del modo de administración usado para tratar un paciente, o del tipo de afección médica o estado de enfermedad particular. Respecto de esto, la preparación de una composición apropiada para un modo de administración particular ha de estar dentro del alcance de aquellas personas con experiencia en el arte farmacéutico. Adicionalmente, los vehículos o los excipientes que se usan en estas composiciones se hallan disponibles comercialmente. A modo de ilustración adicional, se describen técnicas de formulación convencionales en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Mariland (2000); y H. C. Ansel et al., *Pharmaceutical Dosage Forms y Drug Delivery Systems*, 7ª edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Mariland (1999).

Los ejemplos representativos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitaciones, los siguientes: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa, tales como celulosa microcristalina y sus derivados, tales como carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de maní, 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 amortiguadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógeno; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones amortiguadoras de fosfato; gases propelentes comprimidos, tales como clorofluorocarburos y

hidrofluorocarburos; y otras sustancias no tóxicas compatibles que se empleen en composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas típicamente se preparan mezclando o combinando exhaustiva e íntimamente el agente activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con uno o más ingredientes opcionales. Después, la mezcla resultante combinada de manera uniforme puede moldearse o cargarse en tabletas, cápsulas, píldoras, recipientes, cartuchos, dispensadores, y semejantes, usando procedimientos y equipos convencionales.

En una forma de realización, las composiciones farmacéuticas son apropiadas para la administración oral. Un ejemplo de un régimen de dosificación sería una forma de dosificación oral administrada una o dos veces al día. Las composiciones apropiadas para la administración oral pueden tomar la forma de cápsulas, de tabletas, de píldoras, de comprimidos, de pastillas, de grageas, de polvos, de gránulos, de soluciones o suspensiones en un líquido acuoso o no acuoso, de emulsiones líquidas de aceite en agua o de agua en aceite, de elixires o jarabes, y semejantes, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del agente activo.

Cuando se la desee para una administración oral en una forma de dosificación sólida (es decir, como cápsulas, tabletas, píldoras y semejantes), la composición típicamente comprenderá el agente activo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato de dicalcio. Estas formas de dosificación también pueden comprender rellenos o extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; humectantes, tales como glicerol; agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos, y/o carbonato de sodio; agentes que demoran la solubilización, tales como parafina; aceleradores 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

000045

magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y/o mezclas de éstos; agentes colorantes; y agentes amortiguadores.

También puede haber agentes de liberación, agentes humectantes, agentes de recubrimiento, edulcorantes, agentes saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes presentes en las composiciones farmacéuticas. Los ejemplos de agentes de recubrimiento para las tabletas, para las cápsulas, para las píldoras y semejantes incluyen aquellos usados para los recubrimientos entéricos, tales como el ftalato de acetato de celulosa, el ftalato de acetato de polivinilo, el ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, los copolímeros de éster de ácido metacrílico, el trimetilato de acetato de celulosa, la carboximetiletilcelulosa, el succinato de acetato de hidroxipropil metil celulosa, y semejantes. Los ejemplos de antioxidantes aceptables para el uso farmacéutico incluyen antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfato de sodio, sulfito de sodio y semejantes; antioxidantes solubles en aceites, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y semejantes; y agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético, sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y semejantes.

Las composiciones también pueden formularse para obtener la liberación lenta o controlada del agente activo, usando, a modo del 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 opacantes y pueden ser formuladas de manera que liberen el agente activo solamente o con preferencia en una porción determinada del tracto gastrointestinal, opcionalmente de manera demorada. Los ejemplos de composiciones de embebido que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El agente activo también puede estar en una forma microencapsulada, de ser apropiado, con uno o más de los excipientes descriptos previamente.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen, a modo de ilustración, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación

líquidas típicamente comprenden el agente activo y un diluyente inerte, tal como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes 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, aceite de semilla de algodón, de chufa, de maíz, de germen, de oliva, de castor y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de éstos. Las suspensiones pueden contener agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los anteriores.

Cuando se desea una administración oral, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden envasarse en una forma de dosificación individual. El término "forma de dosificación individual" hace referencia a una unidad físicamente discreta para dosificar un paciente; vale decir, cada unidad contiene una cantidad predeterminada del agente activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, ya sea sola o en combinación con una o más unidades adicionales. Por ejemplo, dichas formas de dosificación individuales pueden ser cápsulas, comprimidos, píldoras y semejantes.

En otra forma de realización, las composiciones de la invención son apropiadas para la administración por inhalación y típicamente tomarán la forma de un aerosol o de un polvo. Estas composiciones generalmente se administran usando dispositivos de administración bien conocidos, tales como un nebulizador o un inhalador de polvos secos o de dosis medidas. Los dispositivos nebulizadores producen una corriente de aire a gran velocidad que provoca que la composición sea rociada como una neblina, la cual viajará hasta el tracto respiratorio del paciente. Un ejemplo de una formulación para nebulización comprende el agente activo disuelto en un vehículo, para formar una solución, o micronizado y combinado con un vehículo, para formar una suspensión de partículas micronizadas con un tamaño respirable. Con inhaladores de polvos secos puede administrarse el agente activo como un polvo de flujo libre que se dispersa en el

000047

aire que ingresa en el paciente durante la inspiración. Un ejemplo de una formulación de polvo seco comprende el agente activo mezclado en seco con un excipiente, tal como lactosa, almidón, manitol, dextrosa, ácido poliláctico, poliláctido-co-glicólido y combinaciones de éstos. Los inhaladores de dosis medidas descargan una cantidad medida del agente activo usando un gas propelente comprimido. Un ejemplo de una formulación de dosis medidas comprende una solución o una suspensión del agente activo en un propelente licuado, tal como un clorofluorocarburo o un hidrofluoroalcano. Los componentes opcionales de estas formulaciones incluyen co-solventes, tales como etanol o pentano, y agentes tensioactivos, tales como trioleato de sorbitán, ácido oleico, lecitina y glicerina. Dichas composiciones típicamente se preparan agregando un fluorhidroalcano enfriado o presurizado en un recipiente apropiado que contiene sal, etanol (si está presente) y un agente tensioactivo (si está presente). Para preparar una suspensión, la sal se microniza y luego se combina con el propelente. Como alternativa, puede prepararse una formulación en suspensión aplicando por secado por aspersión un recubrimiento de un agente tensioactivo sobre partículas micronizadas del agente activo. Luego se carga la formulación en un recipiente metálico de aerosol, que forma una porción del inhalador.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía parenteral (por ejemplo, por vía subcutánea, intravenosa o intramuscular, o por inyección intraperitoneal). Para esta administración, el agente activo se provee en una solución, una suspensión o una emulsión estéril. Los ejemplos de solventes para preparar estas formulaciones incluyen agua, solución salina, alcoholes de bajo peso molecular, tales como propilenglicol, polietilenglicol, aceites, gelatina, ésteres de ácidos grasos, tales como oleato de etilo, y semejantes. Una formulación parenteral típica es una solución acuosa estéril del agente activo con un pH de entre 4 y 7. Las formulaciones parenterales también pueden contener uno o más solubilizadores, estabilizadores, preservantes, agentes humectantes, emulsionantes y agentes dispersantes. Estas formulaciones pueden esterilizarse usando un medio inyectable estéril, un agente esterilizante, filtración, irradiación o calor.

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

Si se lo desea, los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos alternativos. Por ende, en una forma de realización, las composiciones de la invención opcionalmente pueden contener otras drogas que se co-administran con un compuesto de la invención. Por ejemplo, la composición también puede comprender una o más drogas (también conocidas como "agentes secundarios") seleccionadas del grupo que consiste en agentes anti-Alzheimer, anticonvulsivos (antiepilépticos), antidepresivos, agentes anti-Parkinson, inhibidores duales de la recaptación de la serotonina-norepinefrina (SNRI), agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), inhibidores de la recaptación de norepinefrina, agonistas opiáceos (analgésicos opiáceos), inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, bloqueadores de canales de sodio, simpatolíticos y combinaciones de los anteriores. Numerosos ejemplos de estos agentes terapéuticos son bien conocidos en la técnica, y se describen ejemplos en la presente. Al combinar un compuesto de la invención con un agente secundario puede efectuarse una terapia triple, es decir, con actividad de inhibición de la recaptación de la serotonina, actividad de inhibición de la recaptación de norepinefrina y actividad asociada con el agente secundario (por ejemplo, actividad antidepresiva), usando solamente dos componentes activos. Como las composiciones farmacéuticas que contienen dos componentes activos típicamente son más fáciles de formular que las composiciones que contienen tres componentes activos, estas composiciones de dos componentes proveen una ventaja significativa sobre las composiciones que contienen tres componentes activos. Por consiguiente, en aún otro aspecto de

la invención, una composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención, un segundo agente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El tercer agente activo, el cuarto agente activo, etcétera, también pueden incluirse en la composición. En la terapia combinada, la cantidad del compuesto de la invención que se administra, así como la cantidad de los agentes secundarios, puede ser inferior a la cantidad que típicamente se administra en la monoterapia.

Un compuesto de la invención puede mezclarse físicamente con el segundo agente activo para formar una composición que contiene ambos agentes; o cada agente puede estar presente en composiciones separadas y diferentes, las cuales se le administrarán al paciente de manera simultánea o consecutiva. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede combinarse con un segundo agente activo usando procedimientos y equipos convencionales, para formar una combinación de agente activo que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente activo. Adicionalmente, los agentes activos pueden combinarse con un vehículo farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, un segundo agente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En esta realización, los componentes de la composición típicamente se mezclan o se combinan para crear una mezcla física. La mezcla física se administra posteriormente en una cantidad efectiva para el uso terapéutico, usando cualquiera de las rutas descriptas en la presente.

Como alternativa, los agentes activos pueden permanecer separados y distinguibles antes de la administración al paciente. En esta realización, los agentes no se mezclan físicamente unos con otros antes de la administración, sino que se administran simultáneamente o en ocasiones diferentes como composiciones separadas. Estas composiciones pueden envasarse por separado o pueden envasarse juntas en un conjunto de componentes. Cuando se lo administre en momentos separados, el agente secundario típicamente será administrado menos de 24 horas después de la administración del compuesto de la invención, lo cual variará entre una administración concurrente con el compuesto de la invención y una administración aproximadamente 24 horas después de dicha dosificación. Esto también se conoce como administración

consecutiva. Por lo tanto, el compuesto cristalino de la invención puede administrarse por vía oral, de manera simultánea o consecutiva con otro agente activo, usando dos tabletas, con una tableta para cada agente activo, en donde consecutiva puede hacer referencia a una administración inmediatamente posterior a la administración del compuesto de la invención o en algún momento predeterminado posterior (por ejemplo, una hora después o tres horas después). Como alternativa, la combinación puede administrarse por distintas vías de administración, es decir, un componente por vía oral y el otro por inhalación.

En una forma de realización, el conjunto de componentes comprende una primera forma de dosificación, que comprende el compuesto cristalino de la invención, y al menos una forma de dosificación adicional, que comprende uno o más de los agentes secundarios que se detallan en la presente, en cantidades suficientes para poner en práctica los métodos de la invención. La primera forma de dosificación y la segunda (o la tercera, etcétera) forma de dosificación comprenden juntas una cantidad eficaz para el uso terapéutico de los agentes activos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o una condición médica en un paciente.

Cuando se los incluye, el o los agentes secundarios están presentes en una cantidad eficaz para el uso terapéutico, es decir, típicamente se los administra en una cantidad que produce un efecto que resulta en un beneficio cuando se realiza la co-administración con el compuesto cristalino de la invención. El agente secundario puede tomar la forma de una sal, un solvato, un estereoisómero óptimamente puro y un compuesto similar farmacéuticamente aceptable. Por ende, los agentes secundarios que se indicarán más adelante tienen por objeto incluir la totalidad de estas formas, y se hallan disponibles comercialmente o pueden ser preparados usando procedimientos y reactivos convencionales.

Los agentes anti-Alzheimer representativos incluyen, sin limitaciones, donepezilo, galantamina, memantina, rivastigmina, selegilina, tacrina y combinaciones de éstos.

Los anticonvulsivos (antiepilépticos) representativos incluyen, sin limitaciones, acetazolamida, albutoína, ácido 4-amino-3-hidroxibutírico, beclamida,

carbamazepina, cinromida, clometiazol, clonazepam, diazepam, dimetadiona, eterobarb, etadiona, ethosuximida, etotoína, felbamato, fosfenitoína, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, lorazepam, bromuro de magnesio, sulfato de magnesio, mefenitoína, mefobarbital, metsuximida, midazolam, nitrazepam, oxazepam, oxcarbazepina, parametadiona, fenacemida, feneturide, fenobarbital, fensuximida, fenitoína, bromuro de potasio, pregabalina, primidona, progabide, bromuro de sodio, valproato de sodio, sultiame, tiagabina, topiramato, trimetadiona, ácido valproico, valpromida, vigabatrin, zonisamida, y combinaciones de éstos. En una forma de realización particular, el anticonvulsivo se selecciona entre carbamazepina, gabapentina, pregabalina y combinaciones de éstos.

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

Los agentes anti-Parkinson representativos incluyen, sin limitaciones, amantadina, apomorfina, benztropina, bromocriptina, carbidopa, difenhidramina, entacapona, levodopa, pergolide, pramipexol, ropinirol, selegilina, tolcapona, trihexifenidilo y combinaciones de éstos.

Los inhibidores duales de la recaptación de la serotonina-norepinefrina (SNRI) representativos incluyen, sin limitaciones, bicifadina, desvenlafaxina, duloxetina, milnacipran, nefazodona, venlafaxina y combinaciones de éstos.

Los agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) representativos incluyen, sin limitaciones, acemetacina, acetaminofeno, ácido acetil salicílico, alclofenac, alminoprofeno, amfenac, amiprilosa, amoxiprin, anirolac, apazona, azapropazona, benorilato, benoxaprofeno, bezpiperilón, broperamol, ácido buclórico, carprofeno, clidanac, diclofenac, diflunisal, diftalona, enolicam, etodolac, etoricoxib, fenbufeno, fenclofenac, ácido fenclóxico, fenoprofeno, fentiazac, feprazona, ácido flufenámico, flufenisal, fluprofeno, flurbiprofeno, furofenac, ibufenac, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, isoxepac, isoxicam, ketoprofeno, ketorolac, lofemizol, lornoxicam, meclofenamato, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, mesalamina, mioprofeno, mofebutazona, nabumetona,

naproxen, ácido niflúmico, nimesulide, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozin, oxpinac, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, pirprofeno, pranoprofeno, salsalato, sudoxicam, sulfasalazina, sulindac, suprofeno, tenoxicam, tiopinac, ácido tiaprofénico, tioxaprofeno, ácido tolfenámico, tolmetina, triflumidato, zidometacina, zomepirac y combinaciones de éstos. En una forma de realización particular, el NSAID se selecciona entre etodolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, meloxicam, naproxen, oxaprozin, piroxicam y combinaciones de éstos. En una forma de realización particular, el NSAID se selecciona entre ibuprofeno, indometacina, nabumetona, naproxeno (por ejemplo, naproxeno de sodio) y combinaciones de éstos.

Los relajantes musculares representativos incluyen, sin limitaciones, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, diflunisal, metaxalona, methocarbamol y combinaciones de éstos.

Los inhibidores de la recaptación de norepinefrina representativos incluyen, sin limitaciones, atomoxetina, buproprión y el metabolito del buproprión hidroxibuproprión, maprotilina, reboxetina (por ejemplo, (S,S)-reboxetina), viloxazina y combinaciones de éstos. En una forma de realización particular, el inhibidor de la recaptación de norepinefrina se selecciona entre atomoxetina, reboxetina y combinaciones de éstos.

Los agonistas opiáceos (analgésicos opiáceos) representativos incluyen, sin limitaciones, buprenorfina, butorfanol, codeína, dihidrocodeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levalorfan, levorfanol, mepiridina, metadona, morfina, nalbufina, nalmefeni, nalorfina, naloxona, naltrexona, nalorfina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propoxifeno, tramadol y combinaciones de éstos. En determinadas realizaciones, el agonista opiáceo se selecciona entre codeína, dihidrocodeína, hidrocodona, hidromorfona, morfina, oxicodona, oximorfona, tramadol y combinaciones de éstos.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (SSRI) representativos incluyen, sin limitaciones, citalopram y el metabolito del citalopram desmetilcitalopram, dapoxetina, escitalopram (por ejemplo, oxalato de escitalopram), fluoxetina y el desmetil metabolito de la fluoxetina norfluoxetina,

fluvoxamina (por ejemplo, maleato de fluvoxamina), paroxetina, sertralina y el metabolito de la sertralina demetilsertalina, y combinaciones de éstos. En determinadas realizaciones, el SSRI se selecciona entre citalopram, paroxetina, sertralina y combinaciones de éstos.

Los bloqueadores de canales de sodio representativos incluyen, sin limitaciones, carbamazepina, fosfenitoína, lamotrigina, lidocaína, mexiletina, oxcarbazepina, fenitoína y combinaciones de éstos.

Los simpatolíticos representativos incluyen, sin limitaciones, atonolol, clonidina, doxazosina, guanetidina, guanfacina, modafinilo, fentolamina, prazosina, reserpina, tolazolina (por ejemplo, clorhidrato de tolazolina), tamsulosina y combinaciones de éstos.

Con las formulaciones a continuación se ilustran composiciones farmacéuticas representativas de la presente invención.

Ejemplo de cápsulas de gelatina duras para una administración oral

Se mezcla exhaustivamente un compuesto de la invención (50 g), lactosa secada por aspersión (440 g) y estearato de magnesio (10 g). Después, la composición resultante se carga en cápsulas de gelatina duras (500 mg de composición por cápsula).

Como alternativa, un compuesto de la invención (20 mg) se mezcla exhaustivamente con almidón (89 mg), celulosa microcristalina (89 mg) y estearato de magnesio (2 mg). Luego se hace pasar la mezcla a través de un filtro U.S. de malla N° 45 y se la carga en una cápsula de gelatina dura (200 mg de composición por cápsula).

Ejemplo de formulación de cápsula de gelatina para una administración oral

Un compuesto de la invención (100 mg) se mezcla exhaustivamente con monooleato de polioxietilen sorbitán (50 mg) y polvo de almidón (250 mg). Después, la mezcla se carga en una cápsula de gelatina (400 mg de composición por cápsula).

Como alternativa, un compuesto de la invención (40 mg) se mezcla exhaustivamente con celulosa microcristalina (Avicel PH 103; 259,2 mg) y estearato de magnesio (0,8 mg). Después, la mezcla se carga en una cápsula de

gelatina (tamaño N° 1, color blanco opaco) (300 mg de composición por cápsula).

Ejemplo de formulación en tableta para una administración oral

Se hace pasar un compuesto de la invención (10 mg), almidón (45 mg) y celulosa microcristalina (35 mg) a través de un filtro U.S. de malla N° 20 y se mezcla exhaustivamente. Se secan los gránulos producidos a entre 50 y 60°C y se los hace pasar a través de un filtro U.S. de malla N° 16. Se mezcla una solución de polivinilpirrolidona (4 mg como una solución al 10% en agua estéril) con carboximetil almidón de sodio (4,5 mg), estearato de magnesio (0,5 mg) y talco (1 mg), y luego se hace pasar esta mezcla a través de un filtro U.S. de malla N° 16. Luego se agrega el carboximetil almidón de sodio, el estearato de magnesio y el talco a los gránulos. Después de mezclar, se comprime la mezcla en una máquina para hacer tabletas para obtener una tableta con un peso de 100 mg.

Como alternativa, un compuesto de la invención (250 mg) se mezcla exhaustivamente con celulosa microcristalina (400 mg), dióxido de silicio esfumado (10 mg) y ácido esteárico (5 mg). Luego se comprime la mezcla para formar tabletas (665 mg de composición por tableta).

Como alternativa, un compuesto de la invención (400 mg) se mezcla exhaustivamente con almidón de maíz (50 mg), croscarmelosa de sodio (25 mg), lactosa (120 mg) y estearato de magnesio (5 mg). Luego se comprime la mezcla para formar una tableta con una sola ranura (600 mg de composición por tableta).

Ejemplo de formulación en suspensión para una administración oral

Los ingredientes se mezclan para formar una suspensión que contiene 100 mg de agente activo cada 10 ml de suspensión.

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro de sodio	2,0 g
Metil parabeno	0,15 g
Propil parabeno	0,05 g
Azúcar granulada	25,5 g
Sorbitol (solución al 70%)	12,85 g

Ingredientes	Cantidad
VEEGUM [®] K (silicato de magnesio y aluminio)	1,0 g
Saborizante	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s.p. 100 ml

Ejemplos de formulaciones inyectables para una administración por inyección

Se mezcla un compuesto de la invención (0,2 g) con solución amortiguadora de acetato de sodio 0,4 M (2,0 ml). El pH de la solución resultante se ajusta en 4 usando ácido clorhídrico acuoso 0,5 N o hidróxido de sodio acuoso 0,5 N, según sea necesario, y luego se agrega suficiente agua para inyección para obtener un volumen total de 20 ml. Luego se filtra la mezcla a través de un filtro estéril (0,22 micrón) para obtener una solución estéril apropiada para administrar por inyección.

Ejemplos de composiciones para una administración por inhalación

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

Como alternativa, se dispersa un compuesto micronizado de la invención (10 g) en una solución que se prepara disolviendo lecitina (0,2 g) en agua desmineralizada (200 ml). La suspensión que resultante se seca por aspersión y luego se microniza, para formar una composición micronizada que comprende partículas con un diámetro medio menor que aproximadamente 1,5 µm. Después, la composición micronizada se carga en cartuchos de inhalación de dosis medidas, los cuales contienen 1,1,1,2-tetrafluoroetano presurizado en una cantidad suficiente para proveer entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 500 µg del compuesto de la invención por dosis, cuando se lo administra con el inhalador.

Como alternativa, se disuelve un compuesto de la invención (25 mg) en

solución amortiguada con citrato (pH 5) (125 ml). La mezcla se agita y sonica hasta que se disuelve el compuesto. El pH de la solución se controla y se ajusta, de ser necesario, hasta obtener un pH de 5, agregando lentamente hidróxido de sodio acuoso 1 N. La solución se administra usando un dispositivo nebulizador, con el que se proveen entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 500 µg del compuesto de la invención por dosis.

EJEMPLOS

Las siguientes preparaciones y ejemplos se proveen para ilustrar realizaciones específicas de la invención. Estas realizaciones específicas, sin embargo, no constituyen una limitación del alcance de la invención de manera alguna, a menos que se indique lo contrario.

Las abreviaturas a continuación tienen los significados que se detallan, a menos que se indique lo contrario, y cualquier otra abreviatura que se use en la presente y que no haya sido definida tendrá el significado convencional.

AcOH	ácido acético
BH ₃ •Me ₂ S	complejo borano dimetilsulfuro
BSA	albumina sérica bovina
DCM	diclorometano (o sea, cloruro de metileno)
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DMEM	Medio de Eagle Modificado por Dulbecco
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDTA	ácido etilenediaminotetraacético
Et	etilo
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
FBS	suero fetal bovino
hDAT	transportador de dopamina humana
hDAT	transportador de dopamina humana
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazineetanesulfónico
hNET	transportador de norepinefrina humana

hSERT	transportador de serotonina humana
LiHMDS	hexametil disilazida de litio
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
PBS	solución salina amortiguada con fosfato
PPh ₃	trifenilfosfina
TEMPO	2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxilo, radical libre
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Cualquier otra abreviatura que se use en la presente y que no haya sido definida tendrá el significado convencional generalmente aceptado. A menos que se especifique lo contrario, todos los materiales, tales como los reactivos, los materiales de partida y los solventes, fueron adquiridos en proveedores comerciales (tales como Sigma-Aldrich, Fluka Riedel-de Haën y semejantes) y fueron empleados sin una purificación adicional.

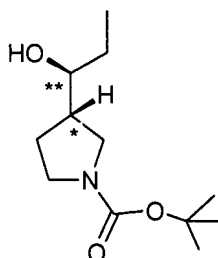
En todos los compuestos que se describen en los ejemplos, los dos centros quirales se identifican con los símbolos * y **. Cuando se describe la estereoquímica, el átomo de carbono indicado con el símbolo * se designa primero. Por lo tanto, una designación "SR" representa a un compuesto que tiene la configuración (S) en el átomo de carbono que está indicado con el símbolo * y que tiene la configuración (R) en el átomo de carbono **. Lo mismo se aplica para las mezclas racémicas. Por ejemplo, una designación "RS/SR" representa a una mezcla racémica de compuestos (R,S) y compuestos (S,R), o sea, una mezcla de compuestos que tienen la configuración (R) en el átomo de carbono * y la configuración (S) en el átomo de carbono ** y compuestos que tienen la configuración (S) en el átomo de carbono * y la configuración (R) en el átomo de carbono **.

Nótese que el centro quiral * es conocido y se establece en el nombre del compuesto y/o tabla. Sin embargo, el centro quiral ** que se especifica en el nombre del compuesto y/o tabla no se conoce exactamente y se basa en el primer

pico de elusión de HPLC de fase reversa a partir de la mezcla de intermediarios diastereoisoméricos (los alcoholes protegidos).

Preparación 1

éster t-butilico del ácido (S)-3-((S)-1-Hidroxipropil)pirrolidin-1-carboxílico



A una solución de éster t-butilico del ácido (S)-3-hidroximetil-pirrolidin-1-carboxílico (4,0 g, 19,9 mmol, 1,0 eq.) en DCM se agregó TEMPO (62 mg, 0,4 mmol, 0,02 eq.) y bromuro de potasio (120 mg, 1,0 mmol, 0,05 eq.). La mezcla resultante se enfrió sobre hielo (y una pequeña cantidad de sal, -4°C). Se agregó una mezcla 1:1 de hipoclorito de sodio 0,7M en agua y NaHCO_3 saturado (56 ml total) por goteo. La mezcla resultante se dejó reposar en el baño de hielo hasta que las capas se separaron (~5 minutos). Las capas se separaron y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (30 ml) y NaCl acuoso saturado (30 ml), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar éster t-butilico del ácido (S)-3-formilpirrolidin-1-carboxílico (3,0 g), el cual se usó sin purificación adicional.

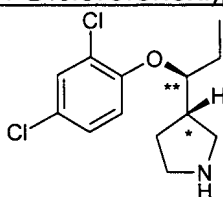
Se combinó éster t-butilico del ácido (S)-3-formilpirrolidin-1-carboxílico (1 g, 5 mmol) y THF (10 ml, 100 mmol) bajo nitrógeno, y la solución resultante se enfrió a -78°C . Se agregó bromuro de etilmagnesio 1,0 M en THF (7,5 ml, 7,5 mmol) por goteo a lo largo de 10 minutos. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente durante la noche. La reacción luego se detuvo mediante la adición por goteo de NH_4Cl acuoso saturado (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado (1 x 30 ml) y NaCl acuoso saturado (1 x 30 ml), luego se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para dar éster t-butilico del ácido (S)-3-(1-hidroxipropil)pirrolidin-1-carboxílico.

Se purificó el éster t-butilico del ácido (S)-3-(1-hidroxipropil)pirrolidin-1-carboxílico (1,5 g, 6,5 mmol) mediante HPLC preparativa. El residuo se disolvió en

50% AcOH/H₂O y los diastereómeros se separaron usando un gradiente de 10-50% AcOH/H₂O (0,05% TFA) a lo largo de 80 minutos en una columna de 2" a 40 ml/min. Las fracciones recogidas se liofilizaron para dar cada diastereómero como un aceite (565 mg, SS, primer pico de la elución; 565 mg, SR, segundo pico de la elución). Cada diastereómero se disolvió en DCM (4 ml) y se agregó resina de HCO₃ (1 g a 1,95 mmol/g) para recuperar TFA residual. La mezcla se agitó por 1 hora. El producto se retiró por filtración y el solvente se eliminó para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 1

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



Se agregó NaH al 60% en aceite mineral (60:40, NaH:aceite mineral, 10 mg, 260 μ mol) lentamente a una mezcla de éster t-butilico del ácido (S)-3-((S)-1-Hidroxipropil)pirrolidin-1-carboxílico (50 mg, 0,2 mmol, 1 eq.) en DMF (680 μ L, 8,7 mmol). La mezcla resultante se agitó por 15 minutos, a temperatura ambiente. Se agregó 2,4-dicloro-1-fluorobenceno (76 μ L, 3 eq.) se agregó y la mezcla se calentó a 90 °C por 3 horas. La reacción se detuvo con MeOH (1 ml). Se retiró DMF y MeOH bajo presión reducida, para dar el intermediario protegido con BOC, éster t-butilico del ácido (S)-3-[(S)-1-(2,4-diclorofenoxi)propil]pirrolidin-1-carboxílico. La desprotección se llevó a cabo usando HCl 1,25 M en EtOH (1,7 ml, 2,2 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El producto luego se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una monosal de TFA (41,5 mg). MS *m/z*: [M+H]⁺ calculado para C₁₃H₁₇Cl₂NO, 274,07; encontrado 274,0.

Monosal clorhidrato

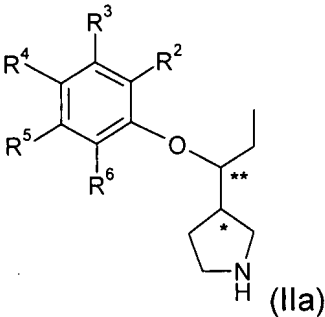
Se disolvió éster t-butilico del ácido (S)-3-[(S)-1-(2,4-diclorofenoxi)propil]pirrolidin-1-carboxílico (22,0 g, 58,8 mmol) en EtOAc (50 ml, 500 mmol) y se enfrió a 0°C. Se preparó una solución de HCl mediante la adición lenta de cloruro de acetilo (40,0 ml, 562 mmol) en EtOH (100 ml, 2000 mmol) a

000060

0°C, luego se agregó a la solución de EtOAc, mientras que se agitaba. La mezcla resultante se agitó a 0°C a temperatura ambiente durante la noche. Luego se concentró por evaporación por rotación. Se agregó EtOAc (200 ml) y la solución se concentró nuevamente por evaporación por rotación. Se agregó EtOAc adicional (200 ml) y la solución se concentró por evaporación por rotación. El producto se secó bajo alto vacío para dar la sal del título como un aceite/semisólido espeso (16,7g, >99% de pureza).

EJEMPLO 2

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos precedentes, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon los compuestos 2-1 a 2-75, de fórmula IIa, como monosales de TFA:



#	*	*	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
									calculad o	encontrad o
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

#	*	*	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
									calculad o	encontrad o
1 1	S	R	H	F	H	Cl	H	C ₁₃ H ₁₇ ClFNO	258,10	258,2
1 2	S	S	H	H	F	H	H	C ₁₃ H ₁₈ FNO	224,14	224,0
1 3	S	S	H	Me	Cl	H	H	C ₁₄ H ₂₀ CINO	254,12	254,2
1 4	S	R	H	Me	Cl	H	H	C ₁₄ H ₂₀ CINO	254,12	254,2
1 5	S	S	H	Me	Cl	Me	H	C ₁₅ H ₂₂ CINO	268,14	268,2
1 6	S	S	H	-CF ₃	H	H	H	C ₁₄ H ₁₈ F ₃ NO	274,13	274,0
1 7	S	S	H	H	-CF ₃	H	H	C ₁₄ H ₁₈ F ₃ NO	274,13	274,0
1 8	S	S	H	Cl	H	Cl	H	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ NO	274,07	274,0
1 9	R	R	H	Cl	H	Cl	H	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ NO	274,07	274,0
2 0	S	S	H	Cl	H	OM e	H	C ₁₄ H ₂₀ CINO ₂	270,12	270,2
2 1	S	S	H	Cl	F	H	H	C ₁₃ H ₁₇ ClFNO	258,10	258,0
2 2	S	S	H	F	OM e	F	H	C ₁₄ H ₁₉ F ₂ NO ₂	272,14	272,2
2 3	S	S	Cl	H	H	H	H	C ₁₃ H ₁₈ CINO	240,11	240,0
2 4	S	R	Cl	H	H	H	H	C ₁₃ H ₁₈ CINO	240,11	240,2

#	*	* *	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
									calculad o	encontrad o
2 5	S	S	Cl	H	H	H	F	C ₁₃ H ₁₇ ClFNO	258,10	258,0
2 6	S	R	Cl	H	H	H	F	C ₁₃ H ₁₇ ClFNO	258,10	258,0
2 7	S	S	Cl	H	H	H	M e	C ₁₄ H ₂₀ CINO	254,12	254,0
2 8	S	S	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ NO	274,07	274,0
2 9	R	R	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ NO	274,07	274,0
3 0	R	S	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ NO	274,07	274,0
3 1	S	R	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ NO	274,07	274,0
3 2	S	S	Cl	H	F	H	H	C ₁₃ H ₁₇ ClFNO	258,10	258,0
3 3	R	R	Cl	H	Cl	H	H	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ NO	274,07	274,0
3 4	S	R	Cl	H	Cl	H	H	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ NO	274,07	274,3
3 5	S	S	Cl	H	Cl	H	F	C ₁₃ H ₁₆ Cl ₂ FN O	292,06	292,0
3 6	S	R	Cl	F	H	F	H	C ₁₃ H ₁₆ ClF ₂ N O	276,09	276,0
3 7	S	S	Cl	Cl	H	H	Cl	C ₁₃ H ₁₆ Cl ₃ NO	308,03	308,0
3 8	S	R	Cl	Cl	H	H	Cl	C ₁₃ H ₁₆ Cl ₃ NO	308,03	308,0

#	*	*	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
									calculad o	encontrad o
39	S	R	Cl	Cl	H	H	F	C ₁₃ H ₁₆ Cl ₂ FN O	292,06	292,0
40	S	S	Cl	F	H	H	F	C ₁₃ H ₁₆ ClF ₂ N O	276,09	276,4
41	S	R	Cl	F	H	H	F	C ₁₃ H ₁₆ ClF ₂ N O	276,09	276,0
42	S	S	Cl	F	Cl	H	H	C ₁₃ H ₁₆ Cl ₂ FN O	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 N O	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 N O	276,09	276,0

000064

#	*	*	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
									calculad o	encontrad o
5 3	S	R	F	Cl	H	H	F	C ₁₃ H ₁₆ ClF ₂ N O	276,09	276,0
5 4	S	R	F	Me	H	H	Cl	C ₁₄ H ₁₉ ClFNO	272,11	272,0
5 5	S	S	F	H	F	H	F	C ₁₃ H ₁₆ F ₃ NO	260,12	260,0
5 6	S	S	F	F	H	F	F	C ₁₃ H ₁₅ F ₄ NO	278,11	278,0
5 7	S	S	F	OM e	F	H	H	C ₁₄ H ₁₉ F ₂ NO ₂	272,14	272,2
5 8	S	S	Me	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO	254,12	254,0
5 9	S	R	Me	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO	254,12	254,0
6 0	R	R	Me	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO	254,12	254,0
6 1	R	S	Me	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO	254,12	254,0
6 2	S	S	Me	H	H	H	H	C ₁₄ H ₂₁ NO	220,16	220,0
6 3	S	R	Me	H	H	H	H	C ₁₄ H ₂₁ NO	220,16	220,0
6 4	S	S	Me	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO	254,12	254,2
6 5	S	R	Me	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO	254,12	254,2
6 6	S	S	Et	H	F	H	H	C ₁₅ H ₂₂ FNO	252,17	252,2

000065

#	*	*	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
									calculad o	encontrad o
6 7	S	S	OM e	H	H	H	H	C ₁₄ H ₂₁ NO ₂	236,16	236,0
6 8	S	S	OM e	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO ₂	270,12	270,0
6 9	S	S	OM e	H	F	H	H	C ₁₄ H ₂₀ FNO ₂	254,15	254,0
7 0	S	S	OM e	H	Cl	F	H	C ₁₄ H ₁₉ ClFNO 2	288,11	288,0
7 1	S	S	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₁₇ ClF ₃ N O	308,10	308,0
7 2	R	R	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₁₇ ClF ₃ N O	308,10	308,0
7 3	R	S	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₁₇ ClF ₃ N O	308,10	308,0
7 4	S	R	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₁₇ ClF ₃ N O	308,10	308,2
7 5	S	S	-CF ₃	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₇ ClF ₃ N O	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
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

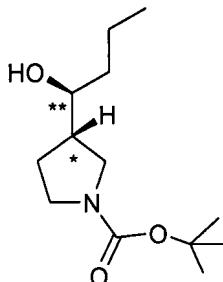
42. (S)-3-[(S)-1-(2,4-Dicloro-3-fluorofenoxi)propil]pirrolidina
43. (S)-3-[(S)-1-(2,4-Dicloro-6-metilfenoxi)propil]pirrolidina
44. (S)-3-[(S)-1-(2-Cloro-6-fluoro-3-metoxifenoxi)propil]pirrolidina
45. (S)-3-[(R)-1-(2-Cloro-6-fluoro-3-metoxifenoxi)propil]pirrolidina
46. (S)-3-[(S)-1-(2-Fluorofenoxi)propil]pirrolidina
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
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
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
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
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-(4-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

000088

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

éster t-butílico del ácido (S)-3-((S)-1-Hidroxibutil)pirrolidin-1-carboxílico



Se combinó éster t-butílico del ácido (S)-3-formilpirrolidin-1-carboxílico (2,2 g, 11 mmol) y THF (20 ml, 300 mmol) bajo nitrógeno, y la solución resultante se enfrió a -78°C. Luego se agregó cloruro de propilmagnesio 2,0M en éter (11,0 ml, 22,1 mmol) por goteo durante 1 hora. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente durante la noche. Luego se agregó NH₄Cl acuoso saturado (20 ml) por goteo para detener la reacción. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 100 ml) y NaCl acuoso saturado (1 x 100 ml), luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para dar un aceite amarillo pálido (2,6 g). El aceite se purificó mediante HPLC preparativa en dos lotes iguales de 1,3 g de carga en 1:1 AcOH/H₂O (6 ml). Los diastereómeros se separaron mediante un gradiente (5-70% MeCN/H₂O; 0,05% TFA; a lo largo de 70 minutos en una columna 2" BDS). Las fracciones correspondientes al pico 1 se recogieron y se liofilizó para dar un aceite. Las fracciones correspondientes al pico 2 se liofilizaron y luego se purificaron nuevamente. Ambos productos se identificaron como limpios según RMN y HPLC y se identificaron sus masas mediante LCMS:

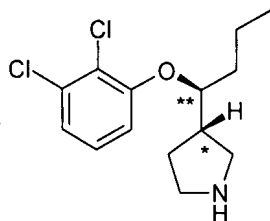
éster t-butílico del ácido (S)-3-((S)-1-Hidroxibutil)pirrolidin-1-carboxílico (810 mg; primer pico de la elución). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,60 – 3,35 (m, 3H); 3,25 (dd, *J* = 17,8, 11,4, 1H); 2,99 (t, *J* = 9,8, 1H); 2,38 – 2,25 (m, 2H); 2,25 – 2,13 (m, 1H); 2,04 (td, *J* = 11,2, 6,3, 1H); 1,80 –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

éster t-butílico del ácido (S)-3-((R)-1-Hidroxibutil)pirrolidin-1-carboxílico (780

mg, segundo pico de la elución). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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

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

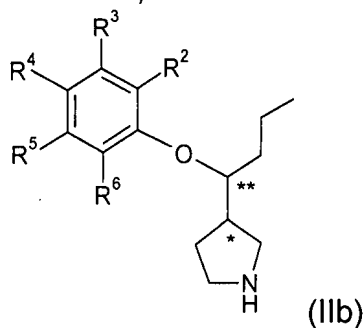


Se disolvió éster t-butilico del ácido (S)-3-((S)-1-Hidroxibutil)pirrolidin-1-carboxílico (50 mg, 0,2 mmol) en DMF (1,0 ml, 13 mmol). Se agregó NaH (5,9 mg, 246 μmol) lentamente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos. Se agregó 1,2-dicloro-3-fluorobenceno (67,8 mg, 411 μmol). La mezcla se agitó a 70°C por 3 horas, luego se concentró. Se agregó HCl 1,2M en EtOH (1,0 ml, 1,2 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche. El producto se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una monosal de TFA (19 mg, 100% de pureza). MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}$, 288,08; encontrado 288,0.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos precedentes, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon los compuestos 4-1 a 4-72, de fórmula IIb, como monosales de TFA:



000070

#	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
									calculado	encontrado
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 Cl ₂ NO	288,08	288,0
7	S	R	H	Cl	H	Cl	H	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO	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
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 ClNO	268,14	268,2
16	S	S	H	Me	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ClNO	268,14	268,2
17	S	R	H	F	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₉ ClFNO	272,11	272,2
18	S	S	H	F	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₉ ClFNO	272,11	272,2
19	S	S	Cl	H	H	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO	254,12	254,0
20	S	R	Cl	H	H	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO	254,12	254,2
21	R	S	Cl	H	H	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO	254,12	254,2
22	R	R	Cl	H	H	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO	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 Cl ₂ NO	288,08	288,0

#	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
									calculado	encontrado
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 ClFNO	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 ClNO	268,14	268,2
38	R	S	Cl	H	Me	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ClNO	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 ClFNO ₂	302,12	302,2
43	S	S	Cl	OMe	H	H	F	C ₁₅ H ₂₁ ClFNO 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 ClFNO	272,11	272,2
47	R	R	F	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₁₉ ClFNO	272,11	272,2
48	S	S	F	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₁₉ ClFNO	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 ClF ₂ NO	290,10	290,2
54	S	S	Me	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ClNO	268,14	268,0
55	S	R	Me	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ClNO	268,14	268,2
56	R	S	Me	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ClNO	268,14	268,2
57	R	R	Me	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ClNO	268,14	268,2

000072

#	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
									calculado	encontrado
58	S	S	Me	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ClNO	268,14	268,2
59	R	S	Me	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ClNO	268,14	268,2
60	S	R	Me	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ClNO	268,14	268,2
61	R	R	Me	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ClNO	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 ClF ₃ NO	322,11	322,0
65	S	R	-CF ₃	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₁₉ ClF ₃ NO	322,11	322,2
66	R	S	-CF ₃	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₁₉ ClF ₃ NO	322,11	322,2
67	R	R	-CF ₃	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₁₉ ClF ₃ NO	322,11	322,2
68	S	S	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₁₉ ClF ₃ NO	322,11	322,0
69	S	R	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₁₉ ClF ₃ NO	322,11	322,2
70	R	S	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₁₉ ClF ₃ NO	322,11	322,2
71	R	R	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₁₉ ClF ₃ NO	322,11	322,2
72	S	S	OMe	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ClNO 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. (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. (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

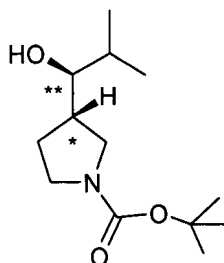
15. (S)-3-[(R)-1-(4-Cloro-3-metilfenoxi)butil]pirrolidina
16. (S)-3-[(S)-1-(4-Cloro-3-metilfenoxi)butil]pirrolidina
17. (S)-3-[(R)-1-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)butil]pirrolidina
18. (S)-3-[(S)-1-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)butil]pirrolidina
19. (S)-3-[(S)-1-(2-Clorofenoxi)butil]pirrolidina
20. (S)-3-[(R)-1-(2-Clorofenoxi)butil]pirrolidina
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. (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. (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. (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. (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. (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. (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. (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. (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. (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
71. (R)-3-[(R)-1-(3-Cloro-2-trifluorometilfenoxi)butil]pirrolidina
72. (S)-3-[(S)-1-(4-Cloro-2-metoxifenoxi)butil]pirrolidina

Preparación 3

éster t-butilico del ácido (S)-3-((S)-1-Hidroxi-2-metilpropil)pirrolidin-1-carboxílico

000075

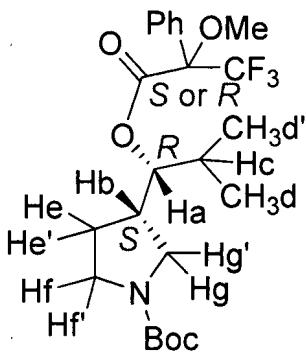


Se combinó éster t-butilico del ácido (S)-3-formilpirrolidin-1-carboxílico (10,0 g, 50,2 mmol) y THF (100 ml, 1000 mmol) bajo nitrógeno, y la solución resultante se enfrió a -78°C . Luego se agregó cloruro de isopropilmagnesio 2,0M en THF (30,1 ml, 60,2 mmol) por goteo a lo largo de 10 minutos. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente durante la noche. Luego se agregó NH_4Cl acuoso saturado (100 ml) por goteo para detener la reacción. El THF se retiró bajo vacío y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (1 x 100 ml), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (300 g SiO_2 , 12 g crudo, 50-60% éter dietílico en hexanos) para dar lo siguiente como aceites traslúcidos:

éster t-butilico del ácido (S)-3-((S)-1-Hidroxi-2-metilpropil)pirrolidin-1-carboxílico (3,8 g; primer pico de la elución). ^1H RMN (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).

éster t-butilico del ácido (S)-3-((R)-1-hidroxi-2-metilpropil)pirrolidin-1-carboxílico (2,8 g; segundo pico de la elución). ^1H RMN (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).

La asignación de la estereoquímica del compuesto del título se realizó mediante el análisis de éster de Mosher (Dale y Mosher (1969) *J. Org. Chem.* 34(9):2543-2549) en el material que eluyó segundo. Usando este análisis, se determinó que el material del segundo pico de la 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 equivalentes superpuestas	H no equivalentes superpuestas	ND
Hd, Hd'	0,912	0,876	0,036
He'	Superposición con Boc	Superposición con Boc	ND
Hf	3,209	3,212	-0,003
Hf'	2,988	3,050	-0,062
Hg	Superposición con OMe	Superposición con OMe	ND
Hg'	3,364	3,389	-0,025

ND: no se pudo determinar

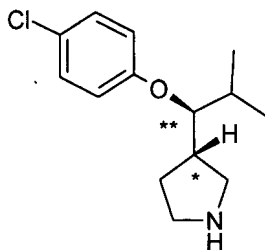
Debe notarse que las primeras dos letras corresponden al material del segundo pico de la elución y la tercera letra del diastereoisómero refiere al centro quiral del éster de Mosher.

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

000077

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

Se disolvió éster t-butilico del ácido (S)-3-((S)-1-Hidroxi-2-metilpropil)pirrolidin-1-carboxílico (750 mg, 3,1 mmol) en DMF (11 ml, 140 mmol). Se agregó NaH lavado y secado (222 mg, 9,3 mmol) lentamente en tres unidades, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos bajo nitrógeno. Se agregó 1-cloro-4-fluorobenceno (984 μ L, 9,3 mmol). La mezcla se agitó a 70°C por 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y la reacción se detuvo con MeOH, luego se concentró. La mezcla se particionó entre EtOAc y agua (25 ml cada uno) para eliminar el exceso de sales de sodio. La capa acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc (3 x 25 ml), y las capas orgánicas se combinaron y se concentró. El intermediario protegido con BOC crudo, éster t-butilico del ácido (S)-3-[(S)-1-(4-clorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidin-1-carboxílico, luego se purificó mediante gel de sílice (columna de 40 g, 0-75% EtOAc en hexanos a lo largo de 30 minutos). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentró para dar el intermediario protegido con BOC como un aceite traslúcido (481 mg). La desprotección se llevó a cabo usando HCl 1,25 M en EtOH (11 ml, 13 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Los sólidos se disolvieron nuevamente en 1:1 AcOH/H₂O (10 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente 10-70% MeCN/H₂O). Las fracciones deseadas se recogieron para dar el compuesto del título como una monosal de TFA (481 mg, 98% de pureza). MS m/z : [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₂₀ClNO, 254,12; encontrado 254,0.

¹H RMN (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 monoclóhidrato

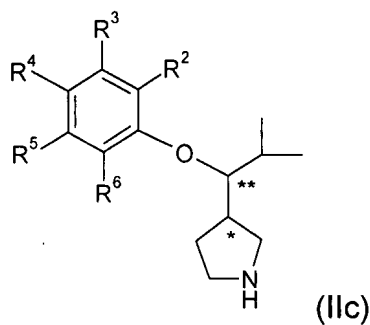
Se disolvió éster t-butilico del ácido (S)-3-((S)-1-Hidroxi-2-

886678

metilpropil)pirrolidin-1-carboxílico (2,6 g, 10,7 mmol, 1,0 eq.) y 1-cloro-4-fluorobenceno (3,4 ml, 32,0 mmol, 3,0 eq.) en DMF (12 ml, 150 mmol). Se agregó NaH (385 mg, 16,0 mmol, 1,5 eq.) lentamente en tres unidades, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a 90 °C por 3 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con hexanos (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo nuevamente con hexanos (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secó bajo Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El intermediario protegido con BOC crudo luego se purificó mediante cromatografía de columna (eluyendo con hexanos y éter, 0-100%, combiflash). La desprotección se llevó a cabo usando HCl 1,20 M en EtOH (150 ml, 180 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 48 horas. La solución se concentró hasta secar para dar el producto crudo como una monosal de HCl. La monosal de HCl se disolvió en isopropanol (5 ml) para dar un aceite, el cual se calentó a 55°C. Se agregó éter diisopropílico (25 ml) lentamente bajo agitación constante para formar una solución homogénea, la cual se enfrió a temperatura ambiente. El recipiente de la reacción marcó y se agregaron semillas de cristales (a partir del calentamiento y el enfriamiento lento de 100 mg de sal de HCl cruda usando condiciones similares) durante el proceso de enfriamiento. Se formaron sólidos y la solución se dejó decantar a temperatura ambiente por 1 hora. Los sólidos se filtraron y se lavó con éter diisopropílico (10 ml) para dar un sólido blanco (1,4 g). El material filtrado se concentró y la cristalización se repitió dos veces para dar un total de 2,4 g (a partir de 3 precipitaciones). El precipitado se disolvió en agua y se liofilizó para dar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco opaco (2,4 g, 99% de pureza).

EJEMPLO 6

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos precedentes, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon los compuestos 6-1 a 6-77, de fórmula IIc, como monosales de TFA:



#	*	**	R²	R³	R⁴	R⁵	R⁶	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
									calculado	encontrado
1	S	R	F	H	H	H	H	C ₁₄ H ₂₀ FNO	238,15	238,2
2	RR/S S		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/S S		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/S S		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

#	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
									calculado	encontrado
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/S S		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/S S		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
2	S	R	Cl	H	H	H	Cl	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO	288,08	288,0

000081

#	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
									calculado	encontrado
9										
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 Cl ₂ F 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
4	S	R	Me	Me	H	H	H	C ₁₆ H ₂₅ NO	248,19	248,2

000082

#	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
									calculado	encontrado
3										
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/S S		-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/S S		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
5	S	R	H	F	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₉ ClFNO	272,11	272,2

000083

#	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
									calculado	encontrado
7										
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/S S		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
7	S	R	H	Me	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ClNO	268,14	268,2

000084

#	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
									calculado	encontrado
1										
7 2	RR/S S		H	-CF ₃	H	H	H	C ₁₅ H ₂₀ F ₃ NO	288,15	288,2
7 3	RR/S S		H	H	F	H	H	C ₁₄ H ₂₀ FNO	238,15	238,2
7 4	RR/S S		H	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO	254,12	254,0
7 5	R R		H	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO	254,12	254,2
7 6	S R		H	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₂₀ ClNO	254,12	254,2
7 7	RR/S S		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
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
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
14. (S)-3-[(R)-1-(2,3-Diclorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina

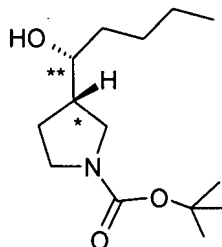
000385

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
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
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
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
35. (S)-3-[(S)-2-Metil-1-(2,3,6-triclorofenoxi)-propil]-pirrolidina
36. (S)-3-[(S)-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
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

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
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
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-[(R)-1-(3-Cloro-5-fluorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
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
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
71. (S)-3-[(R)-1-(4-Cloro-3-metilfenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
72. 3-[2-Metil-1-(3-trifluorometilfenoxi)-propil]pirrolidina
73. 3-[1-(4-Fluorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
74. 3-[1-(4-Clorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
75. (R)-3-[(R)-1-(4-Clorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina
76. (S)-3-[(R)-1-(4-Clorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina

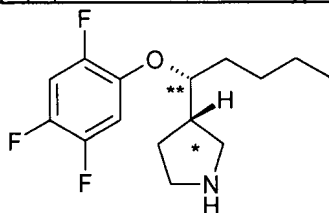
77. 3-[2-Metil-1-(4-trifluorometilfenoxi)propil]pirrolidina

Preparación 4

éster t-butilico del ácido (S)-3-((R)-1-Hidroxipentil)pirrolidin-1-carboxílico

Se combinó éster t-butilico del ácido (S)-3-formilpirrolidin-1-carboxílico (3,8 g, 18,8 mmol) y THF (40 ml, 500 mmol) bajo nitrógeno, y la solución resultante se enfrió a -78°C . Luego se agregó cloruro de *n*-Butilmagnesio 2,0M en éter (14,1 ml, 28,2 mmol) por goteo a lo largo de 20 minutos. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente durante la noche. Luego se agregó NH_4Cl acuoso saturado (100 ml) por goteo para detener la reacción. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado (1 x 100 ml) y NaCl acuoso saturado (1 x 100 ml), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para dar un aceite amarillo pálido (5,2 g). El aceite se purificó mediante HPLC preparativa. El residuo se disolvió en 50% $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$ y los diastereómeros se separaron usando un gradiente de (10-70% $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ y 0,05% TFA) a lo largo de 80 minutos en una columna de 2" a 40 ml/min. Las fracciones recogidas se liofilizaron para dar lo siguiente como aceites: éster t-butilico del ácido (S)-3-((S)-1-hidroxipentil)pirrolidin-1-carboxílico (100 mg; primer pico de la elución) y éster t-butilico del ácido (S)-3-((R)-1-Hidroxipentil)pirrolidin-1-carboxílico (789 mg; segundo pico de la elución).

EJEMPLO 7

(S)-3-[(R)-1-(2,4,5-Trifluorofenoxi)pentil]pirrolidina

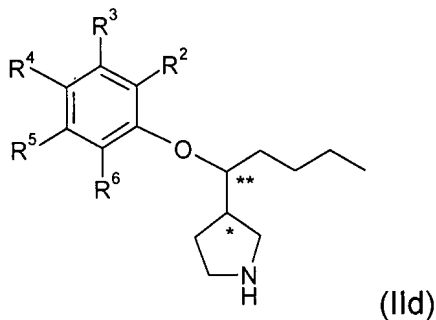
Se disolvió éster t-butilico del ácido (S)-3-((R)-1-Hidroxipentil)pirrolidin-1-carboxílico (40,0 mg, 155 μmol) en DMF (100 ml, 12,9 mmol). Mientras que se agitaba, se agregó hidruro de sodio al 60% en aceite (0,4:0,6, hidruro de

000088

sodio:aceite mineral, 18,6 mg, 311 µmol) lentamente, y la mezcla se agitó por 15 minutos. Se agregó 1,2,4,5-Tetrafluorobenceno (52,1 µL, 466 µmol). La mezcla luego se calentó a 90°C por 3 horas. La reacción se detuvo con MeOH (1 ml), y el solvente se eliminó bajo presión reducida. Se agregó HCl 1,25M en EtOH (2,0 ml, 2,5 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche. El producto se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una monosal de TFA (19,2 mg, 97% de pureza). MS *m/z*: [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₂₀F₃NO, 288,15; encontrado 288,2.

EJEMPLO 8

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos precedentes, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, compuestos 8-1 a 8-13, de fórmula IId, se prepararon como monosales de TFA:



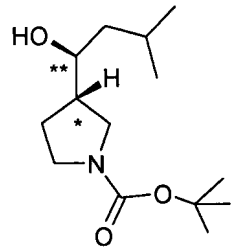
#	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
									calculado	encontrado
1	S	R	Cl	H	H	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ClNO	268,14	268,2
2	S	R	- CF ₃	H	H	H	H	C ₁₆ H ₂₂ F ₃ NO	302,17	302,2
3	S	R	H	H	F	H	H	C ₁₅ H ₂₂ FNO	252,17	252,2
4	S	R	H	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ClNO	268,14	268,4
5	S	R	H	H	- CF ₃	H	H	C ₁₆ H ₂₂ F ₃ NO	302,17	302,2
6	S	R	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO	302,10	302,0
7	S	R	Me	Cl	H	H	H	C ₁₆ H ₂₄ ClNO	282,15	282,2
8	S	R	Cl	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO	302,10	302,0
9	S	R	Cl	H	Me	H	H	C ₁₆ H ₂₄ ClNO	282,15	282,4

#	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
									calculado	encontrado
10	S	R	Me	H	Cl	H	H	C ₁₆ H ₂₄ ClNO	282,15	282,2
11	S	R	- CF ₃	H	Cl	H	H	C ₁₆ H ₂₁ ClF ₃ NO	336,13	336,0
12	S	R	Cl	H	H	H	Cl	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO	302,10	302,0
13	S	R	H	Cl	H	Cl	H	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ 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-(4-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

éster t-butílico del ácido (S)-3-((S)-1-Hidroxi-3-metilbutil)pirrolidin-1-carboxílico



Se combinó éster t-butílico del ácido (S)-3-formilpirrolidin-1-carboxílico (6,0 g, 30,1 mmol) y THF (60 ml, 700 mmol) bajo nitrógeno, y la solución resultante se enfrió a -78°C. Luego se agregó cloruro de isobutilmagnesio 2,0M en éter (18,1 ml, 36,1 mmol) por goteo a lo largo de 10 minutos. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente durante la noche. Luego se agregó NH₄Cl

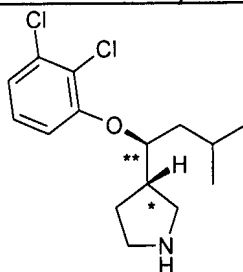
acuoso saturado (100 ml) por goteo para detener la reacción. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x100 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 100 ml) y NaCl acuoso saturado (1 x 100 ml), luego se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (80g SiO₂, éter etílico) para dar éster t-butilico del ácido (S)-3-((S)-1-Hidroxi-3-metilbutil)pirrolidin-1-carboxílico (1,6 g) y éster t-butilico del ácido (S)-3-((R)-1-hidroxi-3-metilbutil)pirrolidin-1-carboxílico (2,2 g) como aceites.

Este experimento se repitió bajo condiciones similares y el producto dio el siguiente RMN.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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-metilbutil]pirrolidina

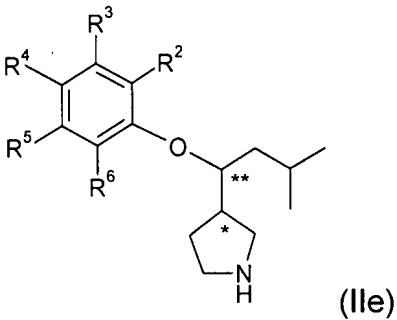


Se disolvió éster t-butilico del ácido (S)-3-((S)-1-Hidroxi-3-metilbutil)pirrolidin-1-carboxílico (50 mg, 0,2 mmol) en DMF (940 µL, 12 mmol). Luego se agregó hidruro de sodio (5,6 mg, 233 µmol) lentamente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos. Se agregó 1,2-dicloro-3-fluorobenceno (64,1 mg, 388 µmol). La mezcla se agitó a 70°C por 3 horas, luego se concentró bajo vacío. Se agregó HCl 1,2M en EtOH (1,1 ml, 1,3 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche. El producto se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una monosal de TFA (37,4 mg, 100% de pureza). MS *m/z*: [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₂₁Cl₂NO, 302,10; encontrado 302,2.

EJEMPLO 10

000091

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos precedentes, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon los compuestos 10-1 a 10-86, de fórmula IIe, como monosales de TFA:



#	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
									calculad o	encontrad o
1	S	S	F	H	H	H	H	C ₁₅ H ₂₂ FNO	252,17	252,2
2	RR/S S		F	H	H	H	H	C ₁₅ H ₂₂ FNO	252,17	252,2
3	RR/S S		Cl	H	H	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ClNO	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/S S		H	F	H	H	H	C ₁₅ H ₂₂ FNO	252,17	252,2
7	RR/S S		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/S S		H	H	F	H	H	C ₁₅ H ₂₂ FNO	252,17	252,2
10	RR/S S		H	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ClNO	268,14	268,2
11	S	R	H	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ClNO	268,14	268,2
11	R	S	H	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ClNO	268,14	268,2

#	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
									calculad o	encontrad o
2										
1 3	S	S	H	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ClNO	268,14	268,2
1 4	R	R	H	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ClNO	268,14	268,2
1 5	RR/S S		H	H	- CF ₃	H	H	C ₁₆ H ₂₂ F ₃ NO	302,17	302,2
1 6	S	S	H	H	- CF ₃	H	H	C ₁₆ H ₂₂ F ₃ NO	302,17	302,2
1 7	S	R	H	H	- CF ₃	H	H	C ₁₆ H ₂₂ F ₃ NO	302,17	302,2
1 8	S	R	F	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₂₁ ClFNO	286,13	286,2
1 9	S	S	F	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₂₁ ClFNO	286,13	286,2
2 0	RR/S S		F	- CF ₃	H	H	H	C ₁₆ H ₂₁ F ₄ NO	320,16	320,2
2 1	S	S	F	- CF ₃	H	H	H	C ₁₆ H ₂₁ F ₄ NO	320,16	320,3
2 2	RR/S S		Cl	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO	302,10	302,0
2 3	S	R	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO	302,10	302,2
2 4	R	S	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO	302,10	302,2
2 5	S	S	Cl	F	H	H	H	C ₁₅ H ₂₁ ClFNO	286,13	286,0
2	RR/S		Cl	F	H	H	H	C ₁₅ H ₂₁ ClFNO	286,13	286,0

000093

#	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
									calculad o	encontrad o
6		S								
2 7	S	R	Cl	F	H	H	H	C ₁₅ H ₂₁ ClFNO	286,13	286,2
2 8	R	S	Cl	F	H	H	H	C ₁₅ H ₂₁ ClFNO	286,13	286,2
2 9	RR/S S		Cl	- CF ₃	H	H	H	C ₁₆ H ₂₁ ClF ₃ NO	336,13	336,0
3 0	S	S	Cl	- CF ₃	H	H	H	C ₁₆ H ₂₁ ClF ₃ NO	336,13	336,3
3 1	S	R	Me	Cl	H	H	H	C ₁₆ H ₂₄ ClNO	282,15	282,2
3 2	R	S	Me	Cl	H	H	H	C ₁₆ H ₂₄ ClNO	282,15	282,2
3 3	S	S	Me	Cl	H	H	H	C ₁₆ H ₂₄ ClNO	282,15	282,2
3 4	S	R	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₆ H ₂₁ ClF ₃ NO	336,13	336,2
3 5	RR/S S		-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₆ H ₂₁ ClF ₃ NO	336,13	336,0
3 6	S	S	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₆ H ₂₁ ClF ₃ NO	336,13	336,0
3 7	R	S	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₆ H ₂₁ ClF ₃ NO	336,13	336,2
3 8	S	S	- C(O)- Me	F	H	H	H	C ₁₇ H ₂₄ FNO ₂	294,18	294,2
3 9	RR/S S		F	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₁ ClFNO	286,13	286,0

000094

#	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
									calculad o	encontrad o
4 0	S	R	F	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₁ ClFNO	286,13	286,2
4 1	S	S	F	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₁ ClFNO	286,13	286,1
4 2	S	S	Cl	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO	302,10	302,0
4 3	R	S	Cl	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO	302,10	302,2
4 4	S	R	Cl	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO	302,10	302,2
4 5	S	R	Me	H	Cl	H	H	C ₁₆ H ₂₄ ClNO	282,15	282,2
4 6	R	S	Me	H	Cl	H	H	C ₁₆ H ₂₄ ClNO	282,15	282,2
4 7	S	S	Me	H	Cl	H	H	C ₁₆ H ₂₄ ClNO	282,15	282,2
4 8	RR/S S		-CF ₃	H	Cl	H	H	C ₁₆ H ₂₁ ClF ₃ NO	336,13	336,0
4 9	S	S	OMe	H	Cl	H	H	C ₁₆ H ₂₄ ClNO ₂	298,15	298,2
5 0	S	S	OMe	H	H	F	H	C ₁₆ H ₂₄ FNO ₂	282,18	282,2
5 1	S	S	Cl	H	H	Cl	H	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO	302,10	302,3
5 2	S	S	Cl	H	H	H	F	C ₁₅ H ₂₁ ClFNO	286,13	286,0
5 3	RR/S S		Cl	H	H	H	Cl	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO	302,10	302,0

000095

#	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
									calculad o	encontrad o
5 4	S	S	Cl	H	H	H	Cl	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO	302,10	302,0
5 5	S	R	Cl	H	H	H	Cl	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO	302,10	302,2
5 6	R	S	Cl	H	H	H	Cl	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO	302,10	302,2
5 7	S	S	F	H	F	F	H	C ₁₅ H ₂₀ F ₃ NO	288,15	288,2
5 8	RR/S S		F	Cl	H	H	Cl	C ₁₅ H ₂₀ Cl ₂ FNO	320,09	320,0
5 9	RR/S S		F	Cl	H	H	F	C ₁₅ H ₂₀ ClF ₂ NO	304,12	304,0
6 0	S	S	F	Cl	H	H	F	C ₁₅ H ₂₀ ClF ₂ NO	304,12	304,2
6 1	S	S	F	Cl	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₀ Cl ₂ FNO	320,09	320,2
6 2	RR/S S		Cl	F	H	H	F	C ₁₅ H ₂₀ ClF ₂ NO	304,12	304,0
6 3	S	S	Cl	F	H	H	F	C ₁₅ H ₂₀ ClF ₂ NO	304,12	304,2
6 4	RR/S S		Cl	Cl	H	H	F	C ₁₅ H ₂₀ Cl ₂ FNO	320,09	320,0
6 5	S	S	Cl	Cl	H	H	F	C ₁₅ H ₂₀ Cl ₂ FNO	320,09	320,2
6 6	RR/S S		F	H	Cl	H	F	C ₁₅ H ₂₀ ClF ₂ NO	304,12	304,0
6 7	S	S	F	H	Cl	H	F	C ₁₅ H ₂₀ ClF ₂ NO	304,12	304,2

#	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
									calculad o	encontrad o
6 8	S	S	F	F	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₀ ClF ₂ NO	304,12	304,2
6 9	S	S	Cl	H	H	Cl	F	C ₁₅ H ₂₀ Cl ₂ FNO	320,09	320,1
7 0	RR/S S		H	F	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₁ ClFNO	286,13	286,2
7 1	S	R	H	F	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₁ ClFNO	286,13	286,2
7 2	S	S	H	F	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₁ ClFNO	286,13	286,2
7 3	S	R	H	Cl	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO	302,10	302,0
7 4	S	S	H	Cl	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO	302,10	302,2
7 5	S	S	H	Me	Cl	H	H	C ₁₆ H ₂₄ ClNO	282,15	282,2
7 6	S	R	H	Me	Cl	H	H	C ₁₆ H ₂₄ ClNO	282,15	282,2
7 7	S	S	H	Cl	H	Cl	H	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO	302,10	302,0
7 8	RR/S S		H	Cl	H	Cl	H	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO	302,10	302,0
7 9	S	R	H	Cl	H	Cl	H	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO	302,10	302,2
8 0	R	S	H	Cl	H	Cl	H	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ NO	302,10	302,2
8 1	S	S	H	Cl	H	F	H	C ₁₅ H ₂₁ ClFNO	286,13	286,3

000097

#	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
									calculad o	encontrad o
8 2	RR/S S		H	Cl	H	F	H	C ₁₅ H ₂₁ ClFNO	286,13	286,0
8 3	S	R	H	Cl	H	F	H	C ₁₅ H ₂₁ ClFNO	286,13	286,2
8 4	RR/S S		Cl	F	H	F	Cl	C ₁₅ H ₁₉ Cl ₂ F ₂ N O	338,08	338,0
8 5	S	S	Cl	F	H	F	Cl	C ₁₅ H ₁₉ Cl ₂ F ₂ N O	338,08	338,3
8 6	S	S	Cl	F	H	F	F	C ₁₅ H ₁₉ ClF 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
- 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
- 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
- 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

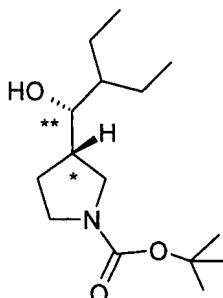
19. (S)-3-[(S)-1-(3-Cloro-2-fluorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
20. 3-[1-(2-Fluoro-3-trifluorometilfenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
21. (S)-3-[(S)-1-(2-Fluoro-3-trifluorometilfenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
22. 3-[1-(2,3-Diclorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
23. (S)-3-[(R)-1-(2,3-Diclorofenoxi)-3-metilbutil]pirrolidina
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
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
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
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]etanona
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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

Preparación 6

éster t-butílico del ácido (S)-3-((R)-2-Etil-1-hidroxibutil)pirrolidin-1-carboxílico



Se combinó éster t-butílico del ácido (S)-3-formilpirrolidin-1-carboxílico (0,8 g, 3,8 mmol;) y THF (8 ml, 90 mmol) bajo nitrógeno, y la solución resultante se enfrió a -78°C . Luego se agregó bromuro de 3-pentilmagnesio 2M en éter (4,70 ml, 9,4 mmol) por goteo durante 1 hora. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente durante la noche. Luego se agregó NH_4Cl saturado (5 ml) por goteo para detener la reacción. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado (25 ml) y NaCl acuoso saturado (25 ml), luego se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (5-25% EtOAc en Hexanos) para dar los siguientes aceites traslúcidos:

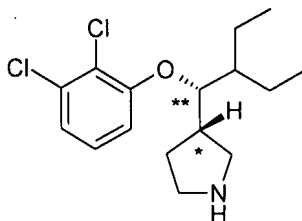
éster t-butílico del ácido (S)-3-((R)-2-Etil-1-hidroxibutil)pirrolidin-1-carboxílico (48 mg, segundo pico de la elución). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 3,59 – 3,55 (m, 1H), 3,49 – 3,44 (m, 2H), 3,26 – 3,23 (m, 1H), 3,14 – 3,08 (m, 1H), 2,46 – 2,38 (m, 1H), 1,89 – 1,82 (m, 1H), 1,62 – 1,53 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,44 – 1,39 (m, 2H), 1,26 – 1,15 (m, 2H), 0,95 – 0,90 (m, 6H).

éster t-butílico del ácido (S)-3-((S)-2-etil-1-hidroxibutil)pirrolidin-1-carboxílico (28 mg, primer pico de la elución). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 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).

EJEMPLO 11

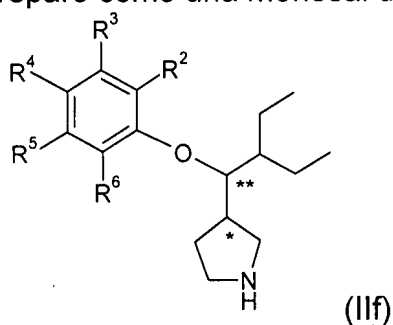
(S)-3-[(R)-1-(2,3-Diclorofenoxi)-2-etilbutil]pirrolidina



Se disolvió éster t-butilico del ácido (S)-3-((R)-2-Etil-1-hidroxibutil)pirrolidin-1-carboxílico (28 mg, 0,1 mmol) en DMF (380 μ L, 4,9 mmol). Se agregó hidruro de sodio al 60% en aceite (0,4:0,6, hidruro de sodio:aceite mineral, 18,6 mg, 310 μ mol) lentamente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos. Se agregó 1,2-dicloro-3-fluorobenceno (23,8 μ L, 206 μ mol) y la mezcla se agitó a 70°C por 3 horas. La mezcla se concentró, se trató con 1,25M HCl en EtOH (578 μ L, 722 μ mol), luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El producto se concentró bajo vacío, se disolvió nuevamente en 1:1AcOH:H₂O, se filtró, y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una monosal de TFA (5,3 mg, 97% de pureza). MS *m/z*: [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₂₃Cl₂NO, 316,12; encontrado 316,3.

EJEMPLO 12

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos precedentes, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, el compuesto 12-1, de fórmula II f, también se preparó como una monosal de TFA:



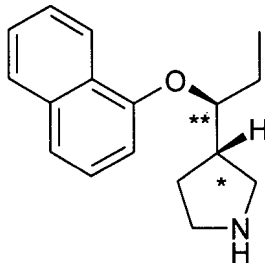
(II f)

#	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
									calculado	encontrado
1	S	S	Cl	Cl	H	H	H	C ₁₆ H ₂₃ Cl ₂ NO	316,12	316,2

000102

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

EJEMPLO 13

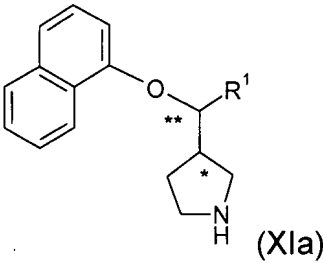
(S)-3-[(S)-1-(Naftalen-1-iloxi)propil]pirrolidina

Se disolvió éster t-butilico del ácido (S)-3-((S)-1-Hidroxipropil)pirrolidin-1-carboxílico (500 mg, 2,2 mmol) en DMF (8,0 ml, 100 mmol). Se agregó 60:40 NaH:aceite mineral (262 mg, 6,5 mmol) cuidadosamente en tres unidades separadas y luego se agitó por 15 minutos. La mezcla luego se trató con 2-fluoronaftaleno (562 μ L, 4,4 mmol) y se agitó a 70°C por 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó 200 mg adicionales de NaH al 60%:aceite mineral y la mezcla se agitó a 70°C por 14 horas. La reacción se detuvo con MeOH hasta que el burbujeo se detuvo. La mezcla se concentró y el intermediario BOC se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-30% EtOAc en Hexanos). El material purificado luego se trató con 1,25 M de HCl en EtOH (12,2 ml, 15,3 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y se colocó en alto vacío para dar el compuesto del título como un compuesto aceitoso (monosal HCl; 242 mg). MS m/z : $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{21}NO$, 256,16; encontrado 256,2.

1H RMN (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 – 3,15 (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).

EJEMPLO 14

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos precedentes, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon los compuestos 14-1 a 14-9, de fórmula XIa, como monosales de TFA:



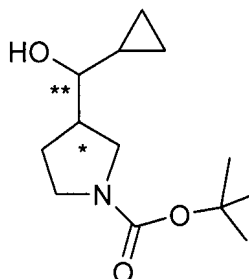
#	*	**	R ¹	Fórmula	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
					calculado	encontrado
1	<i>S</i>	<i>R</i>	etilo	C ₁₇ H ₂₁ NO	256,16	256,2
2	<i>S</i>	<i>R</i>	propilo	C ₁₈ H ₂₃ NO	270,18	270,2
3	<i>S</i>	<i>S</i>	propilo	C ₁₈ H ₂₃ NO	270,18	270,2
4	<i>R</i>	<i>S</i>	isopropilo	C ₁₈ H ₂₃ NO	270,18	270,2
5	<i>S</i>	<i>S</i>	isopropilo	C ₁₈ H ₂₃ NO	270,18	270,2
6	<i>S</i>	<i>R</i>	isopropilo	C ₁₈ H ₂₃ NO	270,18	270,2
7	<i>R</i>	<i>R</i>	isopropilo	C ₁₈ H ₂₃ NO	270,18	270,2
8	<i>S</i>	<i>S</i>	isobutilo	C ₁₉ H ₂₅ NO	284,19	284,2
9	<i>S</i>	<i>R</i>	isobutilo	C ₁₉ H ₂₅ NO	284,19	284,2

- 1. (S)-3-[(R)-1-(Naftalen-1-iloxi)propil]pirrolidina
- 2. (S)-3-[(R)-1-(Naftalen-1-iloxi)butil]pirrolidina
- 3. (S)-3-[(S)-1-(Naftalen-1-iloxi)butil]pirrolidina
- 4. (R)-3-[(S)-2-Metil-1-(naftalen-1-iloxi)propil]pirrolidina
- 5. (S)-3-[(S)-2-Metil-1-(naftalen-1-iloxi)propil]pirrolidina
- 6. (S)-3-[(R)-2-Metil-1-(naftalen-1-iloxi)propil]pirrolidina
- 7. (R)-3-[(R)-2-Metil-1-(naftalen-1-iloxi)propil]pirrolidina
- 8. (S)-3-[(S)-3-Metil-1-(naftalen-1-iloxi)butil]pirrolidina
- 9. (S)-3-[(R)-3-Metil-1-(naftalen-1-iloxi)butil]pirrolidina

Preparación 7

éster t-butilico del ácido (S)-3-((R)-Ciclopropilhidroximetil)pirrolidin-1-carboxílico y

éster t-butilico del ácido (S)-3-((S)-ciclopropilhidroximetil)pirrolidin-1-carboxílico



Se combinó éster t-butilico del ácido (S)-3-Formil-pirrolidin-1-carboxílico (1,0 g, 5 mmol) y THF (10 ml, 100 mmol) bajo nitrógeno, y la solución resultante se enfrió a -78°C . Luego se agregó bromuro de ciclopropilmagnesio 0,5M en THF (15 ml, 7,5 mmol) por goteo a lo largo de 10 minutos. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente durante la noche. Luego se agregó NH_4Cl saturado acuoso (30 ml) se agregó por goteo para detener la reacción. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado (1 x 30 ml) y NaCl acuoso saturado (1 x 30 ml), luego se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (15-55% $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$ +0,05% TFA a lo largo de 80 minutos) en una columna de 2" para dar éster t-butilico del ácido (S)-3-((R)-Ciclopropilhidroximetil)pirrolidin-1-carboxílico (520 mg, segundo pico de la elución) y éster t-butilico del ácido (S)-3-((S)-ciclopropilhidroximetil)pirrolidin-1-carboxílico (418 mg, primer pico de la elución). Los sólidos liofilizados se disolvieron en EtOAc y se lavó con NH_4CO_3 acuoso saturado, los orgánicos se separaron, se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se eliminó bajo presión reducida.

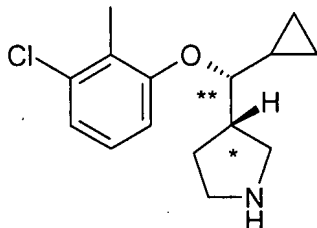
Para el compuesto (S,S) (primer pico de la elución): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,69 – 3,48 (m, 3H), 3,48 – 2,98 (m, 6H), 2,87 – 2,65 (m, 2H), 2,63 – 2,16 (m, 2H), 2,16 – 1,88 (m, 2H), 1,80 – 1,64 (m, 5H), 1,47 (s, 20H), 1,01 – 0,86 (m, 2H), 0,68 – 0,35 (m, 4H), 0,35 – 0,20 (m, 4H).

Para el compuesto (S,R) (segundo pico de la elución): ^1H RMN (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).

EJEMPLO 15

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

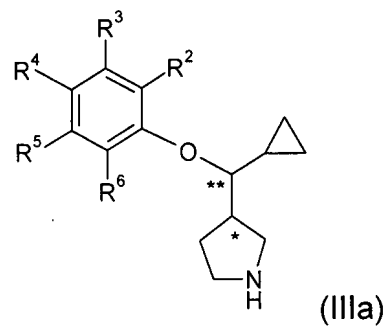


Se disolvió éster t-butilico del ácido (S)-3-((R)-Ciclopropilhidroximetil)pirrolidin-1-carboxílico (1,0 g, 4,1 mmol) en DMF (15 ml, 200 mmol). Se agregó hidruro de sodio lavado y secado (298 mg, 12,4 mmol) cuidadosamente en tres unidades separadas y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos. Se agregó 2-cloro-6-fluorotolueno (749 μ L, 6,2 mmol), 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 sobre gel de sílice (0-10% EtOAc en hexanos por 10 minutos, 10-50% en 10 minutos) y las fracciones deseadas se aislaron y se concentró. El material crudo luego se trató con 1,25M HCl en EtOH (23,2 ml, 29,0 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El producto se concentró bajo vacío y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una monosal de TFA (240 mg, 99,4% de pureza). MS m/z : $[M+H]^+$ calculado para $C_{15}H_{20}ClNO$, 266,12; encontrado 266,0.

1H RMN (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

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos precedentes, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 16-1 a 16-104, de fórmula IIIa, como monosales de TFA:



#	*	*	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
									calculad o	encontrad o
1	S	S	Cl	H	H	H	H	C ₁₄ H ₁₈ CINO	252,11	252,2
2	S	R	Cl	H	H	H	H	C ₁₄ H ₁₈ CINO	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 CINO	266,12	266,0
14	R	R	Me	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₂₀ CINO	266,12	266,0
15	S	S	Me	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₂₀ CINO	266,12	266,0
16	S	S	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₁₇ ClF ₃ N O	320,10	320,2
17	S	R	-CF ₃	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₁₇ ClF ₃ N O	320,10	320,2
18	S	S	OMe	Cl	H	H	H	C ₁₅ H ₂₀ CINO 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

#	*	* *	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
									calculad o	encontrad o
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 CINO	266,12	266,0
24	R	R	Cl	H	Me	H	H	C ₁₅ H ₂₀ CINO	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 CINO	266,12	266,0
30	S	R	Me	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₀ CINO	266,12	266,0
31	R	S	Me	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₀ CINO	266,12	266,0
32	R	R	Me	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₀ CINO	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 N O	320,10	320,0
36	R	R	-CF ₃	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₁₇ ClF ₃ N O	320,10	320,0
37	S	S	OMe	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₀ CINO ₂	282,12	282,0
38	S	R	OMe	H	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₀ CINO 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 CINO ₂	296,13	296,2
42	S	R	OEt	H	Cl	H	H	C ₁₆ H ₂₂ CINO ₂	296,13	296,2
43	S	S	ciclo - hexy l	H	Cl	H	H	C ₂₀ H ₂₈ CINO	334,19	334,2

#	*	* *	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
									calculad o	encontrad o
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	M e	C ₁₅ H ₂₀ CINO	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 N O	288,09	288,2
49	S	R	F	F	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₆ ClF ₂ N O	288,09	288,2
50	S	S	F	F	Me	H	H	C ₁₅ H ₁₉ F ₂ NO	268,14	268,2
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 FN O	304,06	304,0
53	S	S	F	Cl	F	H	H	C ₁₄ H ₁₆ ClF ₂ N O	288,09	288,2
54	S	S	F	OM e	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 FN O	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 FN O	304,06	304,0
60	S	R	Cl	Cl	H	H	F	C ₁₄ H ₁₆ Cl ₂ FN O	304,06	304,0

#	*	*	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
									calculad o	encontrad o
61	S	S	Cl	F	H	H	F	C ₁₄ H ₁₆ ClF ₂ N O	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	OM e	H	H	F	C ₁₅ H ₁₉ ClFNO 2	300,11	300,2
65	S	R	Cl	OM e	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 N O	288,09	288,0
67	S	R	F	Cl	H	H	F	C ₁₄ H ₁₆ ClF ₂ N O	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	OM e	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 FN O	304,06	304,0
76	S	R	Cl	H	Cl	H	F	C ₁₄ H ₁₆ Cl ₂ FN O	304,06	304,0
77	S	S	Cl	H	Cl	H	M e	C ₁₅ H ₁₉ Cl ₂ NO	300,08	300,0
78	S	R	Cl	H	Cl	H	M	C ₁₅ H ₁₉ Cl ₂ NO	300,08	300,0

000110

#	*	* *	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
									calculad o	encontrad o
							e			
79	S	S	F	H	Cl	H	F	C ₁₄ H ₁₆ ClF ₂ N O	288,09	288,2
80	S	R	F	H	Cl	H	F	C ₁₄ H ₁₆ ClF ₂ N O	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	M e	C ₁₆ H ₂₂ CINO	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 CINO	252,11	252,2
85	S	R	H	Cl	H	H	H	C ₁₄ H ₁₈ CINO	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 CINO	266,12	266,2
95	S	R	H	Me	Cl	H	H	C ₁₅ H ₂₀ CINO	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
10 0	S	S	H	Cl	H	OM e	H	C ₁₅ H ₂₀ CINO ₂	282,12	282,2
10	S	S	H	Me	Cl	Me	H	C ₁₆ H ₂₂ CINO	280,14	280,0

#	*	*	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
									calculad o	encontrad o
1										
10 2	S	R	H	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₈ ClNO	252,11	252,0
10 3	S	S	H	H	Cl	H	H	C ₁₄ H ₁₈ ClNO	252,11	252,2
10 4	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
- 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
- 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
- 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

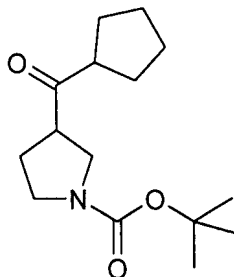
21. (R)-3-[(R)ciclopropil-(2,4-diclorofenoxi)metil]pirrolidina
22. (S)-3-[(S)-(2-Cloro-4-fluorofenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
23. (S)-3-[(S)-(2-Cloro-4-metilfenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
24. (R)-3-[(R)-(2-Cloro-4-metilfenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
25. (S)-3-[(S)-(2-Bromo-4-metilfenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
26. (R)-3-[(R)-(2-Bromo-4-metilfenoxi)ciclopropilmetil]pirrolidina
27. (R)-3-[(R)ciclopropil-(2,4-dimetilfenoxi)-metil]pirrolidina
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
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
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
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
48. (S)-3-[(S)-(4-Cloro-2,3-difluorofenoxi)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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
104. (S)-3-[(S)ciclopropil-(4-trifluorometilfenoxi)metil]pirrolidina

Preparación 8

éster t-butilico del ácido 3-(Ciclopentilhidroximetil)pirrolidin-1-carboxílico



Se disolvió éster t-butilico del ácido 2-Oxopirrolidin-1-carboxílico (9,3 g, 50,4 mmol) en THF (60 ml, 800 mmol) bajo nitrógeno y luego se enfrió a -78°C. Se agregó diisopropilamida de litio 2M en heptano/THF/etilbenceno (34 ml) durante 40

minutos, y la mezcla resultante se agitó por 1,5 horas a -78°C . Se disolvió cloruro de ciclopentancarbonilo (6,1 ml, 50 mmol) en THF (4,0 ml, 49 mmol) y se agregó lentamente por goteo mediante una jeringa a la mezcla a lo largo de 30 minutos, luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo con NH_4Cl acuoso saturado (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. La mezcla se extrajo con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (2 x 75 ml), luego NaCl acuoso saturado. La capa acuosa se combinaron y se extrajo nuevamente con EtOAc (75 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El material luego se colocó en alto vacío por 10 minutos para dar un aceite crudo. El aceite se disolvió en 50% AcOH/ H_2O y se purificó mediante HPLC preparativa (10-70% MeCN/ H_2O ; 0,05% TFA; a lo largo de 80 minutos en una columna de 2" a 40 ml/min). Las fracciones se recogieron y se liofilizó para dar 3-ciclopentancarbonil-éster t-butilico del ácido 2-Oxopirrolidin-1-carboxílico (6 g) como un sólido amarillo. MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_4$, 281,3; encontrado 282,2.

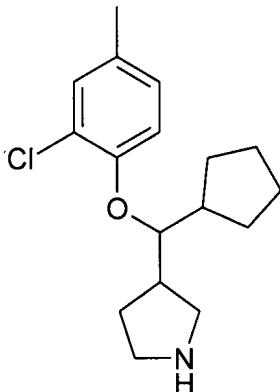
Se disolvió 3-ciclopentancarbonil-éster t-butilico del ácido 2-Oxopirrolidin-1-carboxílico (1,2 g, 4,4 mmol) en THF (3,5 ml, 43,7 mmol) bajo nitrógeno. Se agregó $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ 2M en THF (6,6 ml, 13,1 mmol) mediante una jeringa a lo largo de 15 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, luego se calentó a 65°C por 24 horas. Luego de 48 horas adicionales, la mezcla se colocó en un baño de hielo y la reacción se detuvo lentamente con MeOH frío (100 ml). La mezcla se agitó por 15 minutos, luego se diluyó con EtOAc (30 ml), y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró por evaporación por rotación para dar un aceite amarillo (300 mg). El aceite se purificó mediante HPLC preparativa (columna de 2"; 5-50% MeCN/ H_2O ; solución amortiguadora de TFA al 0,1%; a 40 ml/min a lo largo de 80 minutos). Las fracciones deseadas se recogieron, se congelaron y se liofilizó para dar el compuesto del título (939 mg). MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_3$, 269,3; encontrado 270,4.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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

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

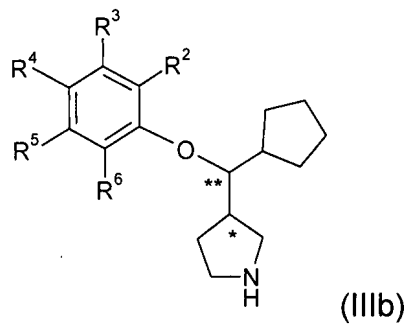


Se disolvió éster t-butílico del ácido 3-(Ciclopentilhidroximetil)pirrolidin-1-carboxílico (94 mg, 35 μ mol) en DMF (1,1 ml, 14 mmol). Se agregó hidruro de sodio al 60% en aceite (60:40, hidruro de sodio:aceite mineral, 17 mg, 420 μ mol), y la mezcla se agitó por 15 minutos, a temperatura ambiente. Se agregó 3-cloro-4-fluorotolueno (130 μ L, 1,0 mmol), y la mezcla se calentó a 90°C por 24 horas. La reacción se detuvo con MeOH (1 ml) y DMF/MeOH se retiró bajo vacío. Los sólidos se retiraron por filtración y luego se desprotegió usando HCl 1,25M en EtOH (1,0 ml, 1,3 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente.

El producto crudo se disolvió en 1:1 AcOH:H₂O (1,4 ml), se filtró, y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una mezcla de todos los 4 estereoisómeros (*R,R*, *R,S*, *S,S*, y *S,R*) como monosales de TFA (4,2 mg, 100% de pureza). MS *m/z*: [M+H]⁺ calculado para C₁₇H₂₄ClNO, 294,15; encontrado 294,2.

EJEMPLO 18

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos precedentes, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 18-1 a 18-12, de fórmula IIIb, como monosales de TFA:



#	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
									calculado	encontrado
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

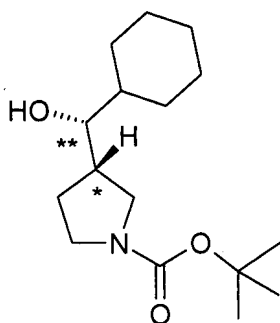
Algunos productos se obtuvieron como "mezclas" de todos los cuatro estereoisómeros: *R,R*, *R,S*, *S,S*, y *S,R*. Algunos productos se purificaron separando mediante HPLC preparativa, designando el segundo pico como la mezcla *SS/RR* de enantiómeros.

- 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
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
11. 3-[(4-Clorofenoxi)ciclopentilmetil]pirrolidina
12. 3-[Ciclopentil-(4-fluorofenoxi)metil]pirrolidina

Preparación 9

éster t-butilico del ácido (S)-3-((R)-Ciclohexilhidroximetil)pirrolidin-1-carboxílico

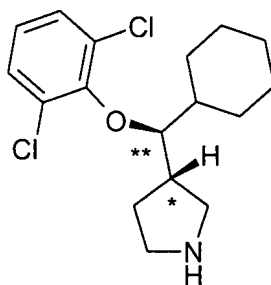


Se disolvió éster t-butilico del ácido (S)-3-formilpirrolidin-1-carboxílico (2,8 g, 13,8 mmol) en THF (50 ml) bajo nitrógeno y se enfrió a -78°C . Se agregó cloruro de ciclohexilmagnesio (2,0M en éter; 10,0 ml, 20,0 mmol, 1,4 eq) mediante una jeringa a lo largo de aproximadamente 10 minutos. La mezcla resultante se agitó a -78°C por 20 minutos, luego se colocó en un baño de hielo por 30 minutos. La reacción se detuvo con NH_4Cl acuoso saturado (15 ml). El THF se retiró bajo presión reducida, y el material restante se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los orgánicos se lavaron con agua (25 ml) y NaCl acuoso saturado (25 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para dar el producto crudo. Este material se disolvió en MeCN (10 ml), agua (8 ml), y MeOH (11 ml). El material se purificó mediante HPLC preparativa en 3 unidades (columna 2" C18; 20-50% MeCN durante 1 hora; el compuesto deseado se recuperó el ~46%). Las fracciones se recogieron a partir del primer pico y el segundo pico de la elución, separadamente, y el MeCN se retiró. Cada fracción se extrajo con DCM (3 x 125 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para dar éster t-butilico del ácido (S)-3-((S)-ciclohexilhidroximetil)pirrolidin-1-carboxílico (1,1 g; primer pico de la elución) y

éster t-butilico del ácido (S)-3-((R)-Ciclohexilhidroximetil)pirrolidin-1-carboxílico (1,7 g; segundo pico de la elución).

EJEMPLO 19

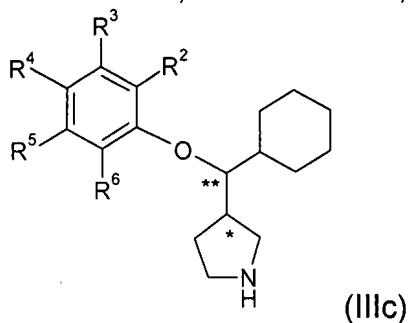
(S)-3-[(S)-Ciclohexil-(2,6-diclorofenoxy)metil]pirrolidina



Se combinó éster t-butilico del ácido (S)-3-((R)-Ciclohexilhidroximetil)pirrolidin-1-carboxílico (190 mg, 670 μ mol), con PPh_3 (79 mg, 0,3 mmol), THF (0,2 ml), y 2,6-diclorofenol (73 mg, 0,5 mmol). Se agregó DIAD (59 μ L, 0,3 mmol) y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente por 2 horas. Se agregó EtOH (1,0 ml) y HCl 4,0 N en dioxano (0,5 ml, 2,0 mmol), y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó bajo presión reducida, y el material restante se disolvió en AcOH al 50% (6 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa (columna C18 de 1"; 10-50% MeCN durante 1 hora). Las fracciones limpias se juntaron y se liofilizó para dar el compuesto del título como una monosal de TFA (37 mg, 95% de pureza). MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}$, 328,12; encontrado 328,4.

EJEMPLO 20

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos precedentes, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 20-1 a 20-7, de fórmula IIIc, como monosales de TFA:



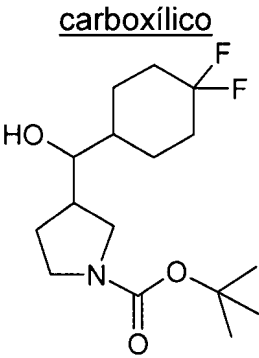
#	*	**	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
									calculado	encontrado
1	S	R	F	H	H	H	H	C ₁₇ H ₂₄ FNO	278,18	278,2
2	RR/SS		OMe	H	H	H	H	C ₁₈ H ₂₇ NO ₂	290,20	290,2
3	S	R	-NO ₂	H	H	H	H	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₃	305,18	305,2
4	S	R	- C(O)CH ₃	H	H	H	H	C ₁₉ H ₂₇ NO ₂	302,20	302,2
5	S	R	Cl	F	H	H	H	C ₁₇ H 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

Los compuestos (S,R) se prepararon usando el alcohol (S,R). Los compuestos RR/SS y RS/SR se prepararon usando el alcohol (R,R) y el alcohol (R,S), respectivamente.

- 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)-pirrolidin-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

Preparación 10

éster t-butílico del ácido 3-[(4,4-Difluorociclohexil)hidroximetil]pirrolidin-1-



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Preparación 9 para la síntesis de éster t-butílico del ácido (S)-3-((R)-ciclohexilhidroximetil)pirrolidin-1-carboxílico. Se disolvió éster t-butílico del ácido

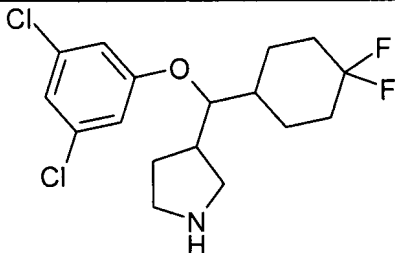
(S)-3-formilpirrolidin-1-carboxílico y LiHMDS en THF bajo nitrógeno y se enfrió a -78°C. Luego se agregó cloruro de 4,4-difluoro-ciclohexanocarbonilo (preparado mediante tratamiento de ácido 4,4-difluorociclohexancarboxílico con cloruro de tionilo en THF a 50°C por 2 horas), y la mezcla resultante se agitó a -78°C luego se dejó alcanzar temperatura ambiente durante la noche. Se agregó $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ en THF y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, luego se mantuvo a reflujo por 1 hora. Los sólidos (1,03 g) se separaron y se disolvió en 1:1 AcOH:H₂O (20 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa (BDS, 40-60%). Esto se repitió dos veces para dar:

SS/RR stereoisómeros (220 mg; primer pico de la elución). ¹H RMN (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).

SR/RS stereoisómeros (360 mg; segundo pico de la elución). ¹H RMN (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

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

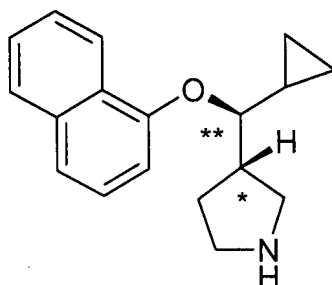


Se combinó éster t-butilico del ácido (*R*)-3-[(*S*)-(4,4-Difluorociclohexil)hidroximetil]pirrolidin-1-carboxílico (44,0 mg, 138 μmol), yoduro de cobre(I) (7,9 mg, 41 μmol), *o*-fenantrolina (15 mg, 83 μmol) y carbonato de cesio (89,8 mg, 276 μmol). Se agregó 1,3-dicloro-5-yodobenceno (75,2 mg, 276 μmol), seguido por la adición de tolueno (220 μL , 2,1 mmol). Se burbujeó aire a través de la mezcla, el recipiente se selló, y la mezcla se calentó a 105°C por 48 horas. La mezcla se filtró, se enjuagó con DCM, y se concentró. El material crudo se trató con 1,25M HCl en EtOH (5,8 ml, 7,2 mmol) y se agitó durante la noche. La

mezcla se concentró, se disolvió nuevamente en 1:1 AcOH:H₂O y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una monosal de TFA (1,5 mg, 96% de pureza). MS *m/z*: [M+H]⁺ calculado para C₁₇H₂₁Cl₂F₂NO, 364,10; encontrado 364,0.

EJEMPLO 22

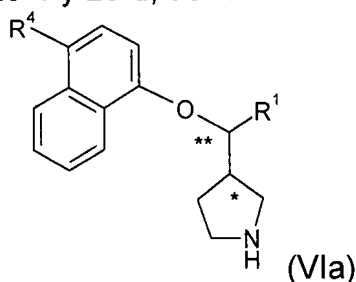
(S)-3-[(S)-Ciclopropil(naftalen-1-iloxi)metil]pirrolidina



Se combinó éster t-butilico del ácido (S)-3-((S)-ciclopropilhidroximetil)pirrolidin-1-carboxílico (35 mg, 140 μmol), yoduro de cobre(I) (8,3 mg, 43,5 μmol), *o*-fenantrolina (15,7 mg, 87 μmol), y 1-yodonaftaleno (73,7 mg, 290 μmol). Se agregó tolueno (463 μL, 4,4 mmol), seguido por la adición de carbonato de cesio (94,5 mg, 290 μmol). Se burbujeó aires a través de la mezcla, el recipiente se selló, y la mezcla se calentó a 105°C por 72 horas. La mezcla se filtró, se enjuagó con DCM, y se concentró. El material crudo se trató con HCl 1,25M en EtOH (1,2 ml, 1,5 mmol) y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró, se disolvió nuevamente en 1:1 AcOH:H₂O y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una monosal de TFA (3,5 mg, 99% de pureza). MS *m/z*: [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₂₁NO, 268,16; encontrado 268,2.

EJEMPLO 23

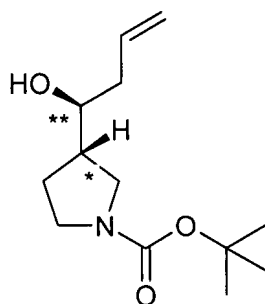
Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos precedentes, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 23-1 y 23-2, de fórmula VIa, como monosales de TFA:



#	*	**	R ¹	R ⁴	Fórmula	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
						calculado	encontrado
1	S	R	ciclopropilo	H	C ₁₈ H ₂₁ NO	268,16	268,2
2	S	S	ciclopropilo	Cl	C ₁₈ H ₂₀ ClNO	302,12	302,2

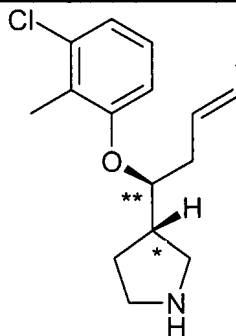
1. (S)-3-[(R)-Ciclopropil-(2-metil-3-vinilfenoxi)metil]pirrolidina
2. (S)-3-[(S)-(4-Cloronaftalen-1-iloxi)ciclopropilmetil]pirrolidina

Preparación 11

éster t-butilico del ácido (S)-3-((S)-1-Hidroxi-but-3-enil)pirrolidin-1-carboxílico

Se disolvió éster t-butilico del ácido (S)-3-formilpirrolidin-1-carboxílico (1,5 g, 7,5 mmol) en THF (15,0 ml, 186 mmol). La mezcla de la reacción y se enfrió a -78°C, antes de agregar bromuro de alilmagnesio (1,0M en éter; 11,3 ml, 11,3 mmol) por goteo. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente durante la noche. La reacción se detuvo con NH₄Cl acuoso saturado (30 ml), que se agregó por goteo. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml), luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 30 ml) y NaCl acuoso saturado (1 x 30 ml), luego se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para dar el producto crudo, el cual luego se purificó mediante HPLC preparativa (10-50% MeCN:H₂O; 0,05% TFA; a lo largo de 80 minutos). Cada diastereómero se disolvió en EtOAc y se liberó de su base agregando NH₄CO₃ acuoso saturado. Los orgánicos se separaron, se secó sobre Na₂SO₄, y el solvente se eliminó para dar éster t-butilico del ácido (S)-3-((S)-1-Hidroxi-but-3-enil)pirrolidin-1-carboxílico (105 mg; primer pico de la elución) y éster t-butilico del ácido (S)-3-((R)-1-hidroxi-but-3-enil)pirrolidin-1-carboxílico (90 mg; segundo pico de la elución).

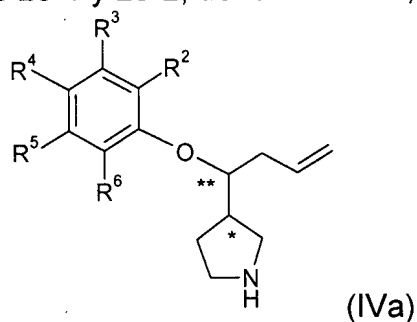
EJEMPLO 24

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

Se disolvió éster t-butilico del ácido (S)-3-((S)-1-Hidroxi-but-3-enil)pirrolidin-1-carboxílico (31 mg, 130 μmol) en DMF (470 μL , 6,1 mmol). Se agregó hidruro de sodio al 60% en aceite (0,4:0,6, hidruro de sodio:aceite mineral, 10,1 mg, 169 μmol) cuidadosamente, y la mezcla se dejó reposar por 15 minutos. Se agregó 2-cloro-6-fluorotolueno (47,0 μL , 390 μmol). La mezcla se agitó a 70°C por 3 horas. La reacción se detuvo con MeOH, y el solvente se eliminó. Se agregó HCl 1,2M en EtOH (630 μL , 760 μmol), y la mezcla se agitó durante la noche. El producto se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una monosal de TFA (1 mg, 100% de pureza). MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClNO}$, 266,12; encontrado 266,0.

EJEMPLO 25

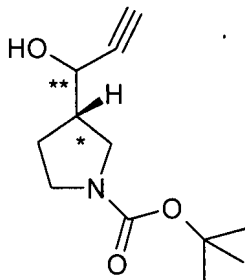
Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos precedentes, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 25-1 y 25-2, de fórmula IVa, como monosales de TFA:



#	*	**	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	Fórmula	MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$	
									calculado	encontrado
1	S	S	H	H	Cl	H	H	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNO}$	252,11	252,0
2	S	R	Me	H	Cl	H	H	$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClNO}$	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

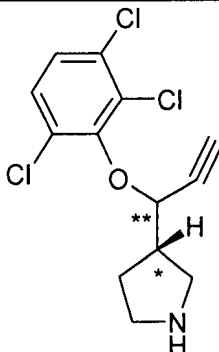
Preparación 12

éster tert-butílico del ácido (S)-3-(1-Hidroxi-prop-2-inil)pirrolidin-1-carboxílico

Se agregó bromuro de etilmagnesio 0,5 M en THF (6,3 ml, 3140 μ mol) por goteo a lo largo de 5 minutos a una solución agitada de éster t-butílico del ácido (S)-3-formilpirrolidin-1-carboxílico (0,5 g, 2 mmol) en THF (5 ml, 60 mmol) a 0°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Luego de 4 horas, la reacción se detuvo con la adición de NH_4Cl acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró al vacío.

Este material luego se disolvió 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. Las fracciones mezcladas se combinaron y se secaron congelando. Luego de la liofilización, los sólidos se particionaron entre EtOAc (40,0 ml) y NaHCO_3 saturado (20,0 ml). La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (20,0 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como un aceite amarillento (168,2 mg).

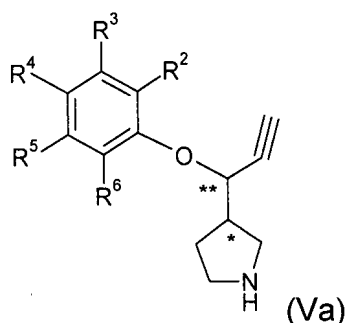
EJEMPLO 26

(S)-3-[1-(2,3,6-Triclorofenoxi)prop-2-inil]pirrolidina

Una mezcla de éster tert-butílico del ácido (S)-3-(1-Hidroxiprop-2-inil)pirrolidin-1-carboxílico (21,0 mg, 93,2 μmol) y DIAD (22,0 μL , 112 μmol) se disolvió en tolueno (65 μL , 610 μmol) a temperatura ambiente. Se disolvió PPh_3 (29,3 mg, 112 μmol) y 2,3,6-triclorofenol (20,2 mg, 102 μmol) en tolueno (0,1 ml, 1 mmol) y se calentó a 100°C. Se agregó la mezcla del éster t-butílico lentamente a la mezcla del fenol a 100°C, y se agitó por 1 hora. La mezcla luego se retiró del calor y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla luego se concentró y el residuo resultante se trató con HCl 1,25M en EtOH (0,6 ml, 0,8 mmol) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió nuevamente en una mezcla de 50% AcOH/ H_2O (1,4 ml) y MeCN (0,2 ml), se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del título como una monosal de TFA (21,2 mg, 99% de pureza). MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{NO}$, 304,00; encontrado 304,0.

EJEMPLO 27

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos precedentes, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 27-1 y 27-2, de fórmula Va, típicamente como una monosal de TFA:



#	*	**	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	Fórmula	MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$	
									calculado	encontrado
1	SS/SR	Cl	Cl	H	H	H	H	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}$	270,04	270,0
2	SS/SR	Me	H	Cl	H	H	H	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClNO}$	250,09	250,2

1. (S)-3-[1-(2,3-Diclorofenoxi)prop-2-inil]pirrolidina
2. (S)-3-[1-(4-Cloro-2-metilfenoxi)prop-2-inil]pirrolidina

Ensayo 1

000127

Ensayo de unión al hSERT, al hNET y al hDAT

El ensayo de unión de radioligandos en membranas se usó para medir la inhibición de la unión de ligandos marcados (^3H -citalopram, ^3H -nisoxetina o ^3H -WIN35428) a membranas preparadas a partir de células donde se expresaba el transportador recombinante humano respectivo (hSERT, hNET o hDAT), con el fin de determinar los valores de pK_i de los compuestos de prueba en los transportadores.

Preparación de membranas a partir de células donde se expresaba hSERT, hNET o hDAT

Se cultivaron líneas de células recombinantes derivadas de riñón embrionario humano (HEK-293), que habían sido transfectadas de manera estable con hSERT o hNET, respectivamente, en un medio DMEM con la adición de FBS dializado al 10% (para hSERT) o de FBS (para hNET), con 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de penicilina, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de estreptomicina, L-glutamina 2 mM y 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ del antibiótico de aminoglicósido G418, en una incubadora humidificada con 5% de CO_2 a 37°C . Cuando los cultivos hubieron alcanzado 80% de confluencia, las células se lavaron exhaustivamente en PBS (sin Ca^{2+} o Mg^{2+}) y se las tomó con EDTA 5 mM en PBS. Las células se hicieron precipitar por centrifugación, se las suspendió nuevamente en amortiguador de lisis (Tris-HCl 10 mM, pH 7,5, que contenía EDTA 1 mM), se las homogenizó, se las hizo precipitar por centrifugación, luego se las suspendió nuevamente en Tris-HCl 50 mM, pH 7,5, y sacarosa al 10% a 4°C . La concentración de las proteínas de la suspensión de membranas se determinó usando un conjunto de componentes para la determinación de proteínas Bio-Rad. Se destruyeron las membranas por congelamiento y se las almacenó a -80°C . Se adquirieron membranas de ovario de hámster chino donde se expresaba hDAT (CHO-DAT) en PerkinElmer, y se las almacenó a -80°C .

Ensayo de unión

El ensayo de unión se llevó a cabo en una placa de ensayo de 96 pocillos, en un volumen total de amortiguador de ensayo de 200 μl (Tris-HCl 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, pH 7,4), con 0,5, 1 y 3 μg de proteínas de membrana para

SERT, NET y DAT, respectivamente. Los estudios de unión hasta la saturación para determinar los valores de K_d para el radioligando con relación al ^3H -citalopram, la ^3H -nisoxetina o ^3H -WIN35428, respectivamente, se llevaron a cabo usando 12 concentraciones diferentes de radioligando, las cuales variaron 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). El ensayo de inhibición para determinar los valores de pK_i de los compuestos de prueba se efectuó con ^3H -citalopram 1,0 nM, con ^3H -nisoxetina 1,0 nM o con ^3H -WIN35428 3,0 nM, usando 11 concentraciones diferentes del compuesto de prueba que variaron entre 10 pM y 100 μM .

Se prepararon soluciones madres (10 mM en DMSO) del compuesto de prueba y se realizaron diluciones en serie usando el amortiguador de dilución (Tris-HCl 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, pH 7,4, 0,1% de BSA, ácido ascórbico 400 μM). La unión no específica del radioligando se determinó en presencia de duloxetina 1 μM , desipramina 1 μM o GBR12909 10 μM (cada uno en el amortiguador de dilución) para el ensayo de hSERT, hNET o hDAT, respectivamente.

Después de una incubación durante 60 minutos a 22°C (o de un período suficiente para alcanzar el equilibrio), se cosecharon las membranas realizando una filtración rápida sobre una placa de filtro de 96 pocillos UniFilter GF/B, tratada con antelación con 0,3% de polietilenimina, y se las lavó 6 veces con 300 μl de amortiguador de lavado (Tris-HCl 50 mM, 0,9% de NaCl, pH 7,5, a 4°C). Las placas se secaron durante la noche a temperatura ambiente, se agregaron aproximadamente 45 μl de MicroScintTM-20 (Perkin Elmer) y se cuantificó la radiactividad unida por espectroscopia de centelleo líquido. Las curvas de inhibición y las isothermas de saturación se analizaron usando el conjunto de software GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Los valores de IC_{50} se generaron a partir de las curvas de respuesta a la concentración, usando el algoritmo de respuesta a la dosis sigmoidal (con pendiente variable) en Prism GraphPad. Los valores de K_d y B_{max} para el radioligando se generaron a partir de las isothermas de saturación, usando el algoritmo de ajuste global para la unión hasta la saturación en Prism GraphPad. Los valores de pK_i (logaritmo

negativo de base diez de K_i) para los compuestos de prueba se calcularon a partir de los valores de IC_{50} con el mejor ajuste, y el valor de K_d del radioligando se calculó usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng y Prusoff (1973) *Biochem. Pharmacol.* 22(23):3099-3108): $K_i = IC_{50}/(1+[L]/K_d)$, en donde $[L]$ = concentración del radioligando.

Los compuestos de la invención que se probaron en este ensayo se encontraron exhibiendo los valores de pK_i establecidos como sigue:

Ex.	SER T pK_i	NET pK_i
1	$\geq 8,0$	$\geq 8,0$
2-1	$\geq 7,0$	$\geq 8,0$
2-2	$\geq 8,0$	$\geq 8,0$
2-3	$\geq 8,0$	$\geq 7,0$
2-4	n.d.	n.d.
2-5	$\geq 8,0$	$\geq 8,0$
2-6	n.d.	n.d.
2-7	$\geq 8,0$	$\geq 8,0$
2-8	n.d.	n.d.
2-9	$\geq 7,0$	$\geq 8,0$
2-10	n.d.	n.d.
2-11	n.d.	n.d.
2-12	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$
2-13	$\geq 8,0$	$\geq 8,0$
2-14	n.d.	n.d.
2-15	n.d.	n.d.
2-16	$\geq 8,0$	$\geq 7,0$
2-17	$\geq 8,0$	$\geq 7,0$
2-18	$\geq 8,0$	$\geq 7,0$
2-19	$\geq 8,0$	$\geq 8,0$
2-20	n.d.	n.d.

Ex.	SER T pK_i	NET pK_i
8-11	$\geq 8,0$	$\geq 8,0$
8-12	$\geq 8,0$	$\geq 8,0$
8-13	$\geq 8,0$	$\geq 8,0$
9	$\geq 8,0$	$\geq 8,0$
10-1	$\geq 8,0$	$\geq 8,0$
10-2	$\geq 7,0$	$\geq 8,0$
10-3	$\geq 8,0$	$\geq 8,0$
10-4	$\geq 8,0$	$\geq 8,0$
10-5	$\geq 8,0$	$\geq 8,0$
10-6	$\geq 7,0$	$\geq 8,0$
10-7	$\geq 8,0$	$\geq 7,0$
10-8	$\geq 8,0$	$\geq 8,0$
10-9	$\geq 8,0$	$\geq 8,0$
10-10	$\geq 8,0$	$\geq 8,0$
10-11	$\geq 8,0$	$\geq 8,0$
10-12	$\geq 8,0$	$\geq 7,0$
10-13	$\geq 8,0$	$\geq 8,0$
10-14	$\geq 8,0$	$\geq 7,0$
10-15	$\geq 8,0$	$\geq 8,0$
10-16	$\geq 8,0$	$\geq 8,0$
10-17	$\geq 8,0$	$\geq 7,0$

Ex.	SER T pK _i	NET pK _i
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

Ex.	SER T pK _i	NET pK _i
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

Ex.	SER T pK _i	NET pK _i
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
2-56	≥7,0	≥8,0
2-57	≥8,0	≥7,0
2-58	≥8,0	≥8,0
2-59	≥8,0	≥7,0
2-60	≥8,0	≥7,0
2-61	≥8,0	≥7,0
2-62	≥8,0	≥8,0
2-63	≥7,0	≥7,0
2-64	n.d.	n.d.
2-65	n.d.	n.d.
2-66	≥8,0	≥8,0
2-67	≥7,0	≥8,0
2-68	≥8,0	≥8,0
2-69	≥7,0	≥8,0
2-70	≥8,0	≥8,0
2-71	≥8,0	≥8,0
2-72	≥8,0	≥8,0
2-73	≥8,0	≥7,0
2-74	n.d.	n.d.
2-75	≥8,0	≥8,0
3	≥8,0	≥8,0
4-1	≥8,0	≥8,0
4-2	≥8,0	≥8,0

Ex.	SER T pK _i	NET pK _i
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
10-53	≥8,0	≥8,0
10-54	≥8,0	≥8,0
10-55	≥8,0	≥8,0
10-56	≥8,0	≥8,0
10-57	≥8,0	≥8,0
10-58	≥8,0	≥8,0
10-59	≥8,0	≥8,0
10-60	n.d.	n.d.
10-61	≥8,0	≥8,0
10-62	≥8,0	≥8,0
10-63	n.d.	n.d.
10-64	≥8,0	≥8,0
10-65	n.d.	n.d.
10-66	≥8,0	≥8,0
10-67	n.d.	n.d.
10-68	≥8,0	≥8,0
10-69	≥8,0	≥8,0
10-70	≥8,0	≥8,0
10-71	n.d.	n.d.
10-72	n.d.	n.d.
10-73	≥8,0	≥8,0
10-74	n.d.	n.d.
10-75	n.d.	n.d.

Ex.	SER T pK _i	NET pK _i
4-3	≥8,0	≥7,0
4-4	≥8,0	≥7,0
4-5	≥8,0	≥8,0
4-6	≥8,0	≥8,0
4-7	≥8,0	≥8,0
4-8	≥8,0	≥7,0
4-9	≥8,0	≥8,0
4-10	n.d.	n.d.
4-11	n.d.	n.d.
4-12	≥8,0	≥8,0
4-13	≥8,0	≥8,0
4-14	n.d.	n.d.
4-15	n.d.	n.d.
4-16	n.d.	n.d.
4-17	n.d.	n.d.
4-18	≥8,0	≥8,0
4-19	≥8,0	≥8,0
4-20	≥8,0	≥8,0
4-21	≥7,0	≥7,0
4-22	≥7,0	≥8,0
4-23	≥8,0	≥8,0
4-24	≥8,0	≥7,0
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

Ex.	SER T pK _i	NET pK _i
10-76	n.d.	n.d.
10-77	≥8,0	≥8,0
10-78	≥8,0	≥8,0
10-79	≥8,0	≥8,0
10-80	≥8,0	≥8,0
10-81	≥8,0	≥8,0
10-82	≥8,0	≥8,0
10-83	n.d.	n.d.
10-84	≥8,0	≥8,0
10-85	n.d.	n.d.
10-86	≥8,0	≥8,0
11	n.d.	n.d.
12-1	n.d.	n.d.
13	≥8,0	≥8,0
14-1	≥8,0	≥8,0
14-2	≥8,0	≥8,0
14-3	≥8,0	≥8,0
14-4	n.d.	n.d.
14-5	≥8,0	≥8,0
14-6	n.d.	n.d.
14-7	n.d.	n.d.
14-8	n.d.	n.d.
14-9	n.d.	n.d.
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

Ex.	SER T pK _i	NET pK _i
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

Ex.	SER T pK _i	NET pK _i
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

Ex.	SER T pK _i	NET pK _i
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
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.

Ex.	SER T pK _i	NET pK _i
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
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

Ex.	SER T pK _i	NET pK _i
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.
6-42	n.d.	n.d.
6-43	≥8,0	≥8,0
6-44	≥8,0	≥7,0
6-45	≥8,0	≥8,0

Ex.	SER T pK _i	NET pK _i
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
16-89	≥8,0	≥8,0
16-90	≥8,0	≥7,0
16-91	≥8,0	≥8,0
16-92	≥8,0	≥7,0

Ex.	SER T pK _i	NET pK _i
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

Ex.	SER T pK _i	NET pK _i
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

Ex.	SER T pK _i	NET pK _i
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
8-9	≥8,0	≥7,0
8-10	≥8,0	≥8,0

Ex.	SER T pK _i	NET pK _i
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
22	≥8,0	≥8,0
23-1	≥8,0	≥8,0
23-2	≥7,0	≥8,0
24	≥8,0	≥8,0
25-1	≥8,0	≥8,0
25-2	≥8,0	≥7,0
26	≥8,0	≥8,0
27-1	≥8,0	≥8,0
27-2	≥8,0	≥7,0

n.d. = no determinado

Ensayo 2

Ensayo de captación de neurotransmisores con hSERT, con hNET y con hDAT

Se usaron ensayos de captación de neurotransmisores para medir la inhibición de la captación de ³H-serotonina (³H-5-HT), de ³H-norépinefrina (³H-NE) y de ³H-dopamina (³H-DA) en las células donde se expresaba el transportador respectivo (hSERT, hNET o hDAT), con el objeto de determinar los valores de pIC₅₀ de los compuestos de prueba en los transportadores.

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

Se cultivaron líneas de células derivadas de HEK-293, que habían sido transfectadas de manera estable con hSERT, hNET o hDAT, respectivamente, en un medio DMEM con la adición de FBS dializado al 10% FBS (para hSERT) o de FBS (para hNET), con 100 µg/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina, L-glutamina 2 mM y 250 µg/ml del antibiótico de aminoglicósido G418 (para hSERT

y hNET), o con 800 $\mu\text{g/ml}$ (para hDAT), en una incubadora humidificada con 5% de CO_2 a 37°C . Cuando los cultivos hubieron alcanzado 80% de confluencia, las células se lavaron exhaustivamente en PBS (sin Ca^{2+} o Mg^{2+}) y se las tomó con EDTA 5 mM en PBS. Las células se cosecharon por centrifugación a 1100 rpm durante 5 minutos, se las lavó una vez resuspendiéndolas en PBS y luego se las centrifugó. Se descartó el sobrenadante y se suspendió nuevamente el precipitado celular por medio de una trituración suave en un amortiguador de bicarbonato Krebs-Ringer, que contenía HEPES (10 mM), CaCl_2 (2,2 mM), ácido ascórbico (200 μM) y pargilina (200 μM), pH 7,4, a temperatura ambiente. La concentración final de las células en la suspensión celular fue de $7,5 \times 10^4$ células/ml, $1,25 \times 10^5$ células/ml y $5,0 \times 10^4$ células/ml para las líneas de células con SERT, NET y DAT, respectivamente.

Los ensayos de captación de neurotransmisores se realizaron en una placa de ensayo de 96 pocillos, en un volumen total de amortiguador de ensayo de 400 μl (un amortiguador de bicarbonato Krebs-Ringer que contenía HEPES (10 mM), CaCl_2 (2,2 mM), ácido ascórbico (200 μM) y pargilina (200 μM), pH 7,4), con $1,5 \times 10^4$ y $2,5 \times 10^4$ células para el SERT, el NET y DAT, respectivamente. El ensayo de inhibición para determinar los valores de pIC_{50} de los compuestos de prueba se realizó con 11 concentraciones diferentes, que variaron entre 10 pM y 100 μM . Se prepararon soluciones madres (10 mM en DMSO) del compuesto de prueba y se realizaron diluciones en serie usando Tris-HCl 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, pH 7,4, 0,1% de BSA, ácido ascórbico 400 μM . Los compuestos de prueba se incubaron durante 30 minutos a 37°C con las células respectivas, antes de agregar el neurotransmisor radiomarcado, ^3H -5-HT (en una concentración final de 20 nM), ^3H -NE (en una concentración final de 50 nM) o ^3H -DA (en una concentración final de 100 nM). La captación no específica del neurotransmisor se determinó en presencia de duloxetina 2,5 μM , desipramina 2,5 μM o GBR-12909 10 μM (cada una en amortiguador de dilución) para el ensayo de hSERT, hNET o hDAT, respectivamente.

Después de una incubación durante 10 minutos a 37°C con el radioligando, se cosecharon las células realizando una filtración rápida sobre una placa de filtro

de 96 pocillos UniFilter GF/B, tratada con antelación con 1% de BSA, y se las lavó 6 veces con 650 µl de amortiguador de lavado (PBS helado). Las placas se secaron durante la noche a 37°C, se agregaron aproximadamente 45 µl de MicroScint™-20 (Perkin Elmer) y se cuantificó la radiactividad incorporada por espectroscopia de centelleo líquido. Las curvas de inhibición se analizaron usando el conjunto de software GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Los valores de IC₅₀ se generaron a partir de las curvas de respuesta a la concentración, usando el algoritmo de respuesta a la dosis sigmoidal (con pendiente variable) en Prism GraphPad.

Los compuestos de la invención se probaron en este ensayo o en un ensayo a base de fluorescencia como se describe en Tsuruda et al. (2010) *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 61(2):192-204 (datos indicados con un asterisco en la tabla), y se encontró que tienen valores de pIC₅₀ para la inhibición de recaptación de la serotonina y norepinefrina como sigue:

Ex.	SERT pIC ₅₀	NET 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

Ex.	SERT pIC ₅₀	NET 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

Ex.	SERT pIC ₅₀	NET pIC ₅₀
2-14	≥8,0*	≥7,0*
2-15	≥8,0*	≥7,0*
2-16	n.d.	n.d.
2-17	n.d.	n.d.
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

Ex.	SERT pIC ₅₀	NET pIC ₅₀
10-11	≥8,0	≥8,0
10-12	n.d.	n.d.
10-13	≥8,0	≥8,0
10-14	n.d.	n.d.
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

Ex.	SERT pIC ₅₀	NET pIC ₅₀
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
2-63	n.d.	n.d.
2-64	≥8,0*	≥8,0*
2-65	≥8,0*	≥8,0*
2-66	≥8,0	≥8,0
2-67	n.d.	n.d.
2-68	≥8,0	≥8,0
2-69	≥7,0	≥7,0
2-70	≥7,0	≥8,0
2-71	≥7,0	≥8,0

Ex.	SERT pIC ₅₀	NET pIC ₅₀
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
10-60	≥8,0*	≥8,0*
10-61	≥8,0	≥8,0
10-62	≥8,0	≥8,0
10-63	≥8,0*	≥8,0*
10-64	≥8,0	≥8,0
10-65	≥8,0*	≥8,0*
10-66	≥8,0	≥8,0
10-67	≥8,0*	≥8,0*
10-68	≥8,0	≥8,0

Ex.	SERT pIC ₅₀	NET pIC ₅₀
2-72	≥7,0	≥7,0
2-73	n.d.	n.d.
2-74	≥8,0*	≥7,0*
2-75	≥7,0	≥8,0
3	≥8,0	≥8,0
4-1	≥8,0	≥8,0
4-2	≥8,0	≥7,0
4-3	n.d.	n.d.
4-4	n.d.	n.d.
4-5	≥7,0	≥8,0
4-6	≥8,0	≥8,0
4-7	≥8,0	≥8,0
4-8	n.d.	n.d.
4-9	≥8,0*	≥8,0*
4-10	≥7,0*	≥8,0*
4-11	≥7,0*	≥8,0*
4-12	≥8,0	≥8,0
4-13	≥8,0	≥8,0
4-14	≥8,0*	≥7,0*
4-15	≥8,0*	≥7,0*
4-16	≥8,0*	≥8,0*
4-17	≥8,0*	≥7,0*
4-18	≥8,0	≥8,0
4-19	≥7,0	≥8,0
4-20	≥7,0	≥8,0
4-21	n.d.	n.d.
4-22	n.d.	n.d.
4-23	≥8,0	≥8,0
4-24	n.d.	n.d.

Ex.	SERT pIC ₅₀	NET pIC ₅₀
10-69	≥8,0	≥8,0
10-70	≥8,0	≥8,0
10-71	≥8,0*	≥8,0*
10-72	≥8,0*	≥8,0*
10-73	≥8,0	≥8,0
10-74	≥8,0*	≥8,0*
10-75	≥8,0*	≥8,0*
10-76	≥8,0*	≥7,0*
10-77	≥8,0	≥8,0
10-78	≥8,0	≥8,0
10-79	≥8,0	≥8,0
10-80	≥8,0*	≥8,0*
10-81	≥8,0	≥8,0
10-82	≥8,0	≥8,0
10-83	≥7,0*	≥8,0*
10-84	≥8,0	≥8,0
10-85	≥8,0*	≥8,0*
10-86	≥8,0	≥8,0
11	≥8,0*	≥8,0*
12-1	≥8,0*	≥8,0*
13	≥8,0	≥8,0
14-1	≥8,0	≥8,0
14-2	≥8,0	≥8,0
14-3	≥8,0	≥8,0
14-4	≥8,0*	≥7,0*
14-5	≥8,0	≥8,0
14-6	≥8,0*	≥8,0*
14-7	≥8,0*	≥7,0*
14-8	≥8,0*	≥8,0*

Ex.	SERT pIC ₅₀	NET pIC ₅₀
4-25	≥8,0	≥8,0
4-26	≥8,0*	≥8,0*
4-27	≥8,0	≥8,0
4-28	≥8,0	≥8,0
4-29	n.d.	n.d.
4-30	n.d.	n.d.
4-31	n.d.	n.d.
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*

Ex.	SERT pIC ₅₀	NET pIC ₅₀
14-9	≥8,0*	≥8,0*
15	≥8,0	≥8,0
16-1	≥7,0*	≥8,0*
16-2	≥7,0*	≥8,0*
16-3	≥6,5	≥8,0
16-4	n.d.	n.d.
16-5	n.d.	n.d.
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.

Ex.	SERT pIC ₅₀	NET pIC ₅₀
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*
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*

Ex.	SERT pIC ₅₀	NET pIC ₅₀
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*
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*

Ex.	SERT pIC ₅₀	NET pIC ₅₀
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

Ex.	SERT pIC ₅₀	NET pIC ₅₀
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*

Ex.	SERT pIC ₅₀	NET pIC ₅₀
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*
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.

Ex.	SERT pIC ₅₀	NET pIC ₅₀
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*
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*

Ex.	SERT pIC ₅₀	NET pIC ₅₀
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.

Ex.	SERT pIC ₅₀	NET pIC ₅₀
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.
22	≥8,0*	≥8,0*
23-1	≥8,0*	≥8,0*
23-2	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

Estudios de ocupación de los transportadores SERT y NET *ex vivo*

Se usan ensayos de unión de radioligandos y de captación de neurotransmisores *ex vivo* para determinar la ocupación *in vivo* del SERT y del NET en regiones seleccionadas del cerebro, después de la administración *in vivo* (aguda o crónica) de los compuestos de prueba. Después de la administración del compuesto de prueba (por vía intravenosa, intraperitoneal, oral o subcutánea, o

por otra vía) en la dosis apropiada (entre 0,0001 y 100 mg/kg), las ratas ($\geq n = 4$ por grupo) se sacrifican en los puntos de tiempo específicos (entre 10 minutos y 48 horas) por decapitación, y los cerebros se disectan en hielo. Se disectaron las regiones relevantes del cerebro, se las congeló y se las almacenó a -80°C hasta usarlas.

Ensayo de unión de radioligandos a SERT y a NET *ex vivo*

Para el ensayo de unión de radioligandos *ex vivo*, se monitorean las velocidades de asociación iniciales de los radioligandos selectivos del SERT (^3H -citalopram) y del NET (^3H -nisoxetina) con homogenatos de cerebro de rata en bruto, preparados a partir de animales que habían sido tratados con el vehículo y con el compuesto de prueba (véase Hess *et al.* (2004) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 310(2):488-497). Los homogenatos de cerebro de rata en bruto se preparan homogenizando trozos de tejido congelado en 0,15 ml (por mg de peso húmedo) de un amortiguador con Tris-HCl 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, pH 7,4. Los ensayos de asociación de radioligandos se realizan en una placa de ensayo de 96 pocillos, en un volumen total de amortiguador de ensayo de 200 μl (Tris-HCl 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, 0,025% de BSA, pH 7,4), con un peso húmedo de tejido de 650 μg (equivalente a 25 μg de proteínas). Los homogenatos se incuban durante un máximo de 5 minutos con ^3H -citalopram (3 nM) y ^3H -nisoxetina (5 nM), respectivamente, antes de terminar el ensayo mediante una filtración rápida en una placa de filtro de 96 pocillos UniFilter GF/B, tratada con antelación con 0,3% de polietilenimina. Después, los filtros se lavan 6 veces con 300 μl de amortiguador de lavado (Tris-HCl 50 mM, 0,9% de NaCl, pH 7,4, a 4°C). La unión no específica del radioligando se determina en presencia de duloxetina 1 μM o desipramina 1 μM para el ^3H -citalopram o la ^3H -nisoxetina, respectivamente. Las placas se secan durante la noche a temperatura ambiente, se agregan aproximadamente 45 μl de MicroScintTM-20 (Perkin Elmer) y se cuantifica la radiactividad unida por espectroscopia de centelleo líquido. Las velocidades de asociación iniciales del ^3H -citalopram y de la ^3H -nisoxetina se determinan por regresión lineal, usando el conjunto de software GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Se determina la velocidad promedio de la

asociación del radioligando en homogenatos de tejido de cerebro provenientes de animales tratados con el vehículo. Luego se determina el % de ocupación de los compuestos de prueba usando la siguiente ecuación:

% de ocupación = $100 \times (1 - (\text{velocidad de asociación inicial para el tejido tratado con el compuesto de prueba} / \text{velocidad de asociación promedio para el tejido tratado con el vehículo}))$

Los valores de ED₅₀ se determinan representando el log 10 de la dosis del compuesto de prueba en función del % de ocupación. Los valores de ED₅₀ se generan a partir de las curvas de respuesta a la concentración, usando el algoritmo de respuesta a la dosis sigmoïdal (con pendiente variable) en Prism GraphPad.

Ensayo de captación con SERT y NET *ex vivo*

Se usan ensayos de captación de neurotransmisores *ex vivo*, en donde se midió la captación de ³H-5-HT o de ³H-NE en homogenatos de cerebro de rata en bruto preparados a partir de animales tratados con el vehículo o con el compuesto de prueba, para determinar la ocupación *in vivo* de los transportadores del SERT y del NET (véase Wong *et al.* (1993) *Neuropsychopharmacology* 8(1):23-33). Los homogenatos de tejido cerebral en bruto se preparan homogenizando trozos de tejido congelado en 0,5 ml (por mg de peso húmedo) de un amortiguador con HEPES 10 mM, pH 7,4, que contenía sacarosa 0,32 M, ácido ascórbico 200 µM y pargilina 200 µM, a 22°C. Los ensayos de asociación de neurotransmisores se realizan en una placa de 96 pocillos Axygen, en amortiguador de ensayo en un volumen total de 350 µl (un amortiguador de bicarbonato 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 proteínas. Los homogenatos se incuban durante 5 minutos a 37°C con ³H-5-HT (20 nM) y ³H-NE (50 nM), respectivamente, antes de terminar el ensayo mediante una filtración rápida en una placa de filtro de 96 pocillos UniFilter GF/B, tratada con antelación con 1% de BSA. Se lavan las placas 6 veces con 650 µl de amortiguador de lavado (PBS helada) y se las seca durante la noche a 37°C, antes de agregar aproximadamente 45 µl de MicroScintTM-20 (Perkin Elmer). La radiactividad incorporada se cuantifica por espectroscopia de centelleo líquido. La

captación no específica del neurotransmisor se determina en un ensayo en paralelo, en donde los homogenatos se incuban con ^3H -5-HT (20 nM) o con ^3H -NE (50 nM) durante 5 minutos a 4°C.

Ensayo 4

Otros ensayos

Otros ensayos que se usan para evaluar las propiedades farmacológicas de los compuestos de prueba incluyen, sin limitaciones, el ensayo de la cinética de la unión al ligando en frío (Motulsky y Mahan (1984) *Molecular Pharmacol.* 25(1):1-9), con membranas preparadas a partir de células donde se expresa hSERT o hNET; un ensayo convencional de unión de radioligandos en membranas donde se usan compuestos radiomarcados, por ejemplo, tritiados; un ensayo de unión de radioligandos donde se usa tejido nativo, por ejemplo, de cerebro de roedores o humano; un ensayo de captación de neurotransmisores donde se usan plaquetas humanas o de roedores; un ensayo de captación de neurotransmisores donde se usan preparaciones de sinaptaciones de cerebros de roedores en bruto o puros.

Ensayo 5

Prueba de la pata en formalina

Se evalúa la capacidad de los compuestos de inhibir la respuesta comportamental evocada por una inyección de 50 μl de formalina (5%). Se fija una banda metálica en la pata trasera izquierda de ratas Sprague-Dawley macho (200-250 g) y se permite que cada rata se acostumbre a la banda durante 60 minutos en un cilindro de plástico (de 15 cm de diámetro). Los compuestos se preparan en vehículos farmacéuticamente aceptables y se los administra de manera sistémica (*i.p.*, *p.o.*) en momentos designados con antelación, antes del ataque con formalina. Los comportamientos nociceptivos espontáneos, que consisten en flexionar la pata trasera inyectada (con la banda), se cuentan de manera continua durante 60 minutos, usando un analizador automático de nocicepción (UCSD Anesthesiology Research, San Diego, CA). Las propiedades antinociceptivas de los artículos de prueba se determinan comparando la cantidad de flexiones en las ratas tratadas con el vehículo y con el compuesto (Yaksh TL *et al.*, "An automated flinch detecting system for use in the formalin nociceptive bioassay" (2001) *J. Appl.*

Physiol. 90(6):2386-2402).

Ensayo 6

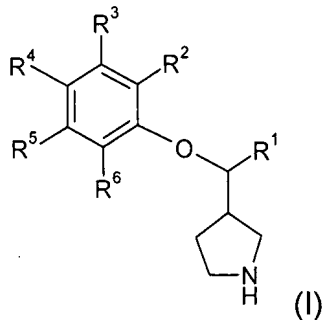
Modelo de ligadura del nervio espinal

Se evalúa la capacidad de los compuestos de revertir la alodinia táctil (sensibilidad incrementada a un estímulo mecánico inocuo) inducida por una lesión nerviosa. Se preparan quirúrgicamente ratas Sprague-Dawley macho como se describe en Kim y Chung "An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat" (1992) *Pain* 50(3):355-363. La sensibilidad mecánica se determina como la respuesta de 50% de retracción ante un estímulo mecánico inocuo (Chaplan *et al.*, "Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw" (1994) *J. Neurosci. Métodos* 53(1):55-63), antes y después de la lesión nerviosa. Entre una y cuatro semanas después de la cirugía, los compuestos se preparan en vehículos farmacéuticamente aceptables y se los administra de manera sistémica (*i.p.*, *p.o.*). El grado de sensibilidad mecánica inducida por la lesión nerviosa, antes y después del tratamiento, sirve como indicador de las propiedades antinociceptivas de los compuestos.

Aunque la presente invención ha sido descripta con referencia a aspectos o realizaciones específicas de ésta, aquellas personas con experiencia en el arte han de comprender que es posible efectuar diversos cambios o sustituir equivalentes sin apartarse del espíritu y alcance verdaderos de la invención. Además, hasta el grado permitido por las leyes y las normas aplicables a patentes, todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente citadas en la presente se incorporan por completo a modo de referencia, en la misma extensión que si cada documento se hubiera incorporado individualmente a modo de referencia en la presente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



donde:

R^1 se selecciona entre $-C_{2-6}$ alquilo, $-C_{3-8}$ cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 átomos de flúor, $-C_{2-6}$ alquenilo, y $-C_{3-6}$ alquinilo;

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

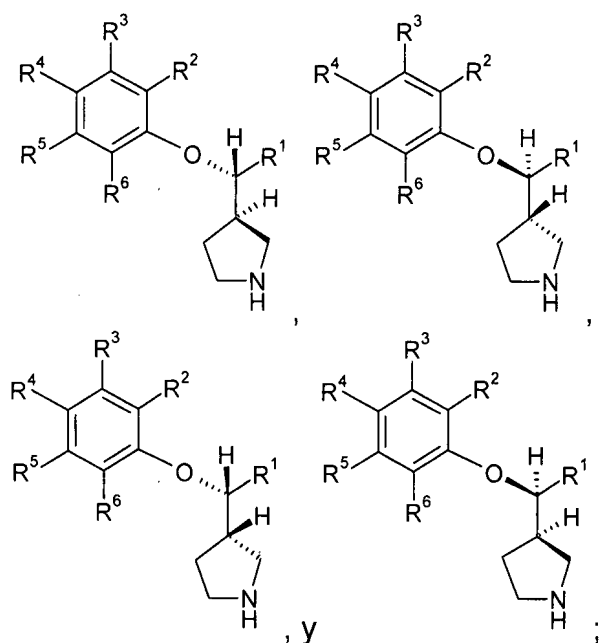
con la salvedad de que cuando R^1 es etilo, R^2 es fluoro, R^4 es cloro, R^5 es hidrógeno, y R^6 es hidrógeno, luego R^3 no es fluoro o cloro;

o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 es $-C_{2-6}$ alquilo seleccionado entre etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, y 3-pentilo.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 es $-C_{3-8}$ cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 átomos de flúor, seleccionado entre ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y 4,4-difluorociclohexilo.
4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 es but-3-enilo.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 es prop-2-inilo.
6. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R^2 es hidrógeno, halo, $-C_{1-6}$ alquilo, $-CF_3$, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-C(O)-C_{1-6}$ alquilo, $-S-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{3-8}$ cicloalquilo, o $-NO_2$.
7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde R^2 es hidrógeno, fluoro, cloro, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, $-C(O)-CH_3$, $-S-CH_3$, ciclohexilo, o $-NO_2$.
8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^3 es hidrógeno, halo, $-C_{1-6}$ alquilo, $-CF_3$, $-O-C_{1-6}$ alquilo, o $-S-C_{1-6}$ alquilo.

000153

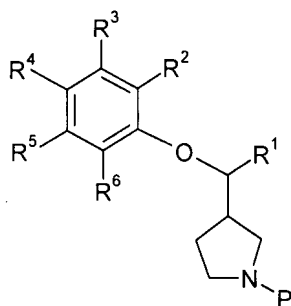
9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde R^3 es hidrógeno, fluoro, cloro, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_3$, o $-\text{S}-\text{CH}_3$.
10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^4 es hidrógeno, halo, $-\text{C}_{1-6}$ alquilo, $-\text{CF}_3$, o $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alquilo.
11. El compuesto de la reivindicación 10, en donde R^4 es hidrógeno, fluoro, cloro, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, o $-\text{O}-\text{CH}_3$.
12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^5 es hidrógeno, halo, $-\text{C}_{1-6}$ alquilo, o $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alquilo.
13. El compuesto de la reivindicación 12, en donde R^5 es hidrógeno, fluoro, cloro, $-\text{CH}_3$, o $-\text{O}-\text{CH}_3$.
14. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^6 es hidrógeno, halo, o $-\text{C}_{1-6}$ alquilo.
15. El compuesto de la reivindicación 14, en donde R^6 es hidrógeno, fluoro, cloro, o $-\text{CH}_3$.
16. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^5 y R^6 se toman juntos para formar $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$.
17. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^2 y R^3 son unidades no hidrógeno, y R^4 , R^5 , y R^6 son hidrógeno.
18. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^2 y R^4 son unidades no hidrógeno, y R^3 , R^5 , y R^6 son hidrógeno.
19. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^3 y R^4 son unidades no hidrógeno, y R^2 , R^5 , y R^6 son hidrógeno.
20. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^2 , R^3 , y R^4 son unidades no hidrógeno, y R^5 y R^6 son hidrógeno.
21. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^2 , R^4 , y R^6 son unidades no hidrógeno, y R^3 y R^5 son hidrógeno.
22. El compuesto de la reivindicación 1, en donde es 3-[1-(4-cloro-fenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina.
23. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una configuración seleccionada entre:



o está enriquecido en una forma estereoisomérica que tiene dicha configuración.

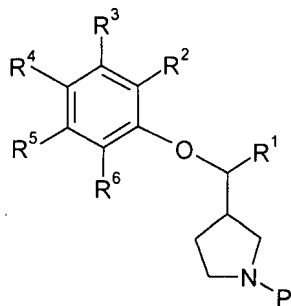
24. El compuesto de la reivindicación 23, que se selecciona entre (*R*)-3-[(*R*)-1-(4-cloro-fenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina, (*S*)-3-[(*S*)-1-(4-clorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina, (*S*)-3-[(*R*)-1-(4-clorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina, y (*R*)-3-[(*S*)-1-(4-clorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina.

25. Un método para preparar un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, cuyo proceso comprende desproteger un compuesto de la fórmula:



donde P representa un grupo protector de amino, para dar un compuesto de la fórmula I, o una sal del mismo.

26. Un intermediario útil en la síntesis de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, que tiene la fórmula:



donde P representa un grupo protector de amino.

27. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

28. La composición farmacéutica de la reivindicación 27, que también comprende un segundo agente terapéutico que se selecciona entre agentes anti-Alzheimer, anticonvulsivos, antidepresivos, agentes anti-Parkinson, inhibidores duales de la recaptación de la serotonina-norepinefrina, agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la recaptación de norepinefrina, agonistas opiáceos, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, bloqueadores de canales de sodio, simpatolíticos y combinaciones de los anteriores.

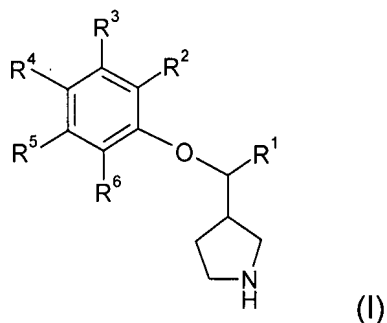
29. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, para su uso en terapia.

30. El compuesto de la reivindicación 29, para tratar trastornos de dolor, trastornos depresivos, trastornos afectivos, trastornos de hiperactividad con déficit de atención, trastornos cognitivos, la incontinencia urinaria provocada por el estrés, el síndrome de fatiga crónica, la obesidad y los síntomas vasomotores asociados con la menopausia.

31. El compuesto de la reivindicación 30, en donde el trastorno de dolor es dolor neuropático, fibromialgia o dolor crónico.

COMPUESTOS DE 3-FENOXIMETILPIRROLIDINA**RESUMEN**

En un aspecto, la invención se relaciona con compuestos de fórmula I



en donde R¹ y R²⁻⁶ tienen los valores que se definen en la descripción, o sales farmacéuticamente aceptable de éstos. Los compuestos de fórmula I son inhibidores de la recaptación de la serotonina y de la norepinefrina. En otro aspecto, la invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, métodos para usar dichos compuestos y procesos e intermediarios para prepararlos.